



## Иммуномодуляторы Иммуномакс и Гепон в комплексном лечении больных с острой гнойной хирургической инфекцией.

Чадаев А.П., Нурписов А.М.

Российский государственный медицинский университет, Москва.

Проблема гнойной хирургической инфекции до настоящего времени остается весьма актуальной, что диктует необходимость постоянного поиска новых методов ее лечения и профилактики. Одним из важных лечебных направлений является коррекция иммунодефицитных состояний, закономерно сопровождающих гнойную инфекцию и отягощающих ее течение.

Настоящая работа посвящена оценке эффективности иммуномодуляторов последнего поколения Иммуномакса и Гепона в комплексной терапии больных острой гнойной хирургической инфекцией мягких тканей. Известно, что Иммуномакс и Гепон значительно повышают эффективность иммунной защиты от различных инфекционных агентов - вирусов простого герпеса, папилломы человека, энцефаломиокардита, гепатита С, иммунодефицита человека, бешенства, ротавирусов [1-11], бактерий - сальмонелл, шигелл, клебсиелл, хламидий, микоплазм, уреоплазм [12-15], а также грибов рода *Candida* [16-18].

В доступной литературе мы не обнаружили сообщений об использовании Иммуномакса и Гепона в комплексном лечении гнойной хирургической инфекции, поэтому целью нашего исследования стало изучение эффективности парентерального применения Иммуномакса в сочетании с местным применением Гепона в комплексной терапии этого патологического состояния.

### Материалы и методы

В исследование были включены 126 пациентов с острой хирургической инфекцией мягких тканей. Больные находились на стационарном лечении в клинике общей хирургии педиатрического факультета РГМУ в период 2003-2004 гг. Большинство (67 %) больных были трудоспособного возраста - от 21 до 60 лет.

В их число входили 40 (31,7 %) пациентов с постинъекционными флегмонами и абсцессами, 24 (19 %) - с флегмонозной и гангренозной рожой, 19 (15,1 %) - с карбункулами, 18 (14,3 %) - с инфицированными ранами мягких тканей, 11 (8,7 %) - с нагноением послеоперационных ран, 7 (5,6 %) - с нагноившимися посттравматическими гематомами и 7 (5,6 %) - с флегмонами кисти.

Больные были разделены на 2 группы - основную и контрольную, состав которых был сопоставим по полу и возрасту больных, нозологическим формам и тяжести заболевания (табл. 1, 2).

Больные основной группы (65 человек) получали иммуномодуляторы в комплексе с традиционным хирургическим и медикаментозным лечением гнойных процессов. Пациенты контрольной группы (61 человек) получали такое же лечение, но без применения иммуномодуляторов.

Критериями оценки эффективности лечения служили общие и местные проявления раневого процесса. В динамике оценивали температуру тела, изменения лейкограммы крови, а местно - гиперемию, отечность, инфильтрацию окружающих рану мягких тканей, количество и характер раневого отделяемого, интенсивность некролиза, появление грануляций (их качество и скорость развития), сроки и степень эпителизации раны и формирования рубца. Определяли качественный и количественный состав раневой бактериальной инфекции, исследовали гистологию биоптатов из ран. Проводили планиметрию раневых поверхностей, вычисляли индекс «ускорения» очищения и заживления ран - процентное соотношение соответствующих сроков местных изменений в исследуемой и контрольной группах больных.

Двадцать девять (23 %) больных в экстренном оперативном лечении не нуждались. Это были пациенты с инфицированными и нагноившимися послеоперационными ранами после различных хирургических вмешательств, у которых были разведены края раны и выполнена их санация.

Таблица 1. Пол и возраст больных контрольной и основной групп

Возраст, годы	Контрольная группа		Основная группа	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
21-30	6 (9,8 %)	3 (4,9 %)	5 (7,7 %)	6 (9,2 %)
31-40	8 (13,1 %)	10 (16,4 %)	6 (9,2 %)	8 (12,3 %)
41-50	5 (8,2 %)	11 (18,1 %)	4 (6,1 %)	10 (15,4 %)
51-60	2 (3,2 %)	8 (13,1 %)	3 (4,6 %)	10 (15,4 %)
Старше 61	2 (3,2 %)	6 (9,8 %)	6 (9,2 %)	7 (10,8 %)
Всего	23 (37,5 %)	38 (62,5 %)	24 (36,9 %)	41 (63,1 %)
	61 (48,5 %)		65 (51,5 %)	

Остальные 97 (77 %) пациентов были оперированы в срочном или экстренном порядке. Им выполняли вскрытие гнояника из адекватного доступа, радикальную некрэктомию и дренирование послеоперационной раны с дополнительной ее обработкой ультразвуком низкой частоты в среде лекарственного раствора. У всех больных имелись противопоказания к наложению первичного шва на рану, т. е. она была открыта до полного очищения. Помимо этого, в комплекс лечебных мероприятий у больных обеих групп была включена антибактериальная и симптоматическая терапия.

После очищения ран от гнойных и некротических масс у 14 (21,5 %) пациентов основной группы рана была закрыта вторичными швами, а 11 (16,9 %) больным выполнялась аутодермопластика расщепленным лоскутом. В контрольной группе 9 (14,7 %) пациентам были наложены вторичные швы, а 4 (6,5 %) - произведена кожная пластика.

Пациентам основной и контрольной групп в I фазе раневого процесса после обработки гнойного очага накладывали повязки с мазью Левомеколь. Ежедневно

осуществляли перевязки, во время которых края обрабатывали 5 %-ным раствором йода, рану - 3 %-ным раствором перекиси водорода, сушили стерильными марлевыми салфетками и со дна раны брали биоптаты тканей для гистологического исследования.

Иммунокоррекцию у больных основной группы осуществляли с помощью иммуномодуляторов последнего поколения Иммуномакс и Гепона. В I фазе раневого процесса в протокол комплексного лечения были включены внутримышечные инъекции Иммуномакса по 200 ЕД через день, всего - 3 инъекции.

По завершении I фазы раневого процесса больным основной группы местно накладывали повязки с 0,004 %-ной мазью Гепона (0,002 г Гепона в 50 г мазевой основы). В контрольной группе мазь Левомеколь заменяли 10 %-ной метилурациловой мазью до полного заживления ран или оперативного закрытия раневого дефекта.

## Результаты исследований

### Результаты клинических исследований

Все больные контрольной группы с гнойными заболеваниями мягких тканей в 1-3 сутки после операции предъявляли жалобы на боли в области раны, усиливающиеся при движениях, чувство слабости, повышенную температуру тела. У пациентов имелись все признаки местной хирургической инфекции: гнойное отделяемое из раны, отек, гиперемия кожи в области раны, локальное повышение температуры. Стенки и дно ран были покрыты фибринозно-гнойным налетом, пальпация их краев была болезненной, наблюдалась инфильтрация окружающих тканей.

К 5 дню общее состояние и самочувствие больных значительно улучшалось, местно намечался процесс очищения ран и появлялись грануляции, причем он быстрее проходил у пациентов с абсцессами и инфицированными ранами, тогда как у больных с карбункулами и некротическими формами рожи - более медленно. Параллельно с очищением ран от гноя и некрозов и заполнением их грануляционной тканью исчезали местные и регионарные признаки воспаления.

Таким образом, при лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей без применения иммуномодуляторов в течение первых 7 суток от начала лечения, как правило, исчезали симптомы интоксикации и уменьшались местные признаки воспаления. Воспалительный процесс окончательно завершился у 63 % больных на 10-12 сутки от начала лечения, а у 37 % - на 13-14 сутки.

Применение иммуномодулятора Иммуномакс в начале лечения способствовало более быстрому улучшению общего состояния больных, снижению температуры тела, уменьшению интоксикации и нормализации показателей лейкоцитов. Так, в основной группе больных нормализация температуры тела наступала на  $1,9 \pm 0,3$ , а в контрольной - на  $4,3 \pm 0,9$  день ( $p < 0,05$ ) от начала лечения. Средние сроки нормализации показателей лейкоцитов составляли соответственно  $3,1 \pm 1,1$  и  $5,2 \pm 0,9$  суток от начала лечения ( $p < 0,05$ ; рис.1).

Таблица 2. Распределение больных по нозологическим формам заболеваний

Заболевания	Группы		
	контрольная	основная	всего
Нагноившиеся посттравматические гематомы	3 (4,9 %)	4 (6,2 %)	7 (5,6 %)
Флегмоны кисти	4 (6,5 %)	3 (4,6 %)	7 (5,6 %)
Инфицированные раны мягких тканей	10 (16,4 %)	8 (12,3 %)	18 (14,3 %)
Постинъекционные флегмоны и абсцессы	18 (29,5 %)	22 (33,8 %)	40 (31,7 %)
Карбункулы	8 (13,1 %)	11 (16,9 %)	19 (15,1 %)
Флегмонозная и гангренозная рожа	13 (21,3 %)	11 (16,9 %)	24 (19,0 %)
Нагноение послеоперационных ран	5 (8,2 %)	6 (9,2 %)	11 (8,7 %)
Всего	61 (48,5 %)	65 (51,5 %)	126 (100 %)

Из 65 больных основной группы 49 (75,4 %) получали антибиотики. Антибактериальная терапия в контрольной группе проводилась всем пациентам, причем 7 (14,3 %) больным в процессе лечения была произведена смена препарата из-за недостаточной эффективности.

Рис. 1. Динамика температуры и лейкоцитов у больных основной и контрольных групп

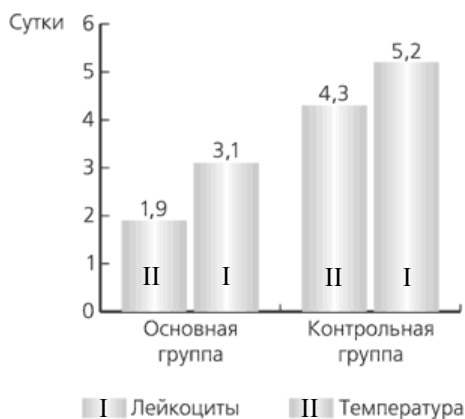


Рис. 2. Средние сроки подготовки поверхностей к оперативному закрытию



Средние сроки подготовки гнойных ран к наложению ранних вторичных швов в основной группе составили  $9,8 \pm 1,2$  дня, для кожной пластики -  $18,4 \pm 1,2$  дня; в контрольной группе (рис. 2) -  $12,6 \pm 1,1$  и  $21,8 \pm 1,3$  дня соответственно ( $p < 0,05$ ).

### Результаты планиметрических исследований

Данные планиметрических исследований свидетельствуют о том, что на фоне проводимой терапии раневые дефекты сократились к 3 суткам до  $93,5 \pm 2,4$  % в основной и до  $96,5 \pm 2,1$  % в контрольной группе ( $p < 0,05$  по сравнению с исходной площадью). На 7 сутки площадь раневой поверхности уменьшилась до  $67,4 \pm 3,1$  % у пациентов основной группы и до  $72,5 \pm 2,7$  % - контрольной ( $p < 0,05$  по сравнению с предыдущим исследованием). На 13 сутки раневые поверхности у пациентов обеих групп уменьшились приблизительно вдвое, составив  $43,2 \pm 2,6$  % в основной и  $48,7 \pm 3,1$  % - в контрольной группах ( $p < 0,05$  по сравнению с предыдущим исследованием).

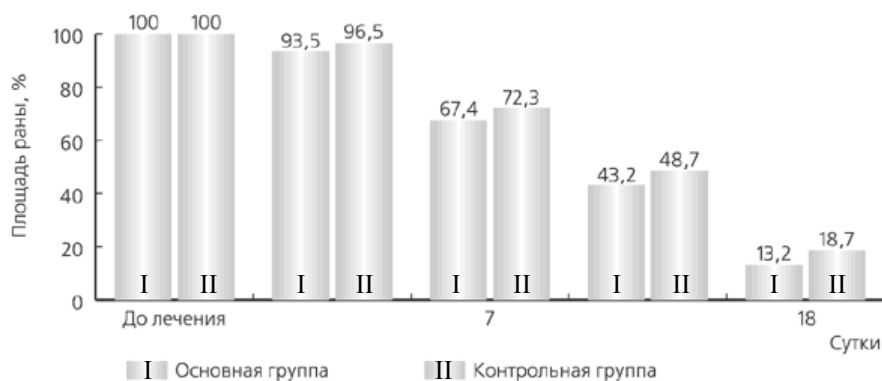
На 18 сутки у тех пациентов, которым не проводилась кожная пластика или наложение вторичных швов, площадь раневой поверхности соответствовала  $13,2 \pm 2,1$  % в основной и  $18,7 \pm 3,4$  % - в контрольной группах ( $p < 0,05$ ). Полное заживление ран вторичным натяжением с образованием рубца наблюдали на  $18,4 \pm 1,3$  сутки у пациентов основной группы и на  $20,5 \pm 1,4$  - у больных контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Результаты планиметрического исследования у больных контрольной и основной групп

Группы	Сроки исследования				
	до лечения	3 сутки	7 сутки	13 сутки	18 сутки
	площадь раны, %				
Основная	100	$93,5 \pm 2,4$	$67,4 \pm 3,1$	$43,2 \pm 2,6$	$13,2 \pm 2,1$
Контрольная	100	$96,5 \pm 2,1$	$72,3 \pm 2,7$	$48,7 \pm 3,1$	$18,7 \pm 3,4$

Таким образом, у пациентов основной группы площадь раневой поверхности уменьшалась за сутки на 5 % быстрее, а полное заживление происходило на  $2,1 \pm 0,1$  дня раньше, чем у больных контрольной группы (табл. 3, рис.3).

Рис. 3. Динамика планиметрических исследований у больных основной и контрольных групп



Средние сроки очищения ран от гнойно-некротических масс в основной группе пациентов составили  $9,9 \pm 1,2$  дня, а в контрольной -  $12,5 \pm 1,5$  ( $p < 0,05$ ). Соответственно индекс «ускорения» в основной группе составил 20,8 %. Данные о сроках очищения ран, появления грануляций и сроках заживления приведены в табл. 4 и рис .4.

### Результаты микробиологических исследований

Результаты интраоперационных посевов у 27 пациентов выявили наличие золотистого и эпидермального стафилококка (в 5 случаях в сочетании с кишечной палочкой и в 4 - со стрептококками), у 5 больных возбудителями заболевания были различные стрептококки.

Исходный уровень микробной обсемененности определяли в 1 г некротизированных тканей, иссекаемых во время операции. До начала лечения контаминация ран в обеих группах практически не различалась, составляя в среднем  $5,8 \times 10^6 \pm 1,2 \times 10^2$  колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г ткани. Через сутки после операции на фоне проводимого комплексного лечения общее число микробов в 1 г ткани составляло  $3,7 \times 10^5 \pm 1,0 \times 10^2$  КОЕ в основной и  $5,5 \times 10^5 \pm 1,1 \times 10^2$  КОЕ в контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

На 3 сутки от начала лечения количество выявленных микроорганизмов, способных вызвать рост колоний на питательных средах, составляло  $2,4 \times 10^4 \pm 1,1 \times 10^2$  КОЕ/г в основной и  $6,4 \times 10^4 \pm 1,1 \times 10^2$  КОЕ/г в контрольной группе больных ( $p < 0,01$ ).

Рис. 4. Динамика течения раневого процесса у больных контрольной и основной групп

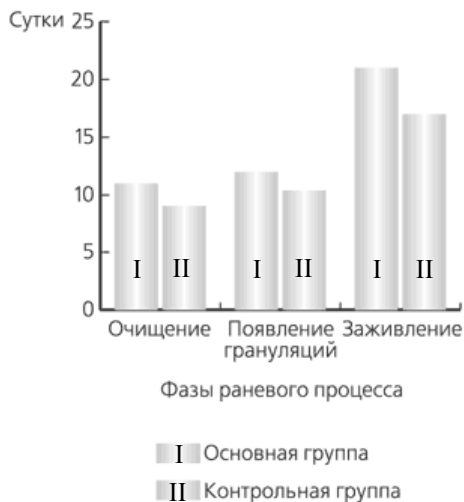
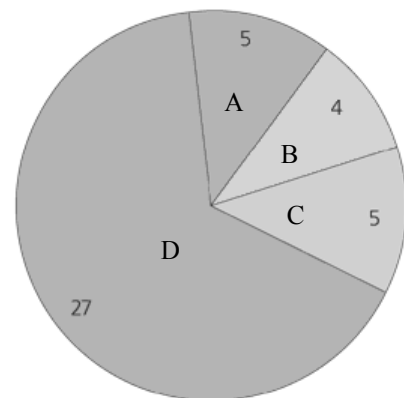


Таблица 4. Динамика течения раневого процесса у пациентов основной и контрольной групп.

Группы лечения	Очищение ран		Появление грануляций	Заживление ран	
	средние сроки, сут.	индекс "ускорения", сут. (%)		средние сроки, сут.	индекс "ускорения", сут. (%)
Контрольная	12,5 + 1,5	-	13,7 + 0,9	21,7 + 1,4	-
Основная	9,9 + 1,2	2,6 (20,8 %)	11,4 + 0,7	18,5 + 1,3	3,2 (14,7 %)

Рис. 5. Результаты интраоперационных посевов у обследованных больных



- A Различные стрептококки
- B В сочетании со стрептококками
- C В сочетании с *E. coli*
- D Золотистый и эпидермальный стафилококк

На 5 сутки после операции уровень микроорганизмов в 1 г ткани у больных контрольной группы составил  $160 \pm 25$  КОЕ, в то время как у всех больных основной группы этот показатель был менее 100 КОЕ, т. е. роста колоний в стандартных разведениях не наблюдалось ( $p < 0,01$ ).

Микробный «раневого пейзаж» представлен на рис.5, а динамика элиминации микробных возбудителей из ткани в контрольной и основной группах - в табл. 5 и на рис. 6.

Таким образом, при применении иммуномодуляторов Иммуномакс и Гепон обсемененность раневой поверхности в процессе заживления ран снижалась в 1,5 раза быстрее ( $p < 0,01$ ) по сравнению с традиционной методикой открытого ведения ран.

Таблица 5. Динамика элиминации микробных возбудителей из ткани у больных основной и контрольных групп

Группы	Сутки			
	0	1	3	5
	уровень микробной обсемененности, кое/г ткани			
Основная	$5,8 \times 10^6 \pm 1,2 \times 10^2$	$3,7 \times 10^5 \pm 1,0 \times 10^2$	$2,4 \times 10^4 \pm 1,1 \times 10^2$	менее $10^2$
Контрольная	$5,8 \times 10^6 \pm 1,2 \times 10^2$	$5,5 \times 10^5 \pm 1,1 \times 10^2$	$6,4 \times 10^4 \pm 1,1 \times 10^2$	$1,6 \times 10^2 \pm 25$

### Результаты гистологических исследований

При гистологическом исследовании выявлена практическая идентичность исходного (1 сутки после операции) состояния раны у больных основной и контрольной групп, что имеет принципиальное значение для дальнейшей оценки эффективности различных схем лечения. У всех пациентов была зарегистрирована патоморфологическая картина разлитого гнойного воспаления с диффузной экссудацией гиподермы, очаговой деструкцией жировой ткани, обилием полиморфноядерных лейкоцитов. Раны были покрыты пластинами фибрина, содержащими тканевой детрит.

Уже через 3 суток после операции намечались различия в течении раневого процесса в исследуемых группах больных.

В основной группе определялась отчетливая регрессия патологических изменений при высокой активности регенеративных процессов. Зоны предшествующего некроза замещались созревающей грануляционной тканью. Очаговые полиморфноклеточные инфильтраты с примесью нейтрофильных лейкоцитов обнаруживались преимущественно в составе разрозненных масс фибринозного экссудата на поверхности раны. В гиподерме резко сокращалась распространенность экссудативных и деструктивных изменений, приобретающих мелкоочаговый характер. Типичной была активация макрофагов и фибробластов, существенно редуцировалась сосудистая реакция. В контрольной группе раневой процесс отличался более вялой динамикой. Область гнойного воспаления была покрыта сплошным пластом экссудата и продуктов тканевого распада. Достаточно обширные очаги гнойной экссудации и тканевой деструкции выявлялись в различных областях раны, чередуясь с островками формирующейся грануляционной ткани. Обращала на себя внимание стабильность сосудистых расстройств: дилатация капилляров и венул, краевое стояние лейкоцитов, паравазальная гидратация интерстиция.

Дальнейшие наблюдения (7 сутки) подтверждали различия в динамике репаративных процессов у больных основной и контрольной групп. Так, в основной группе наблюдали полное купирование воспалительно-деструктивных проявлений, очищение и эпителизацию поверхности раны, замещение дефекта соединительной тканью.

Степень созревания грануляционной ткани была различной - очаги типичной «молодой» грануляционной ткани имели преимущественно поверхностную локализацию. Новообразованная соединительная ткань состояла из нежных пучков коллагеновых волокон различных клеточных элементов (активных фибробластов, макрофагов, лимфоцитов и др.). Аккумуляция полинуклеарных лейкоцитов была не типична. Специфика процессов организации указывает на малую вероятность формирования грубого рубца при заживлении раны у больных основной группы.

В контрольной группе патологические изменения были значительно пролонгированы. Поверхность раны больных контрольной группы была локально покрыта экссудатом, в гиподерме разрастание и созревание грануляционной ткани сочеталось с персистенцией очаговых воспалительно-деструктивных явлений. Выявлялись локусы некроза жировой ткани, скопления нейтрофилов. Особенности коллагеногенеза и архитектоники зрелой соединительной ткани, представленной преимущественно плотными фиброзными тяжами, свидетельствовали о риске развития впоследствии грубого рубца.

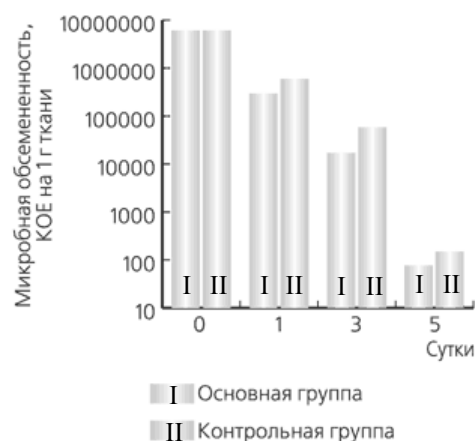
Гистологические исследования у больных основной группы на 9 сутки после операции позволяли констатировать безусловно позитивную тенденцию в процессах организации ткани. Раневой дефект был полностью замещен соединительной тканью клеточно-фибрилярного строения, морфологические признаки персистенции патологических явлений не регистрировались, поверхность раны была закрыта дифференцирующимся эпидермисом, под ним обнаруживалась узкая прерывистая полоса созревающей грануляционной ткани.

В основной массив зрелой рыхлой соединительной ткани были включены островки жировых клеток. На конечной стадии наблюдения за раневым процессом (14 сутки) становились особенно очевидными существенные различия эффекта при использовании 2 схем местного и общего лечения гнойных ран.

Морфология зоны организации у больных основной группы подтверждала предварительное заключение о практическом завершении процесса заживления раны уже к 9 суткам после операции. Последующие структурные преобразования касались только полного созревания соединительной ткани, некоторого округления ее фибриллярного каркаса, дифференцировки эпидермального пласта. В контрольной группе при окончательном очищении поверхности раны морфологическая структура рубца свидетельствовала о ряде признаков незавершенности репаративного цикла. Мозаичность его строения определялась чередованием очагов зрелой достаточно грубой фиброзной ткани и локусов грануляций, имеющих преимущественно клеточное строение и изобилующих расширенными кровеносными сосудами. Эпизодически выявлялись участки гидратации ткани и мелкие полиморфноклеточные инфильтраты.

Данные динамического гистологического исследования биоптатов ран свидетельствуют о существенных преимуществах в течении и исходе раневого процесса у больных основной группы. При использовании Иммуномакса и Гепона регистрировались более раннее включение регенераторных механизмов, высокая

Рис. 6. Динамика элиминации микробного возбудителя из ткани



активность процессов организации соединительной ткани и адекватное формирование рубца. Напротив, у больных контрольной группы на 14 сутки все еще сохранялись очаговые воспалительные изменения и грануляции, а также локусы плотного фиброза, указывающие на менее благоприятное течение процесса заживления (риск персистенции воспаления и развития грубого рубца).

## Выводы

Подводя итоги клинического исследования по применению иммуномодуляторов Иммуномакс и Гепон при широком спектре гнойных заболеваний мягких тканей, можно констатировать их высокую терапевтическую эффективность, практически отсутствие противопоказаний и реакций на применение, простоту и удобство использования.

Наше исследование подтвердило, что Гепон при местном применении оказывает выраженное противовоспалительное действие и позволяет добиться снижения количества микроорганизмов в 1 г ткани ниже критического значения в более ранние сроки, чем в контрольной группе больных. Такое действие препарата позволило закрыть раны оперативным путем на  $2,1 \pm 0,1$  дня раньше.

Благодаря общему противовоспалительному и противоинфекционному действию Иммуномакса в ряде случаев (16 больных) мы отказались от антибактериальной терапии, в частности при лечении инфицированных ран. При этом общие сроки лечения таких больных по сравнению с контрольной группой существенно сокращались.

Наш опыт применения иммуномодуляторов последнего поколения Иммуномакса и Гепона в комплексном лечении гнойной хирургической инфекции мягких тканей позволяет рекомендовать эти препараты в широкую клиническую практику.

## Литература

1. Атауллаханов Р.И., Холмс Р.Д., Катлинский А.В. и др. Иммуномодулятор «Гепон» подавляет репликацию вируса гепатита С в культуре клеток человека *in vitro* // Антибиотики и химиотерапия. 2002. Т. 47. № 8. С. 9-11.
2. Атауллаханов Р.И., Холмс Р.Д., Катлинский А.В. и др. Лечение иммуномодулятором «Гепон» повышает эффективность иммунного контроля оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2002. № 10. С. 3-11.
3. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Атауллаханов Р.И. Противовирусная активность пептидного иммуномодулятора «Гепон» при экспериментальных инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса типов 1 и 2 // Вопросы вирусологии. 2003. № 5. С. 30-33.
4. Горбарец И.П., Воронкова Н.В., Лопатина Т.В. и др. Сочетанное применение препарата «Гепон» и рекомбинантного интерферона-альфа у больных хроническим гепатитом С повышает эффективность противовирусного лечения и уменьшает побочные эффекты терапии // Гепатология. 2003. № 4. С. 1-7.
5. Грибенча С.В., Холмс Р.Д., Атауллаханов Р.И., Баринский И.Ф. Противовирусная активность пептидного иммуномодулятора «Гепон» в экспериментах на модели уличного вируса бешенства // Вопросы вирусологии. 2003. № 4. С. 40-44.
6. Исаенко Т.П., Бибичева Т.В., Силина Л.В. Гепон в комплексной терапии урогенитальной мико-уреаплазменной инфекции у женщин // Вестник последипломного медицинского образования. 2003. № 1. С. 52-53.
7. Катлинский А.В., Атауллаханов Р.И., Холмс Р.Д. и др. «Гепон» и его структурные гомологи оказывают противовирусное действие в культуре клеток человека, инфицированных вирусом энцефаломиокардита // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2002. № 9. С. 23-25.
8. Кладова О.В., Харламова Ф.С., Щербакова А.А. и др. Первый опыт интраназального применения гепона у детей с респираторными инфекциями // Педиатрия. 2002. № 2. С. 86-88.
9. Холмс Р.Д., Атауллаханов Р.И., Катлинский А.В., Папушвили М.Н., Пичугин А.В. Активация образования антител к антигенам ВИЧ при лечении больных ВИЧ-инфекцией иммуномодулятором «Гепон» // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2002. № 10. С. 12-16.
10. Шаков И.М. Наружное лечение рецидивирующего генитального герпеса препаратом «Гепон» // Вестник последипломного медицинского образования. 2003. № 1. С. 51-52.
11. Чередниченко Т.В., Учайкин В.Ф., Чаплыгина Г.В., Курбанова Г.М. Новое эффективное лечение вирусных гепатитов // Лечащий врач. 2003. № 1. С. 82-83.
12. Новокшенов А.А., Учайкин В.Ф., Соколова Н.В., и др. Роль иммуномодулятора гепон в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Лечащий врач. 2003. № 6. С. 76-77.
13. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Активатор местного иммунитета Гепон в комплексной терапии дисбиотических нарушений кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 3. С. 66-69.
14. Полякова Т.С., Артемьев М.Е. Применение гепона для лечения ЛОР-патологий // Московский медицинский журнал. 2003. май. С. 16-17.
15. Полякова Т.С., Магомедов М.М., Артемьев М.А., Суриков Е.В., Пальчун В.Т. Новый подход к лечению хронических заболеваний глотки // Лечащий врач. 2002. № 4.
16. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В., Шаков И.М. Иммуномодулятор «Гепон» в лечении герпетической и кандидозно-трихомонадной инфекций урогенитального тракта // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 17. С. 962-63.
17. Тищенко А.Л. Новый подход к лечению рецидивирующего урогенитального кандидоза // Гинекология. 2001. Т. 3. № 6. С. 210-12.
18. Уварова Е.В. Кандидный вульвовагинит в практике детского гинеколога // Русский медицинский журнал. 2002. № 18.