

УДК 616.379-008.64-072-089

И.Л. Савон

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИММУНОАКТИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ НА ФОНЕ ОСЛОЖНЕННОГО СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Обследовано 58 пациентов с осложненным синдромом диабетической стопы. У 30 больных заболевание осложнилось развитием сепсиса. Установлено, что при развитии сепсиса изменения в иммунной системе направлены на ликвидацию избыточного поступления антигенов в организм, что проявляется избыточной продукцией ИЛ-10, ИЛ-1 β и дефицитом ИЛ-2. Применение иммуномодуляторов приводит к более быстрой нормализации цитокиновой и иммунной систем организма.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, сепсис, иммунокоррекция.

Известно, что у пациентов сахарным диабетом (СД) количество гнойно-некротических заболеваний мягких тканей и риск развития гангрены нижней конечности значительно выше, чем в общей популяции. Летальность при развитии осложненного синдрома диабетической стопы (СДС) достигает 20% и резко увеличивается в старшей возрастной группе [9]. Причиной повышения уровня смертности является развитие сепсиса – особой формы ответа организма на массивную колонизацию его условно-патогенной флорой [8]. Возникновение сепсиса возможно при наличии иммунодепрессии, что является одним из значимых патогенетических звеньев [1]. Постоянная антигенная стимуляция, выраженный дисбаланс цитокинов оказывают непосредственное влияние на тип и длительность иммунного ответа, развития воспалительной реакции и т.д. [3, 4].

На сегодняшний день дискуссионным остается вопрос о применении иммуномодуляторов при острых гнойных инфекционных процессах [7], так как часто используемые препараты не дают ожидаемого результата [2, 6]. Тем не менее, тяжелые формы иммунодепрессии самостоятельно компенсироваться не могут, а применяемая этиотропная терапия септических состояний недостаточно эффективна [5].

Это обстоятельство требует дальнейшего изучения особенностей иммунного статуса у больных с осложненным СДС, протекающих на фоне развития сепсиса и оценки иммунокорректирующих эффектов терапии.

Цель исследования – изучить особенности клеточного иммунитета у больных с осложненным СДС на фоне развития сепсиса с учетом состояния цитокинового статуса, а также обоснование эффективности препаратов для коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы

Обследовано 58 пациентов с осложненным СДС, находившийся на стационарном лечении в гнойно-септическом центре с койками диабетической стопы городской клинической больницы № 3 г. Запорожье за период 2009-2011 гг. Возраст пациентов составил $67,4 \pm 3,2$ года. Средняя продолжительность заболевания СД ровнялась $12,4 \pm 2,7$ лет.

Исследуемые больные были распределены по группам:

- группа сравнения (больные с СДС без осложнений), в количестве 28 человек;
- больные с сепсисом, на фоне осложненного СДС, в количестве 30 человек. Эти пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от вида получаемого лечения. I группа – больные, получавшие стандартное лечение – 15 человек и II группа – получавшие модифицированное лечение – 15 пациентов.

Комплекс стандартных мероприятий по лечению сепсиса включал в себя проведение интенсивной терапии, направленной на поддержание системы гомеостаза и жизненных функций, симптоматическую и антибактериальную терапию, хирургическое лечение.

Модифицированное лечение отличалось дополнительным использованием иммунокорректоров – эрбисола и субалина.

Эрбисол – комплекс природных небелковых низкомолекулярных органических соединений негормонального происхождения, полученных из животной эмбриональной ткани. Эрбисол обладает иммуномодулирующим и иммунокорректирующим действием. Применяли по 2 мл внутримышечно, дважды в сутки, утром и вечером в течение 10 дней.

Основой Субалина является штамм *Bacillus subtilis* 2335/105, содержащий рекомбинантную плазмиду с геном интерферона α -2 человека. Субалин оказывает антибактериальный, противовирусный, иммуномодулирующий и противоопухолевый лечебные эффекты. Применялся по 2 дозы 2 раза в день в течение 10 дней.

Исследование проводили в динамике: при госпитализации, на 7-8, 12-16 и 25-30 сутки. Сравнение иммунного статуса пациентов проводилось так же с показателями доноров (условно здоровый контингент) в количестве 20 человек.

Проводилось определение субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител к антигенам CD_{3+} (Т-лимфоциты), CD_{4+} (Т-хелперы), CD_{8+} (Т-супрессоры), CD_{25+} (активированные Т-лимфоциты), а также путем расчета иммунорегуляторного индекса CD_{4+}/CD_{8+} .

Для оценки нарушений иммунной системы использовали универсальный метод оценки иммунных расстройств, разработанный Зем-

сковым А.М. (1996). Степень иммунных расстройств рассчитывали по формуле:

$$\left(\frac{\text{показатель конкретного больного}}{\text{показатель, принятый за норму}} - 1,0 \right) \times 100,0$$

В случае получения положительных значений оценивали степень активации (стимуляции) иммунной системы, при отрицательных значениях – степень иммунной недостаточности. Если полученные значения лежат в интервале 1-33% – это соответствует первой (1) степени иммунных расстройств, от 34 до 66% – второй (2) степени иммунных расстройств, в пределах 67-100% и выше – третьей (3) степени иммунных расстройств.

Определение цитокинов в периферической крови осуществлялось с помощью ИФА и наборов реактивов производства «Вектор Бест», Россия.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета «Statgraphics Plus for Windows 7,0».

Результаты и обсуждение

Разнообразие нарушений в иммунной системе, имеющее место при сепсисе, является основанием для их изучения. Основное влияние на иммунную систему оказывает цитокиновая регуляция (в частности ИЛ-2), лежащая в основе системных патофизиологических нарушений.

У больных с сепсисом на фоне осложненно-

Динамика показателей цитокинового статуса у больных сепсисом ($M \pm m$)

Таблица 1.

Показатели, пкг/л	Группа сравнения (n=28)	При госпитализации (n=30)	Сроки исследования					
			7-8 сутки		12-16 сутки		25-30 сутки	
			Группа I (n=14)	Группа II (n=13)	Группа I (n=12)	Группа II (n=11)	Группа I (n=10)	Группа II (n=9)
ИЛ-1 β ,	2,1 \pm 0,03	6,2 \pm 0,2*	0,9 \pm 0,05*.*	4,1 \pm 0,1*.*	1,5 \pm 0,01*.*	3,2 \pm 0,2*.*	2,1 \pm 0,6#	2,2 \pm 0,01#
ИЛ-2	4,2 \pm 0,03	2,4 \pm 0,7*	2,3 \pm 0,9*	3,5 \pm 0,2*.*	3,0 \pm 0,7*.*	4,0 \pm 0,3#	4,1 \pm 0,4#	4,2 \pm 0,6#
TNF- α	3,3 \pm 0,4	15,4 \pm 0,9*	10,6 \pm 1,9*.*	9,0 \pm 1,5*.*	8,4 \pm 0,9*.*	5,2 \pm 0,8*.*	3,2 \pm 0,5#	3,2 \pm 0,4#
ИЛ-6	9,3 \pm 0,7	41,6 \pm 1,0*	15,0 \pm 1,2*.*	14,5 \pm 1,3*.*	13,3 \pm 2,1*.*	11,0 \pm 0,5*.*	11,6 \pm 1,9#	10,5 \pm 0,3*.*
ИЛ-10	3,8 \pm 0,2	18,6 \pm 1,7*	7,8 \pm 0,1*.*	7,0 \pm 0,7*.*	7,2 \pm 0,7*.*	4,1 \pm 0,5*.*	4,2 \pm 0,1#	4,1 \pm 0,3*.*

Примечания: * $p < 0,05$ относительно группы сравнения; # $p < 0,05$ относительно показателей при госпитализации.

го СДС при госпиталізації відбувалось збільшення рівня ІЛ-1 β , TNF- α , ІЛ-10 на 195% ($p < 0,001$), 366% ($p < 0,001$), 347% ($p < 0,001$) і зниження рівня ІЛ-2 на 43% ($p < 0,05$) по відношенню до групи порівняння (табл. 1.).

У хворих I групи на 7-8 днів спостерігалося зниження рівня ІЛ-1 β на 58% ($p < 0,05$) відносно значень групи порівняння і на 86% ($p < 0,05$) відносно значень при госпиталізації. Рівень ІЛ-2 був знижений відносно показателів групи порівняння на 46% ($p < 0,05$) і відповідав значенням при госпиталізації ($p > 0,05$). Вміст TNF- α , ІЛ-6 і ІЛ-10 перевищував значення групи порівняння на 221% ($p < 0,001$), 61% ($p < 0,001$) і 105% ($p < 0,001$), але було знижено відносно показателів при госпиталізації на 32% ($p < 0,05$), 64% ($p < 0,05$) і 59% ($p < 0,05$) відповідно.

На 12-16 днів спостерігалося зниження рівня ІЛ-1 β як по відношенню до групи порівняння, так і при госпиталізації на 29% ($p < 0,05$) і 76% ($p < 0,05$) відповідно, рівень ІЛ-2 був знижений відносно показателів групи порівняння на 29% ($p < 0,05$) і збільшений відносно показателів при госпиталізації на 25% ($p < 0,05$). Вміст TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-10 було збільшено відносно значень групи порівняння на 154% ($p < 0,001$), 43% ($p < 0,05$) і 89% ($p < 0,05$) і знижено відносно показателів при госпиталізації на 46% ($p < 0,05$), 69% ($p < 0,05$), 62% ($p < 0,05$) відповідно.

На 25-30 днів рівень ІЛ-1 β , ІЛ-2, TNF- α відповідав значенням групи порівняння ($p > 0,05$), але відносно показателів при госпиталізації були знижені на 67% ($p < 0,05$), 70% ($p < 0,05$) і 79% ($p < 0,05$) відповідно.

Вміст ІЛ-6, ІЛ-10 перевищував значення групи порівняння на 24% ($p < 0,05$) і 10% ($p < 0,05$), але було знижено відносно показателів при госпиталізації на 73% ($p < 0,05$) і 78% ($p < 0,05$) відповідно.

У хворих II групи на 7-8 днів спостерігалося збільшення рівня ІЛ-1 β відносно групи порівняння на 95% ($p < 0,05$), і зниження відносно показателів при госпиталізації на 34% ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-2 був знижений відносно групи порівняння на 17% ($p < 0,05$) і збільшений відносно показателів при госпиталізації на 45% ($p < 0,05$) со-

відповідно. Показателі TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-10 перевищували значення групи порівняння на 172% ($p < 0,001$), 55% ($p < 0,05$) і 84% ($p < 0,05$), але були знижені відносно показателів при госпиталізації на 42% ($p < 0,05$), 66% ($p < 0,001$) і 63% ($p < 0,05$) відповідно.

На 12-16 днів рівень ІЛ-1 β був збільшений відносно значень групи порівняння на 52% ($p < 0,05$), але знижений відносно показателів при госпиталізації на 49% ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-2 практично відповідав значенням групи порівняння ($p > 0,05$), але перевищував показателі при госпиталізації на 66% ($p < 0,05$) відповідно. Рівні TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-10 були збільшені відносно групи порівняння на 57% ($p < 0,05$), 18% ($p < 0,05$), 47% ($p < 0,05$) і знижені відносно показателів при госпиталізації на 66% ($p < 0,05$), 74% ($p < 0,05$) і 120% ($p < 0,05$) відповідно.

На 25-30 днів рівні ІЛ-1 β , ІЛ-2, TNF- α відповідали значенням групи порівняння ($p > 0,05$), але були знижені відносно показателів при госпиталізації на 65% ($p < 0,05$), 75% ($p < 0,05$) і 80% ($p < 0,05$) відповідно. Вміст ІЛ-6 і ІЛ-10 перевищував значення групи порівняння на 12% ($p < 0,05$) і 7% ($p \geq 0,05$), але було знижено відносно показателів при госпиталізації на 75% ($p < 0,05$) і 78% ($p < 0,05$) відповідно.

У хворих з сепсисом при госпиталізації спостерігалося зниження вмісту СД $_3^+$ на 39% ($p < 0,05$) відносно значень донорів і на 34% ($p < 0,05$) відносно групи порівняння, а також зниження СД $_4^+$ на 49% ($p < 0,05$) і 56% ($p < 0,05$) відповідно.

Вміст СД $_4^+$ було знижено як по відношенню до донорів, так і до групи порівняння на 49% ($p < 0,05$) і 56% ($p < 0,05$) відповідно.

Рівень СД $_8^+$ був знижений відносно значень донорів на 12% ($p < 0,05$) і збільшений відносно групи порівняння на 89% ($p < 0,05$). Імунорегуляторний коефіцієнт був знижений на 34% ($p < 0,05$) і 77% ($p < 0,05$) відповідно. Рівень СД $_{25}^+$ був збільшений як по відношенню до значень донорів, так і до групи порівняння на 10% ($p < 0,05$) і 18% ($p < 0,05$) відповідно.

На основі отриманих результатів формула імунних розладів при госпиталіза-

ции имела следующих вид: $CD_3^{+2} CD_4^{+2} CD_8^{+1} CD_{25}^{+2}$, из чего следует, что система находится в состоянии иммунодепрессии (что присуще септическим состояниям), а по степени выраженности иммунных расстройств (II степень) может быть квалифицирована как вторичная иммунная недостаточность (табл. 2.).

На 7-8 сутки у больных I группы содержание CD_3^+ и CD_4^+ было снижено как относительно значений доноров на 42% ($p < 0,05$) и 49% ($p < 0,05$) соответственно, так и группы сравнения на 37% ($p < 0,05$) и 56% ($p < 0,05$) соответственно. Уровень CD_8^+ был снижен относительно значений доноров на 23% ($p < 0,05$) и увеличен относительно группы сравнения на 89% ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный коэффициент был снижен на 86% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения.

На 12-16 сутки у больных I группы наблюдалось снижение уровней CD_3^+ и CD_4^+ как по отношению к значениям доноров на 33% ($p < 0,05$) и 36% ($p < 0,05$) соответственно, так и к группе сравнения на 29% ($p < 0,05$) и 45% ($p < 0,05$) соответственно. Уровень CD_8^+ был снижен как относительно значений доноров на 11%, так и по отношению к группе сравнения на 118% ($p < 0,001$). Иммунорегуляторный коэффициент был снижен на 25% ($p < 0,05$) и 74% ($p < 0,05$). Уровень CD_{25}^+ снижен на 39% ($p < 0,05$) и 35% ($p < 0,05$) соответственно.

Формула иммунных расстройств как на 7-8, так и на 12-16 сутки имела следующий вид:

$CD_3^{+1} CD_4^{+2} CD_8^{+1} CD_{25}^{+2}$, что соответствовало II степени иммунных расстройств.

На 25-30 сутки у больных I группы содержание CD_3^+ и CD_4^+ было снижено как по отношению к значениям доноров на 28% ($p < 0,05$) и 14% ($p < 0,05$) соответственно, так и группе сравнения на 23% ($p < 0,05$) и 24% ($p < 0,05$) соответственно. Уровень CD_8^+ снижен относительно показателей доноров на 11% ($p < 0,05$) и увеличен относительно группы сравнения на 79% ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный коэффициент практически соответствовал показателям доноров ($p > 0,05$), но был снижен относительно показателей группы сравнения на 68% ($p < 0,05$). Уровень CD_{25}^+ снижен как по отношению к показателям доноров на 25% ($p < 0,05$), так и группы сравнения на 20% ($p < 0,05$).

Формула иммунных расстройств на 25-30 сутки имела следующий вид $CD_3^{+1} CD_4^{+1} CD_8^{+1} CD_{25}^{+1}$, что свидетельствовало о I степени иммунных расстройств.

Таким образом, на протяжении всего периода обследования у больных I группы наблюдалась иммунная дисфункция, резко выраженная при госпитализации, на 7-8 и 12-16 сутки с постепенным снижением степени нарушений на 25-30 сутки.

Уровни CD_3^+ и CD_4^+ на 7-8 сутки у больных II группы были снижены относительно показателей доноров на 36% ($p < 0,05$) и 39% ($p < 0,05$), а группы сравнения на 31% ($p < 0,05$)

Таблица 2.

Динамика показателей клеточного иммунитета у больных сепсисом ($M \pm m$)

Показатели	Доноры (n=20)	Группа сравнения (n=28)	При госпитализации (n=30)	Сроки исследования					
				7-8 сутки		12-16 сутки		25-30 сутки	
				Группа I (n=14)	Группа II (n=13)	Группа I (n=12)	Группа II (n=11)	Группа I (n=10)	Группа II (n=9)
CD3+	65,3 ±1,3	60,9 ±1,2*	40,1 ±1,1*.#	38,4 ±1,2*.#	42,4 ±1,8*.#	43,2 ±1,4*.#	50,3 ±1,1*.#	47,5 ±1,2*.#	60,3 ±1,4**
CD4+	39,3 ±1,2	46,1 ±1,0*	20,4 ±0,9*.#	20,3 ±1,3*.#	24,1 ±2,2*.#	25,4 ±1,2*.#	32,3 ±1,5*.#	33,8 ±1,4*.#	35,2 ±1,7*.#
CD8+	32,6 ±1,1	13,4 ±0,9*	25,4 ±1,3*.#	28,2 ±1,4*.#	30,8 ±0,5#	29,0 ±1,2*.#	30,8 ±1,4#	29,3 ±1,0*.#	30,9 ±1,5#
CD4+/ CD8+	1,2 ±0,5	3,4 ±0,2*	0,8 ±0,1*.#	0,7 ±0,03*.#	0,8 ±0,02*.#	0,9 ±0,01*.#	1,1 ±0,01#	1,1 ±0,04#	1,7 ±0,03*.#
CD25+	18,2 ±1,1	17,0 ±0,4	9,4 ±1,1*.#	8,2 ±0,1*.#	9,0 ±0,5*.#	11,1 ±1,3*.#	12,7 ±1,2*.#	13,7 ±0,5*.#	16,4 ±1,3*

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с донорами; # $p < 0,05$ относительно группы сравнения.

и 48% ($p < 0,05$) соответственно. Намети-лась тенденция к снижению уровня CD_8^+ на 4% ($p \geq 0,05$) относительно показателей доноров и увеличение относительно группы сравнения на 129% ($p < 0,001$). Иммунорегуляторный коэффициент был снижен относительно показателей доноров на 34% ($p < 0,05$) и группы сравнения на 77% ($p < 0,05$). Уровень CD_{25}^+ был снижен на 51% ($p < 0,05$) и 48% ($p < 0,05$) соответственно.

Формула иммунных расстройств на 7-8 сутки, рассчитанная на основании полученных результатов имела следующий вид – $CD_3^{+2} CD_4^{+2} CD_8^{+1} CD_{25}^{+2}$, что свидетельствовало о II степени иммунных расстройств.

На 12-16 сутки уровень CD_3^+ был снижен по отношению к группе доноров и группы сравнения на 23% ($p < 0,05$) и 18% ($p < 0,05$) соответственно, уровень CD_4^+ снижен на 18% ($p < 0,05$) и 30% ($p < 0,05$). Отмечена тенденция к снижению уровня CD_8^+ относительно показателей доноров на 6% ($p \geq 0,05$) и увеличение относительно группы сравнения на 129% ($p < 0,001$). Иммунорегуляторный коэффициент относительно показателей доноров был снижен на 9% ($p \geq 0,05$), а группы сравнения – на 78% ($p < 0,05$). Уровень CD_{25}^+ был снижен относительно показателей доноров и группы сравнения на 31% ($p < 0,05$) и 26% ($p < 0,05$) соответственно.

На 25-30 сутки отмечена тенденция к снижению уровня CD_3^+ относительно значений доноров на 7% ($p \geq 0,05$) и соответствовало показателям группы сравнения, а уровень CD_4^+ был снижен на 11% ($p < 0,05$) и 24% ($p < 0,05$) соответственно. Отмечена тенденция к снижению уровня CD_8^+ относительно показателей доноров на 6% ($p \geq 0,05$) и увеличение относительно группы сравнения на 130% ($p < 0,001$). Иммунорегуляторный коэффициент превышал значения доноров на 16% ($p < 0,05$) и был снижен относительно группы сравнения на 53% ($p < 0,05$) соответственно. Уровень CD_{25}^+ был снижен на 10% ($p < 0,05$) и 5% ($p \geq 0,05$) соответственно.

Формула иммунных расстройств как на 12-16, так и на 25-30 сутки была совершенно одинакова $CD_3^{+1} CD_4^{+1} CD_8^{+1} CD_{25}^{+1}$, что соответствовало I степени иммунных расстройств.

Выводы

При развитии сепсиса на фоне осложнен-

ного СДС, изменения в иммунной системе направлены на ликвидацию избыточного поступления антигенов в организм и стабилизацию его состояния. Негативное влияние антигенов на процессы иммунореактивности потенцируется избыточной продукцией ИЛ-10, ИЛ-1 β и дефицитом ИЛ-2.

Нарушения в иммунной системе, происходящие на 7-8 сутки в обеих группах, можно трактовать как ИЛ-2-зависимую дисфункцию с преобладанием иммунодепрессии.

Нормализация уровня ИЛ-2 и ИЛ-10 у больных I группы отмечена на 25-30 сутки, у больных II группы в более ранние сроки – на 12-16 сутки, что свидетельствует о восстановлении иммунной системы и переводит ее из состояния иммунодепрессии в дисфункцию I степени.

Применение модифицированного лечения приводит к нормализации состояния цитокиновой и иммунной систем в более ранние сроки – на 12-16 сутки, тогда как при традиционном лечении – лишь на 25-30 сутки.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ІМУНОАКТИВНИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ХВОРИХ СЕПСИСОМ НА ТЛІ УСКЛАДНЕНОГО СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

I.L. Savon

Обстежено 58 пацієнтів із ускладненим синдромом діабетичної стопи. У 30 хворих перебіг ускладнився розвитком сепсису. Встановлено, що при виникненні сепсису зміни в імунній системі направлені на ліквідацію надлишкової дії антигенів на організм, що проявляється підвищеною продукцією ІЛ-10, ІЛ-1 β та дефіцитом ІЛ-2. Використання імунomodulatorів призводить до скорішої нормалізації цитокинової та імунної систем організму.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, сепсис, імунокорекція.

EFFICIENCY OF THERAPY OF IMMUNOACTIVE DRUGS IN SEPTIC PATIENTS AGAINST THE BACKGROUND OF COMPLICATED SYNDROME OF DIABETIC FOOT

I.L. Savon

Examined 58 patients with complicated diabetic foot. In 30 patients the disease was complicated by sepsis. It is established that in the development of sepsis the changes in immune system are directed on the elimination of excessive intake of antigens to organism, which appears excessive production of IL-10, IL-1 β and IL-2 deficiency. The use of immunomodulators leads to a faster normalization of cytokin and immune systems of organism.

Keywords: a syndrome of diabetic foot, a sepsis, immunocorection.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В. Сепсис – индуцированный иммунопаралич: патогенез, диагностика и возможные пути коррекции / Н.В. Белобородова, И.Б. Дмитриева, Е.А. Черневская // Анестез. и реаним. – 2008. – № 6. – С. 42-48.
2. Белохвостикова Ю.С. Иммунокоррекция хронических форм раневой инфекции / Ю.С. Белохвостикова, С.Н. Леонова, Ю.С. Винник // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2-3. – С. 429-430.
3. Галенок В.А. Иммуномодулирующая терапия при инсулинзависимом сахарном диабете: проблемы и новые перспективы / В.А. Галенок // Тер. архив. – 1995. – Т. 66, № 12. – С. 80-84.
4. Козлов В.К. Сепсис: иммунные дисфункции в патогенезе сепсиса. Возможности диагностики / В.К. Козлов // Укр. ж. экстрем. медицины. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 19-25.
5. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов. – К. : «АННА-Т», 2007. – 296 с.
6. Пальцев Н.А. Межклеточные взаимодействия / Н.А. Пальцев, А.А. Иванов. – М. : Наука, 1995. – 418 с.
7. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196-203.
8. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents / D.M. Citron, E.J. Goldstein, C. V. Merriam [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45, № 9. – P. 2819-2828.
9. Mortality, causes of death and associated risk factors in a cohort of diabetic patients after lower-extremity amputation: a 6.5-year follow-up study in Taiwan / C.H. Tseng, C.K. Chong, C.P. Tseng [et al.] // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 197, № 1. – P. 111-117.

Стаття надійшла 03.10.2011