

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТЕФЛАЗИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ПОДРОСТКОВ С АНГИНАМИ СМЕШАННОЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

И.А. Шаповалова

*Луганский государственный медицинский университет,
Отдел экологической генетики и иммунологии
Украинского научного центра медицинской генетики АМН Украины*

В условиях экологически неблагоприятных регионов с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками или радионуклидами, существенно возрастает заболеваемость детей и подростков ангинами и ОРВИ [2]. Это связано прежде всего с отрицательным иммунодепрессивным влиянием химически вредных веществ и инкорпорированных радионуклидов на организм, снижением показателей как системного, так и местного иммунитета и естественной антиинфекционной резистентности [4,7,12]. В наших предыдущих работах было установлено, что заболеваемость среди подростков и детей школьного возраста ОРВИ и ангинами существенно зависит от региона проживания: она максимальна среди детей и подростков, которые постоянно живут в непосредственной близости к источникам интенсивного загрязнения окружающей среды - к крупным теплоцентралям, использующих угольное топливо, коксохимическим заводам, химической и нефтеперегонным комбинатам, а также проживающим в зоне действия выбросов горящих угольных терриконов [8,12]. Таким образом, влияние экологически неблагоприятных факторов обуславливает иммунодепрессию и снижение естественной антиинфекционной резистентности, и на этом фоне существенно (в 3-4 раза) возрастает частота заболеваемости ангинами и ОРВИ у детей и подростков [2,7].

Проведенные ранее нами исследования и клинические наблюдения показали, что среди детей и подростков достаточно высокий удельный вес составляют ангины смешанной вирусно-бактериальной этиологии (ВБЭ), что, по-видимому, связано со снижением естественной антиинфекционной резистентности и активацией резидентной микрофлоры на фоне респираторной вирусной инфекции. Особенно высокая частота заболеваемости ангинами ВБЭ отмечается в сезон повышенной заболеваемости ОРВИ – в октябре-декабре и феврале-марте, когда до 20-25% всех больных ангинами, госпитализированных в специализированные и в боксированные отделения имеют смешанную этиологию заболевания [2]. Поэтому актуальной является разработка рациональных способов лечения и медицинской реабилитации детей и подростков, страдающих ангинами ВБЭ, с учетом необходимости восстановления у них иммунологического гомеостаза и повышения показателей естественной антиинфекционной резистентности.

Целью настоящей работы было изучение эффективности нового украинского препарата растительного происхождения Протефлазида в комплексной терапии и медицинской реабилитации подростков, страдающих ангинами ВБЭ.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 220 подростков (103 мужского пола и 117 женского пола) в возрасте от 14 до 17 лет, которые были госпитализированы в специализированное инфекционное отделение для лечения больных ангинами (зав. – Л.Ф. Антонова) и в боксированное инфекционное отделение (зав. – канд.мед. наук Б.И. Шуль) 4-й городской клинической больницы г. Луганска. Для уточнения этиологического диагноза ангины у всех больных подростков осуществлено бактериологическое и серологическое обследование. Для бактериологического обследования забиралось отделяемое лакун небных миндалин и гнойные налеты непосредственно у постели больного подростка, с последующим исследованием общепринятыми методами на базе городской бактериологической лаборатории. Серологические исследования осуществлялись методами изучения парных сывороток от больных с помощью иммунофермент-

ного анализа (ИФА). Эти исследования осуществлялись на базе иммунологической лаборатории (зав. лабораторией – С.С. Крюкова) городского центра по борьбе и профилактике СПИД и ВИЧ –инфекцией г. Луганска (гл. врач – канд. мед. наук Р.Б. Чхетиани).

В клиническом плане среди обследованных подростков было 162 (73,6%) пациента с лакунарной ангиной и 58 (26,4%) – с фолликулярной. Среднетяжелое течение заболевания было у 181 (82,3%) наблюдавшихся подростков, тяжелое – у 39 (17,7%). Клиника ангины была типичной и характеризовалась общетоксическим синдромом и местными воспалительными изменениями в ротоглотке; более детальная характеристика особенностей клинической картины у наблюдавшихся представлены ниже. За время пребывания в специализированном инфекционном стационаре для госпитализации больных ангинами или боксированном отделении, подростки, страдающие ангинами, получали лечение, адекватное тяжести заболевания. При среднетяжелом течении ангины лечение включало антибактериальные препараты для перорального применения (ампициллин, оксациллин, цефалексин, бисептол), противовоспалительные и жаропонижающие средства, антигистаминные препараты, аскорутин, обильное питье, физиотерапевтические методы (КУФ или УФО на область небных миндалин, при необходимости – УВЧ или СВЧ на область регионарных (подчелюстных) лимфатических узлов). При тяжелом течении ангины усиливалась антибактериальная терапия за счет парентерального введения антибиотиков, при необходимости – их комбинаций (ампиокс, ампициллин с гентамицином), назначалась детоксицирующая терапия (внутривенно введение глюкозо-солевых растворов), энтеросорбция, в ряде случаев – однократная инфузия неогемодеза или реосорбилакта).

Объем дополнительного лабораторного обследования включал определение «средних молекул» (СМ) в сыворотке крови [1] поскольку они отображают выраженность синдрома «метаболической интоксикации» (СМИ), характерного для многих заболеваний инфекционного генеза, в частности для ангины [1]. Изучался также уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон [9] с учетом патогенетического значения данного показателя при ангинах [13]. Молекулярный состав ЦИК исследовали методом дифференцированной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ [10]. При этом анализировали содержание в крови крупномолекулярной (<19S), средномолекулярной (11S-19S) и мелкомолекулярной (<11S) фракций иммунных комплексов. Изучали также фагоцитарную активность моноцитов (ФАМ) периферической крови с помощью чашечкового метода [11]. В качестве тест-объекта фагоцитоза использовали живую суточную культуру стандартного штамма №505 *Staph. aureus*. При анализе фагоцитарной активности моноцитов вычисляли следующие показатели: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс переваривания (ИП).

Для изучения эффективности Протефлазида наблюдавшиеся подростки были разделены на 2 группы, основную (86 подростков), которые дополнительно к вышеуказанному лечению получали Протефлазид и группу сопоставления (134 подростка), которые лечились только с помощью общепринятых препаратов. Обе группы были рандомизированы по тяжести заболевания, формам ангины, возрасту и полу. Протефлазид назначали с момента поступления подростков в стационар: в возрасте 14-15 лет по 6 капель 3 раза в день внутрь на протяжении всего периода пребывания в стационаре и затем в периоде диспансерного наблюдения по 5 капель 2 раза в день еще на протяжении 1 месяца после выписки. Подросткам 16-17 лет Протефлазид назначали по 8 капель 3 раза в день внутрь в период пребывания в инфекционном стационаре и по 5 капель 2 раза в день в течение месяца после выписки.

При включении Протефлазида в комплекс лечебных препаратов при ангинах ВБЭ исходили из того, что этот препарат обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектом, повышает естественную антиинфекционную резистентность организма и рекомендуется при лечении вирусных инфекций и в комплексной терапии иммунодефицитных состояний различного генеза [6,8].

Полученные результаты подвергали математической обработке с применением стандартного пакета прикладных программ, на компьютере Celeron 300A.

Полученные результаты и их анализ

В клиническом плане заболевание среди обследованных подростков было типичным и характеризовалось наличием синдрома инфекционного токсикоза (слабость, недомогание, головная боль, снижение или полное отсутствие аппетита, повышение температуры тела в пределах 38,2-40,5° С, как правило, соответствующее тяжести течения заболевания) и местных воспалительных изменений в ротоглотке (гиперемия и отек небных миндалин, наличие гнойных фолликулов при фолликулярной ангине, гнойных налетов на поверхности миндалин при лакунарной ангине), а также увеличением и болезненностью регионарных (подчелюстных лимфатических узлов). У 186 (84,5%) пациентов, кроме того, имелись признаки в виде ринита, риноконъюнктивита, ринофарингита, что позволяло заподозрить вирусно-бактериальную этиологию ангины; у 23 (10,5%) имела место клиника герпетической ангины (высыпание сходных с герпетическими высыпаниями на небных миндалинах и слизистой оболочке неба).

При сопоставлении динамики клинических показателей в группе больных ангинами ВБЭ, получавших (основная) и не получавших (сопоставления) Протефлазид, было установлено, что в основной группе имеет место более быстрая динамика клинических показателей, которая в целом характеризовалась сокращением продолжительности сохранения интоксикационного синдрома и ускорением ликвидации местных воспалительных изменений в ротоглотке, а также исчезновения симптоматики ринита или риноконъюнктивита (табл. 1).

Таблица 1

Влияние Протефлазида на клинические показатели у подростков с ангинами ВБЭ (M±m)

| Клинические показатели | Основная группа | группа сопоставления | разница между группами | P |
|---|-----------------|----------------------|------------------------|-------|
| Длительность сохранения (дней) общей слабости | 4,0±0,2 | 6,5±0,1 | 2,5±0,1 | <0,05 |
| недомогания | 4,1±0,15 | 6,6±0,1 | 2,5±0,1 | <0,05 |
| головной боли | 2,0±0,05 | 4,0±0,05 | 2,0±0,05 | <0,01 |
| снижения аппетита | 2,2±0,05 | 5,2±0,1 | 3,0±0,1 | <0,01 |
| снижения работоспособности | 4,0±0,15 | 7,2±0,1 | 3,2±0,1 | <0,01 |
| болей в горле | 2,2±0,05 | 4,0±0,05 | 1,8±0,03 | <0,01 |
| лихорадки | 2,2±0,05 | 3,5±0,05 | 1,3±0,03 | <0,05 |
| гиперемии небных миндалин | 4,5±0,2 | 6,6±0,1 | 2,1±0,05 | <0,05 |
| гнойных фолликулов | 3,6±0,1 | 5,3±0,05 | 1,4±0,04 | <0,05 |
| налетов в лакунах | 3,8±0,1 | 5,1±0,05 | 1,3±0,03 | <0,05 |
| увеличения подчелюстных лимфоузлов | 4,0±0,2 | 6,9±0,1 | 2,9±0,1 | <0,05 |
| болезненности подчелюстных лимфоузлов | 3,8±0,1 | 5,2±0,05 | 1,4±0,03 | <0,05 |
| астенического синдрома | 6,0±0,1 | 9,3±0,2 | 2,3±0,05 | <0,01 |
| гипертрофии небных миндалин | 6,1±0,1 | 9,0±0,2 | 2,9±0,05 | <0,05 |

Из таблицы 1 следует, что включение Протефлазида в комплекс лечебных мероприятий при ангинах ВБЭ у подростков способствует достоверному сокращению продолжительности сохранения клинических симптомов заболевания. Действительно, в группе подростков, которые получали Протефлазид в комплексной терапии ангины, длительность сохранения общей слабости снизилась в среднем на 2,5±0,1 дня (P< 0,05), недомогания – также на 2,5±0,1 дня (P< 0,05), головной боли (как проявления общетоксического синдрома) – на 2,0±0,05 дня (P< 0,01), снижения аппетита – на 3,0±0,1 дня (P< 0,01), снижения умственной и физической работоспособности на 3,2±0,1 дня (P< 0,01), болей в горле, усиливающихся при глотании на 1,8±0,03 дня (P< 0,01), лихорадки – на 1,3±0,03 дня (P< 0,05). Следовательно, применение Протефлазида обеспечивает снижение длительности синдрома инфекционного токсикоза.

В основной группе подростков, получавшей Протефлазид, сокращалась также длительность сохранения местных воспалительных изменений в ротоглотке. Так, продолжительность сохранения гнойных фолликулов (при фолликулярной ангине) сокращалась на $1,4 \pm 0,04$ дня ($P < 0,05$), гнойных налетов в лакунах миндалин (при лакунарной ангине) – на $1,3 \pm 0,03$ дня ($P < 0,05$), увеличение регионарных (подчелюстных) лимфоузлов при пальпации также на $2,9 \pm 0,1$ дня ($P < 0,05$). В периоде ранней реконвалесценции астенический синдром после перенесенной ангины у подростков основной группы сохранялся в среднем на $3,3 \pm 0,05$ дня дольше, чем в группе сопоставления ($P < 0,01$), а гипертрофия небных миндалин – на $2,9 \pm 0,05$ дня дольше ($P < 0,05$).

По данным диспансерного наблюдения за подростками, переболевшими ангинами ВБЭ, в основной группе в течение 1 года после завершения лечения и иммунореабилитации повторные ангины были зарегистрированы у 2 подростков (2,3%), в группе сопоставления – у 10 (7,5%), т.е. в 3,3 раза чаще. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности Протефлазида и целесообразности его применения в комплексной терапии вирусно-бактериальных ангин у подростков.

При проведении лабораторного исследования было установлено, что в остром периоде заболевания, до начала осуществления лечебных мероприятий у больных обеих групп отмечались однотипные сдвиги изученных показателей. Они характеризовались, прежде всего, повышением уровня СМ в среднем в 5,54 раза в основной группе и в 5,3 раза в группе сопоставления, что свидетельствовало о наличии четко выраженного синдрома «метаболической» интоксикации [1]. Индивидуальный анализ показал, что при тяжелом течении ангины ВБЭ у подростков, повышение уровня СМ было достоверно выше, чем при среднетяжелом. Было также характерно повышение уровня ЦИК – в среднем в 1,62 раза по отношению к норме в основной группе и в 1,57 раза по сравнению с группой сопоставления (табл. 2).

Таблица 2

Влияние Протефлазида на уровень СМ и ЦИК у подростков с ангинами ВБЭ (M±m)

| Показатели | Норма | Группы | | P |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | | основная (n=86) | сопоставления (n=143) | |
| СМ, г/л | $0,52 \pm 0,03$ | $\frac{2,88 \pm 0,11}{0,62 \pm 0,05}$ | $\frac{2,76 \pm 0,12}{1,52 \pm 0,05}$ | $>0,1$ $<0,01$ |
| ЦИК, г/л в том числе: (>19S), % | $1,88 \pm 0,03$ | $\frac{3,05 \pm 0,12}{2,02 \pm 0,08}$ | $\frac{2,96 \pm 0,11}{2,44 \pm 0,09}$ | $>0,1$ $<0,05$ |
| | $44,5 \pm 2,3$ | $\frac{34,5 \pm 2,0}{43,2 \pm 1,8}$ | $\frac{35,8 \pm 2,1}{38,2 \pm 1,6}$ | $>0,1$ $<0,05$ |
| | г/л | $\frac{1,05 \pm 0,06}{0,87 \pm 0,04}$ | $\frac{1,06 \pm 0,06}{0,93 \pm 0,04}$ | $>0,1$ $<0,05$ |
| (11S-19S), % | $30,5 \pm 2,0$ | $\frac{38,2 \pm 2,1}{30,6 \pm 1,8}$ | $\frac{37,4 \pm 1,8}{36,2 \pm 1,6}$ | $>0,1$ $=0,05$ |
| | г/л | $\frac{1,17 \pm 0,06}{0,62 \pm 0,04}$ | $\frac{1,11 \pm 0,05}{0,88 \pm 0,04}$ | $>0,1$ $<0,05$ |
| (<11S), % | $25,0 \pm 1,6$ | $\frac{27,3 \pm 1,7}{26,2 \pm 1,5}$ | $\frac{26,8 \pm 1,8}{25,6 \pm 1,4}$ | $>0,1$ $>0,01$ |
| | г/л | $\frac{0,83 \pm 0,05}{0,53 \pm 0,03}$ | $\frac{0,79 \pm 0,05}{0,63 \pm 0,03}$ | $>0,1$ $=0,01$ |

Примечание: в таблице 2 и 3 в числителе – показатели до начала лечения, в знаменателе – после завершения лечения и медицинской реабилитации, критерий P вычислен между аналогичными показателями основной группы и группы сопоставления

Молекулярный состав ЦИК у обследованных подростков в остром периоде ангины характеризовался повышением как относительного, так и абсолютного содержания среднемолекулярных иммунных комплексов, (11S-19S) а также фракции низкомолекулярных (<11S) ЦИК. Так, в основной группе средний показатель абсолютного содержания а также фракции

среднемолекулярных ЦИК составил $1,17 \pm 0,06$ г/л, что в 2,1 раза выше нормы; в группе сопоставления – $1,11 \pm 0,05$ г/л, т.е. в 2 раза выше нормы ($P < 0,01$). Соответственно этому средняя концентрация мелкомолекулярных ($< 11S$) ЦИК в основной группе в 1,8 раза выше нормы, в группе сопоставления – в 1,7 раза, т.е. соответственно, $0,83 \pm 0,05$ г/л и $0,79 \pm 0,05$ г/л при норме $0,47 \pm 0,03$ г/л ($P < 0,01$).

Итак, полученные данные свидетельствуют, что у подростков в остром периоде ангины (до начала лечения) отмечается существенное возрастание уровня СМ в сыворотке крови и возрастание концентрации ЦИК, преимущественно за счет наиболее патогенных среднемолекулярной (11S-19S) и мелкомолекулярной ($< 11S$) фракции, в то время, как абсолютное количество крупномолекулярных ($< 19S$) иммунных комплексов у большинства обследованных подростков сохранялось или слегка превышало верхнюю границу нормы ($P > 0,05$).

При повторном лабораторном обследовании, проведенном после завершения курса лечения и медицинской реабилитации (в основной группе подростков – с применением Протефлазида) было установлено, что у подростков основной группы имеет место четко выраженная положительная динамика изученных показателей. Так, в основной группе обследованных подростков с диагнозом ангины ВБЭ уровень СМ снизился в среднем в 4,6 раза по сравнению с их исходной концентрацией, тогда как за этот же период в группе сопоставления – только в 1,82 раза ($P < 0,01$). На момент завершения курса иммунореабилитации с использованием Протефлазида в основной группе больных концентрация СМ соответствовала верхней границе нормы или лишь слегка ее превышала. В группе сопоставления в этот период концентрация СМ была в среднем в 2,9 раза выше нормы ($P < 0,01$), что свидетельствовало о сохранении СМ. При проведении клинико-биохимических параллелей было установлено, что существенное повышение уровня СМ сохраняется преимущественно у подростков с наличием остаточных явлений перенесенной ангины (гипертрофия небных миндалин, увеличение и чувствительность регионарных лимфатических узлов, субфебрилитет и др.) или наличия фонового хронического тонзиллита, что было подтверждено при детальном ЛОР-обследовании.

В основной группе подростков, страдающих ангинами смешанной ВБЭ, к моменту завершения курса иммунореабилитации с применением Протефлазида, уровень ЦИК снизился до верхней границы нормы и составил в среднем по группе $2,02 \pm 0,08$ г/л. В этот период в группе сопоставления уровень ЦИК равнялся в среднем $2,44 \pm 0,09$ г/л, т.е. был в 1,3 раза выше нормы ($P < 0,05$). Как видно из таблицы 2, молекулярный состав ЦИК в основной группе на момент завершения курса иммунореабилитации нормализовался как в плане соотношения фракций различной молекулярной массы, так и в отношении их абсолютного содержания. В то же время в группе сопоставления, которая не получала Протефлазида, несмотря на некоторую тенденцию к снижению среднемолекулярной фракции, ее содержание оставалось достоверно выше показателя нормы ($P < 0,05$). Полученные данные позволяют считать, что применение Протефлазида в комплексной терапии подростков, страдающих ангинами ВБЭ, патогенетически оправдано, поскольку наряду с положительным влиянием на клинические показатели позволяет также нормализацию ряда лабораторных тестов, а именно уровень СМ, ЦИК и молекулярный состав последних.

Известно, что элиминация ЦИК в организме зависит, главным образом, от функционального состояния макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС), поскольку именно макрофаги фагоцитируют и разрушают иммунные комплексы, выводя их, таким образом, из кровотока.

Поэтому нас заинтересовал вопрос о функциональном состоянии МФС у обследованных подростков и влиянии на него Протефлазида, как препарата с выраженным иммуноактивным эффектом. Для суждения о функциональном состоянии МФС были изучены показатели ФАМ у 38 подростков основной группы и 43 – из группы сопоставления. В результате проведенных исследований было установлено, что до начала лечения в обеих группах были однотипные изменения показателей ФАМ, которые характеризовались снижением ФИ и ФЧ, уменьшением ИА, и в особенности, ИП, что свидетельствовало об угнетении фазы переваривания. Таким образом, полученные данные свидетельствовали о выраженных сдвигах показателей ФАМ у обследованных подростков, и в особенности же, угнетении процессов переваривания поглощенных микроорганизмов. По всей видимости, аналогичная закономерность будет

характерна и для процесса поглощения иммунных комплексов, в связи с чем тормозится их элиминация, а концентрация в сыворотке крови сохраняется на довольно высоком уровне.

При повторном проведении изучения ФАМ было установлено, что в основной группе подростков, страдающих ангинами ВБЭ, имело место четко выраженное положительное действие Протефлазида на фагоцитарную активность моноцитов, что проявлялось нормализацией всех изученных коэффициентов – ФИ, ФЧ, ИА и ИП (табл. 3) В то же время в группе сопоставления динамика фагоцитарных показателей была существенно менее выраженная, в связи с чем сохранялось достоверное снижение ФИ ($P=0,05$), ФЧ, ($P<0,05$), ИА ($P<0,05$), и ИП ($P<0,05$).

Таблица 3

Влияние Протефлазида на показатели ФАМ у подростков с ангинами ВБЭ (M±m)

| Показатели | Норма | Группы обследованных | | P |
|------------|----------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| | | основная (n=88) | сопоставления (n=41) | |
| ФИ | 28,5±1,8 | $\frac{14,6\pm0,9}{26,8\pm1,2}$ | $\frac{14,8\pm0,8}{20,2\pm1,1}$ | $>0,1$ $=0,05$ |
| ФЧ | 4,1±0,15 | $\frac{2,1\pm0,05}{3,8\pm0,11}$ | $\frac{2,3\pm0,06}{2,6\pm0,09}$ | $>0,1$ $<0,05$ |
| ИА | 18,2±0,3 | $\frac{15,6\pm0,8}{18,3\pm0,5}$ | $\frac{15,2\pm0,6}{16,6\pm0,4}$ | $>0,1$ $<0,05$ |
| ИП | 26,3±1,2 | $\frac{11,6\pm0,6}{25,2\pm0,9}$ | $\frac{11,2\pm0,5}{16,4\pm0,4}$ | $>0,1$ $<0,01$ |

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что Протефлазид оказывает четко выраженный позитивный эффект как на клинические, так и на иммунологические показатели у обследованных подростков, страдающих ангинами смешанной ВБЭ. Это позволяет рекомендовать применение Протефлазида в клинической практике в качестве средства лечения и иммуно-реабилитации подростков с ангинами, особенно смешанной вирусно-бактериальной этиологии.

Л и т е р а т у р а

1. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // *Лаборат. диагностика.* – 1997. – №1. – С. 11-16.
2. Давідчук Г.Н. Ангіни у дітей, часто хворіючих на ГРВІ: Автореф. дис. канд. мед. наук, Луганськ, 1996. – 22 с.
3. Ляшенко Ю.И. Ангина.- Л.: Медицина, 1986.- 186 с.
4. Муратова Л.К. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ангины у жителей промышленного региона: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Луганск, 1993. – 23 с.
5. Мясина А.В. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ангины у рабочих горноугольной и металлургической промышленности: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Луганск, 1991. – 17 с.
6. Протефлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. Под ред. В.И. Матяш, И.А. Боброва и соавт. – Киев, 2002. – 68 с.
7. Солдатов И. Б., Митин Ю.В., Пилков В.П., Понякина И.Д. Дисбаланс в иммунной системе у лиц часто болеющих ангиной, респираторно-вирусными заболеваниями // *Журн. ушных, носовых и горловых болезней.* – 1984. – №6. – С. 1-5.
8. Соцкая Я.А. Протефлазид, як засіб медичної реабілітації хворих на хронічний бронхіт, що перебігає на тлі повторних ангін // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.* – Київ; Луганськ; Харків, 2002. – Вип. 5 (44). – С. 143 – 150.
9. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение // *Лаборат. дело.* – 1986. – № 3. – С. 159-161.
10. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных // *Врачеб. дело.* – 1990. – № 6. – С. 116-118.
11. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Пиеничный И.Я. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // *Лаборат. дело.* – 1990. – № 9. – С. 27-29.
12. Фролов В.М., Деменков В.Р., Петруня А.М. Показатели иммунитета у рабочих коксохимических производств при ангине и хроническом тонзиллите // *Журн. ушных, носовых и горловых болезней.* – 1994. – №4. – С. 6-9.
13. Шаповалова І.О. / Циркулюючі імунні комплекси у підлітків з повторними ангінами // *Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології. Зб. наук. праць.* – Київ; Луганськ; Харків, 2002. – Вип. 5 (44). – С. 106-113.