

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Потекаева Светлана Александровна

**Клиническая картина рожи, лечение и реабилитация
больных в условиях стационара**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Белая Ольга Федоровна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РОЖИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РОЖИ	15
1.1. Особенности клинического течения рожи.....	15
1.2. Современные подходы к диагностике и медикаментозному лечению рожи	27
ГЛАВА 2. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ НА ТКАНИ МЕСТНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОЧАГА У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ	34
РЕЗУЛЬТАТЫ.....	43
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ И ОСНОВНЫЕ ТРЕНДЫ ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РОЖИ НА ПРОТЯЖЕНИИ 2009-2018 гг.....	43
ГЛАВА 4. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	52
4.1. Бактериологическое исследование биопроб от больных рожей	52
4.2. Полимеразная цепная реакция с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени и реакция циклического секвенирования для определения вида возбудителя	54
4.3. Выявление Т-клеточной реактивности методом определения миграционной активности лейкоцитов в скрининговом тесте клеточной миграции (СТКМ)	55
4.4. Параметры примененной низкоинтенсивной лазерной терапии	57
4.5. Метод термографии области местного воспалительного очага.....	58
4.6. Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).....	58
4.7. Метод общей магнитотерапии.....	59
4.8. Метод местной озонотерапии у больных рожей	60
4.9. Фототерапия синим светом.....	61
4.10. Базовая терапия рожи	61
4.11. Расчет показателя лейкоцитарного индекса интоксикации по формуле Я.Я. Кальф-Калифа	62
4.12. Статистические методы исследования	62
ГЛАВА 5. ВЫЯВЛЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ.....	63
ГЛАВА 6. ВЫЯВЛЕНИЕ ДНК МИКРООРГАНИЗМОВ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ.....	72

ГЛАВА 7. ТЕРМОМЕТРИЧЕСКИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕСТНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОЧАГА И ОКРУЖАЮЩИХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ.....	82
ГЛАВА 8. ВОЗМОЖНОСТИ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ В ПЕРИОДЕ РАННЕЙ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ	87
8.1. Общая магнитотерапия.....	87
8.2. Фототерапия синим светом	90
8.3. Местная озонотерапия	92
ГЛАВА 9. ОЦЕНКА Т-КЛЕТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ И ЕЁ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рожа — это широко распространенное [48, 154] антропонозное инфекционное заболевание, протекающее в острой (первичной) и хронической (рецидивирующей) формах. В разных регионах России заболеваемость рожей составляет 7–15 случаев и выше на 10 тыс. населения, в Москве — $5,45 \pm 3,96$ случаев на 10 тыс., а расчетное число больных рожей в Москве — более 8000 ежегодно [48, 123]. Высокая заболеваемость с тенденцией к росту отмечается в Европе и США [217, 246, 341, 378, 408, 483].

Общепризнанным возбудителем рожи является β -гемолитический стрептококк группы А *S.pyogenes* [65, 66, 154, 177, 179]. В возникновении рожи большое значение имеет высокая аллергизация организма к стрептококку и его токсинам, формирование гиперчувствительности замедленного типа с развитием серозного или серозно-геморрагического воспаления, снижение уровня факторов естественной резистентности, снижение местного иммунитета из-за фоновых заболеваний (микозы стоп, экзема, трофические язвы и др.), нарушения микроциркуляции и капиллярного лимфотока [44, 137, 158, 172, 179, 205].

Актуальность изучения различных аспектов рожи обусловлена её широким распространением, выраженной склонностью заболевания к рецидивированию, значительным увеличением числа геморрагических форм, отличающихся длительным и тяжелым течением, частым возникновением осложнений и сохранением остаточных явлений, усугублением нарушений лимфообращения [44, 65, 205, 378]. Многие стороны иммунопатогенеза рожи изучены недостаточно, что не позволяет предотвращать рецидивы и остаточные явления, в основном стойкий лимфостаз (лимфедема и фибредема), приводящие к инвалидизации.

Диагностика рожи в настоящее время осуществляется преимущественно по клинико-эпидемиологическим данным [54, 154] ввиду низкой высеваемости *S.pyogenes* (5%). Поэтому бактериологическое исследование для диагностики рожи в большинстве случаев не рекомендуется и не проводится [3, 54]. Однако, исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют, что все чаще у больных рожей обнаруживаются в очаге и крови другие патогены (стрептококки серогрупп С, G, стафилококки и др.) [263, 272, 380, 419], значимость которых при более тяжелом течении рожи, в увеличении числа геморрагических форм, замедлении репарации тканей и хронизации заболевания окончательно не ясна.

Важность изучения микроорганизмов, участвующих в патогенезе рожи, особенно их сочетаний, определяется ростом числа устойчивых штаммов и необходимостью соответствующей коррекции терапии. Для их выявления сейчас существуют усовершенствованные методы (бактериологические, серологические, модификации ПЦР и

др.), ценность которых при роже изучена недостаточно, но их применение может способствовать дальнейшему изучению патогенеза и иммунитета при роже, оптимизации терапии и реабилитации реконвалесцентов, а также, возможно, к оценке рожи как полимикробной инфекции при сохранении ведущей триггерной роли *S.pyogenes*.

Воздействие факторов патогенности *S.pyogenes* и, возможно, других микроорганизмов у больных рожей, наряду с усилением симптомов общей интоксикации и нарушениями гемостаза [44, 110, 111, 166, 177], оказывает выраженное влияние на формирование местного воспалительного очага, приводит к нарушениям микроциркуляции крови в очаге поражения [50, 78] и в дальнейшем к грубым морфологическим нарушениям с формированием необратимого лимфостаза. Объективная оценка степени нарушений микроциркуляции крови в очаге необходима для проведения местной терапии с целью ранней профилактики и предупреждения развития лимфедемы и фибредемы.

Несмотря на то, что различные физиотерапевтические методы активно использовались в терапии рожи (магнитотерапия, лазеротерапия, фототерапия, озонотерапия и др.) [61,78, 93, 99, 122] местное воздействие озонотерапии и фототерапии синим светом на ткани очага в условиях нарушенных микроциркуляции и капиллярного лимфотока в очаге поражения исследовано недостаточно, как и воздействие НИЛИ на реактивность Т-клеток в сопоставлении с данными бактериологического и ПЦР исследования.

Между тем, воздействие на ткани местного воспалительного очага у больных рожей с целью ускорения репарации тканей, восстановления иммунитета, а также предупреждения возникновения или прогрессирования явлений лимфостаза и предупреждения рецидивирования, являются задачей диспансерного наблюдения за переболевшими рожей больными. При наличии показаний необходимо проводить дополнительные профилактические, лечебные, медико-реабилитационные и оздоровительные мероприятия.

При необходимости реабилитационных мероприятий важно их раннее начало проведения, комплексность, этапность, непрерывность и преемственность использования мероприятий по реабилитации, их социальная направленность, применение контроля адекватности нагрузок и эффективности реабилитации [109]. Однако, в широкой клинической практике реабилитация больных рожей разработана недостаточно и применяется ограниченно.

Таким образом, комплексная оценка эффективности бактериологического исследования и ПЦР в выявлении микроорганизмов у больных рожей в крови и в местном воспалительном очаге, исследования миграционной активности лейкоцитов крови в качестве показателя ГЗТ при различных формах рожи на антигены *S.pyogenes*, наряду с объективной оценкой микроциркуляторных нарушений в очаге с помощью методов термографии и ЛДФ, и возможности их коррекции с помощью общей магнитотерапии, местной озонотерапии,

фототерапии и лазеротерапии представляется чрезвычайно актуальной задачей и является основой для улучшенной диагностики, терапии и реабилитации госпитализированных больных рожей.

Степень разработанности темы

Рожа характеризуется широким распространением, выраженной склонностью заболевания к рецидивированию, значительным увеличением числа геморрагических форм, отличающихся длительным и тяжелым течением. Несмотря на длительную историю её изучения, многие стороны иммунопатогенеза рожи изучены недостаточно, что не позволяет предотвращать рецидивы и остаточные явления, в основном, стойкий лимфостаз (лимфедема и фибредема), приводящие к инвалидизации. Долгие годы внимание было приковано к нарушениям лимфообращения, а нарушения микроциркуляции крови в очаге в остром периоде рожи были мало изучены и не использовались для оценки различных методов воздействия на местный очаг воспаления, определяющий клиническую картину заболевания.

Несмотря на то, что физиотерапевтические методы используются в терапии поражений кожи, местное воздействие озонотерапии и фототерапии синим светом и других методов на ткани очага рожи и их значение в коррекции нарушенной микроциркуляции исследовано недостаточно. Также мало изучена Т-клеточная реактивность у больных рожей и воздействие лазерного излучения на неё.

Существующие стандарты диагностики и терапии рожи не предусматривают предварительного исследования микробной флоры организма больного и назначения терапии в соответствии с результатами подобного исследования, тем более необходимого при обнаружении антибиотикоустойчивых штаммов. Эта проблема требует включения в круг актуальных проблем клинической практики диагностики и лечения рожи.

Таким образом, комплексная оценка эффективности бактериологического исследования и ПЦР в выявлении микроорганизмов у больных рожей в крови и в местном воспалительном очаге, исследования миграционной активности лейкоцитов крови в качестве показателя ГЗТ при различных формах рожи на антигены *S.pyogenes*, наряду с объективной оценкой микроциркуляторных нарушений в очаге с помощью методов термографии и ЛДФ, и возможности их коррекции с помощью общей магнитотерапии, местной озонотерапии, фототерапии и лазеротерапии представляется чрезвычайно актуальной задачей и служит основой для улучшенной диагностики, терапии и реабилитации госпитализированных больных рожей.

Цель работы: комплексная оценка этиологии, современного клинического течения рожи, микрогемодинамического состояния местного воспалительного очага, Т-клеточной

реактивности и определение возможностей совершенствования лечения и реабилитации больных в условиях стационара.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-эпидемиологические особенности рожи у госпитализированных больных г. Москвы в период с 2009 по 2018 гг. (10 лет) (включая архивные истории болезни).
2. Провести комплексный сравнительный анализ крови и тканей местного воспалительного очага больных рожей на присутствие различных микробов бактериологическим и молекулярно-генетическим (ПЦР) методами
3. Установить значимость выявленных в тканях местного воспалительного очага микробов и их сочетаний в формировании особенностей клинической картины заболевания.
4. Выявить особенности микрогемодинамических нарушений в воспалительном очаге у больных различными формами рожи методами ЛДФ и термографии
5. Определить возможности устранения выявленных нарушений микрогемодинамики в воспалительном очаге путем проведения фототерапии синим светом, общей магнитотерапии и местной озонотерапии в сравнении с традиционной терапией при роже.
6. Изучить функциональную активность Т-клеток на парциальные антигены *S.pyogenes* (полисахарид, поверхностные белки и L-антиген) по показателям динамики миграции лейкоцитов *in vitro* и её изменения под воздействием инфракрасной лазеротерапии.
7. Провести комплексную оценку возможностей использования изученных методов в диагностике, лечении и реабилитации больных рожей в условиях стационара.

Научная новизна

На основе десятилетних комплексных клинических наблюдений представлена подробная характеристика структуры больных рожей в стационаре Москвы и основных трендов изменений рожи по формам, кратности, тяжести, локализации очага, особенностям клиники, осложнениям и сопутствующим заболеваниям. Основной тренд состоит в преобладании среди больных рожей женщин, больных старших возрастных групп, больных рожей нижних конечностей, с геморрагическими проявлениями и длительной репарацией очага. При эритематозных формах преобладают среднетяжелые рецидивы заболевания, а при остальных формах рожи - первичная форма болезни среднетяжелого течения; при этом, несмотря на то, что частота буллезно-геморрагических форм рожи снижается, они дают наибольшее число гнойных осложнений.

Впервые при изучении культивируемых бактерий в комплексе с выявлением ДНК в ПЦР-РВ охарактеризован микробный видовой состав крови и тканей местного воспалительного

очага у госпитализированных больных рожей: при бактериологическом исследовании при буллезно-геморрагической роже кроме гемолитического стрептококка гр.А выявлены другие виды стрептококков (*S.dysgalactiae* подтип *equisimilis* и *S.pneumoniae*), но чаще выявлялись стафилококки - 63,3% (*S.epidermidis*, *S.saprophyticus* и *S.aureus*). Впервые в ПЦР-РВ у больных рожей в очаге тестированы MSSA, MRSA и MRCoNS штаммы стафилококков. При буллезно-геморрагической роже высеив *S.aureus* из тканей очага воспаления встречается достоверно чаще, чем при эритематозной форме, и сопровождается более частым обнаружением ДНК бактерий методом ПЦР-РВ.

Выявлено, что состав микробной флоры у больных рожей в области местного воспалительного очага значительно влияет на тяжесть клинической картины рожи, (выраженность интоксикации и воспаления), скорость репарации тканей очага и появление осложнений. Более тяжелая клиническая картина рожи отмечается при высеиве *S.aureus* из тканей очага, а общее число осложнений, включая гнойные осложнения, - чаще при микстинфицировании.

Впервые у больных различными формами рожи изучено состояние воспаления и микрогемодинамики местного воспалительного очага: в разгар заболевания площадь очага по данным термографии была больше, чем визуально определяемая, более часто (у 78% больных) и в более ранние сроки выявлены лимфаденит и лимфангит при редком обнаружении последних без термографии (11%), а при ЛДФ выявлены значительные нарушения микрогемодинамики в очаге преимущественно застойного типа, достоверно коррелирующие с воспалительными отклонениями формулы крови (ЛИИ).

Показаны возможности эффективной коррекции гемодинамики в области местного очага воспаления у госпитализированных больных различными формами рожи при применении общей магнитотерапии, местной озонотерапии или фототерапии синим светом, приводящем к уменьшению воспаления и ускорению репарации тканей в очаге.

Установлены волнообразность Т-клеточно-опосредованной миграции лейкоцитов на протяжении заболевания в ответ на полисахарид, комплекс поверхностных белков и L-антиген *S.pyogenes*, особенности миграции при различном клиническом течении и формах рожи и показана возможность объективной оценки формирующегося иммунитета к патогенетически значимым антигенам *S.pyogenes*.

Получены данные о положительном иммуномодулирующем и терапевтическом влиянии низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), преимущественно при эритематозно-геморрагических формах рожи с ускорением миграции в острый период болезни, что проявляется переходом миграции из фазы ускорения в фазу торможения, более быстрым

исчезновением эритемы, отека, геморрагий, регионального лимфаденита, в отличие от буллезно-геморрагических форм рожи.

На основании проведенного исследования и сопоставления данных современного бактериологического и генетического анализа микробной флоры, микроциркуляции в очаге у больных различными формами рожи предложены обоснованные методы общего (на организм больного) и местного (на очаг воспаления) физиотерапевтического воздействия в целях снижения общей интоксикации, воспаления, улучшения микрогемодинамики и профилактики возможного развития лимфедемы и фибредемы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в исследовании данные о структуре микробной флоры очага местного воспаления и крови больных рожей, свидетельствующие о возможности присутствия у больных рожей, наряду с *S.pyogenes*, других видов стрептококков и стафилококков, включая антибиотикоустойчивые штаммы, расширяют наши представления о патогенезе рожи и имеют важное теоретическое и практическое значение.

Высев *S.aureus* из очага имеет важное патогенетическое значение для клиники и диагностики рожи, наблюдается чаще при буллезно-геморрагической роже, сочетается более высокой интоксикацией и показателями воспаления (высокая лихорадка, лейкоцитоз, повышение СОЭ, лейкоцитарного индекса интоксикации, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышением щелочной фосфатазы и креатинина). Охарактеризованный состав, распределение и особенности микробной флоры в крови и тканях местного воспалительного очага у госпитализированных больных рожей подтверждают необходимость учета этих данных при проведении антибактериальной терапии.

Информация о числе выявляемых у больных рожей методом ПЦР метициллинрезистентных штаммов стафилококков чрезвычайно важны для клиники, так как характеризует пока их умеренное распространение у госпитализированных больных рожей. Это следует учитывать при назначении эмпирической терапии в неосложненных случаях заболевания и при прогнозировании потребности в антибактериальных препаратах. В то же время установлено, что высев *S.aureus* с поверхности очага может служить показателем большого присутствия ДНК микроорганизмов в глубине очага (стафилококков и других микроорганизмов), что, наоборот, не было отмечено при высеве с поверхности очага *S.epidermidis* и/или *S.saprophyticus*.

Показаны отличия в диагностической информативности бактериологического метода и ПЦР-РВ при роже. Выявление культивируемых микроорганизмов в очаге рожи имеет большое значение при оценке особенностей клинической картины, степени интоксикации, определения эффективности проводимой антибактериальной терапии и прогноза длительности болезни.

ПЦР в режиме реального времени позволяет быстро установить возбудитель, смешанные инфекции, подтвердить присутствие стафилококков и их устойчивость к антибактериальным препаратам (при использовании тест-систем выявления MSSA, MRSA и MRCoNS штаммов). ПЦР в целом более информативна в сравнении с бактериологическим исследованием в выявлении микроорганизмов, в том числе стрептококков, включая *S.pyogenes*, в крови и буллах.

Установлена эффективность использования общей магнитотерапии, местной фото- и озонотерапии для уменьшения длительности эритем, геморрагий, регионарного лимфаденита, выраженности отека и других клинических проявлений рожи, а также возникающих при роже микрогемодинамических нарушений в воспалительном очаге по сравнению с обычно используемыми физиотерапевтическими методами (УФО, УВЧ). Подтверждена возможность использования термографии и ЛДФ у больных рожей в качестве объективных методов оценки эффективности физиотерапии.

При проведении ЛДФ в области воспалительного очага у больных рожей были выявлены значительные отклонения показателей в сравнении со здоровой конечностью и показателями у лиц контрольной группы (здоровых людей), причем более выраженные при буллезно-геморрагических формах рожи, чем при других формах (эритематозной и эритематозно-геморрагических формах). Высокая эффективность метода термографии и ЛДФ в оценке выраженности воспаления и микрогемодинамики местного воспалительного очага свидетельствует о возможности их использования для раннего выявления площади местного очага поражения, лимфаденита, лимфангита и развивающихся осложнений (флебиты, формирование абсцессов) до их клинических проявлений.

Выявленный волнообразный характер динамики Т-клеточно-зависимой миграции лейкоцитов периферической крови и их сопоставление с катamnестическими данными свидетельствует о возможности прогноза характера течения рожи. Благоприятное течение рожи характеризуется быстрым переходом миграционной активности лейкоцитов в фазу торможения при стимуляции полисахаридом и поверхностными белками, что свидетельствует о формировании полноценного иммунного ответа к возбудителю, а прогноз вероятности развития рецидива в ближайшие 24 мес значительно возрастает при выявлении торможения миграции в остром периоде заболевания. Установлено, что наиболее выражено положительное влияние НИЛИ на Т-клеточно-опосредованную миграцию лейкоцитов (формирование иммунного ответа) при эритематозно-геморрагических формах рожи и отсутствует при буллезно-геморрагических формах, и это указывает на группу больных рожей, у которых следует использовать данный вид терапии - лазеротерапию.

Данные клинических наблюдений на протяжении 10 лет с подробной характеристикой структуры госпитализированных больных рожей по формам, степени тяжести и кратности

заболевания, локализации местного воспалительного очага, клинической симптоматики, структуры осложнений и сопутствующих заболеваний могут быть основой при планировании мероприятий по оказанию стационарной медицинской помощи больным данной нозологией и расчета требуемых средств и необходимого персонала.

Совокупность полученных результатов выполненной работы свидетельствует о необходимости и возможности проведения реабилитационных мероприятий у больных розеями физиотерапевтическими методами начиная с раннего периода реконвалесценции и при использовании возможностей объективного контроля их эффективности методами оценки воспаления и микроциркуляции в очаге.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на анализе данных отечественной и зарубежной литературы [по изучению различных аспектов рожи в современных условиях, ретроспективных исследованиях архивных историй болезни больных розеями (10 лет), проспективных исследований у больных розеями по определению микробной флоры очага бактериологическим методом и ПЦР-РВ, Т-клеточной реактивности, микрогемодинамики и термографии в области очага и эффективности их коррекции физиотерапевтическими методами, в сравнении с контрольными группами, сходными по составу с группами больных розеями и здоровых лиц. В соответствии с целью и задачами спланированы этапы, определены объекты исследования и проведена статистическая обработка данных с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Объекты исследования - истории болезни и больные розеями, находившиеся на стационарном лечении.

Проведено открытое проспективное когортное наблюдательное клиническое исследование. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

Исследование выполнено в соответствии с протоколом исследования, одобренным локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, протокол N16-20 от 10.06.2020 г.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – больные розеями и очаг местного воспаления у больных розеями, истории болезни. Предмет исследования – современные особенности клиники, микробной флоры очага, бактериологическая и ПЦР диагностика, оценка микрогемодинамики в области очага, Т-клеточная реактивность, методы лечения с применением общей магнитотерапии, синего света, местной озонотерапии и лазеротерапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди госпитализированных больных рожей преобладают женщины, лица старшего возраста, больные с поражением нижних конечностей, геморрагическими проявлениями и затяжной репарацией очага.

2. У госпитализированных больных рожей особенности клинической картины, тяжесть интоксикации и выраженность воспаления, скорость репарации очага и возникновение осложнений определяются видовым и качественным составом микроорганизмов в области местного воспалительного очага, в котором ведущее место занимают стафилококки.

3. Методы термографии и лазерной доплеровской флоуметрии являются достоверными методами оценки воспаления и микрогемодинамики в области местного воспалительного очага, в том числе, оценки эффективности проводимой общей магнитотерапия, местной озонотерапии и фототерапии в улучшении клинических проявлений местного воспаления в очаге и нормализации выявленных нарушений микроциркуляции.

4. Т-клеточная реактивность у больных рожей имеет волнообразный характер при стимуляции специфическими антигенами *S.pyogenes* (полисахаридом, комплексом поверхностных белков и L-антигеном в различных концентрациях), при этом быстрая смена фазы ускорения миграции в разгар заболевания на фазу торможения в период ранней реконвалесценции свидетельствует о формировании иммунного ответа и соответствует благоприятному циклическому течению заболевания.

5. Низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает нормализующее влияние на Т-клеточную реактивность лейкоцитов при эритематозно-геморрагических формах рожи, преимущественно у больных с исходным ускорением миграции, а значимый эффект при буллезно-геморрагической форме рожи, не выявлен.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Автором изучены клиничко-лабораторные особенности течения рожи у 12825 больных (включая архивные истории болезни), на протяжении 10 лет, в том числе у 488 больных рожей дополнительно проведены бактериологические, молекулярно-генетические (ПЦР) исследования микрофлоры очага и крови, Т-клеточной реактивности лейкоцитов периферической крови, изучение микрогемодинамики очага, термография, общая магнитотерапия, местная озонотерапия, терапия синим светом и местная лазеротерапия. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах ведения достаточного количества пациентов. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Выводы диссертации соответствуют поставленным цели и задачам. Проверена первичная документация (истории болезни, протоколы, разработочные таблицы, базы данных).

Диссертация апробирована на заседании сотрудников кафедры инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Е.В. Волчкова) 08 июня 2022, Протокол №10.

Материалы диссертационной работы были доложены на:

V Научно–практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2007), Международном Евро–Азиатский конгрессе по инфекционным болезням «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Витебск, 2008), VI Научно–практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2008), I Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2009), II Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2010), Московском научном обществе инфекционистов (Москва, 2010г), III Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2011), Межрегиональной научно–практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Казань, 2011 г), IV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2012), V Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2013), XI Научно–практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2013г.), VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2015), XIX Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России-2015» (Москва, 2015), VIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2016), IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2017), The European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (27th ECCMID Vienna, Austria, 2017), IX Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017» (Москва, 2017), XVII Ассамблея «Здоровье Москвы» (Москва, 2018 г.) X Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2018), Научно–практической конференции «Инфекционные заболевания в XXI веке. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике» (Москва, 2019).

Внедрение в практику

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в лечении и обследовании больных рожей в Инфекционной клинической больнице №2 г. Москвы, а также в образовательном процессе студентов 4, 5 и 6 курсов лечебного факультета, интернов и ординаторов кафедры инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также для врачей–инфекционистов, педиатров, стоматологов, проходящих обучение на кафедре инфекционных болезней Сеченовского университета.

Анализ полученных данных положен в основу методических рекомендаций «Диагностика, лечение и профилактика рожи в г. Москве.» и патента «Способ лечения больных рожей» по ведению и лечению пациентов в условиях стационара и служит основанием для формирования рекомендаций по ранней реабилитации и дальнейшему диспансерному наблюдению за больными рожей с целью предупреждения прогрессирования лимфостаза, что должно способствовать снижению инвалидизации данных пациентов.

Личный вклад автора

На основании проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы автором сформулированы цель, задачи, выбраны оптимальные методы настоящего исследования. Набор пациентов и анализ историй болезни, данных клинико-лабораторных исследований, формирование общей базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, представление их в виде таблиц, рисунков, диаграмм, формулировка выводов и практических рекомендаций, написание публикаций и текста диссертационной работы выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим в непосредственном участии на всех этапах работы и представлении результатов на мероприятиях международного и Всероссийского уровня.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют 1 - 4 областям исследования паспорта специальности «Инфекционные болезни». Отрасль науки – медицинские науки

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 53 работы, в том числе 8 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи в научных изданиях, индексируемых в международных базах Scopus; 4 статьи в иных изданиях, 1 патент на изобретение; 37 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1- зарубежных конференций).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, результатов (7 глав), заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 191 отечественных и 305 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 6 рисунками.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РОЖИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РОЖИ

1.1. Особенности клинического течения рожи

Кожные инфекции, часто называемые инфекциями кожи и мягких тканей (SSTI) [268, 270, 272, 276, 316, 334, 344, 345, 358, 369, 396, 425], возникают, когда перестают работать защитные механизмы кожи, особенно после травмы, воспаления, мацерации, плохой перфузии крови и других факторов, которые нарушают роговой слой. Любое нарушение кожи и ее структуры является точкой входа для множества экзогенных и эндогенных микроорганизмов, которые могут вызывать различные инфекции [447]. Типичные первичные кожные инфекции кожи включают целлюлит, рожу, эктиму, импетиго, фолликулит, фурункулез и обычно вызываются узким спектром гноеродных бактерий (*Staphylococcus aureus* и/или *Streptococcus pyogenes* [*Streptococcus* группы А]) [65, 130, 210, 221, 275, 277, 379, 385, 476].

В зарубежной литературе целлюлит и рожа часто рассматриваются вместе, как единая проблема. Целлюлит – это острая бактериальная инфекция дермы и связанной с ней подкожной ткани с покраснением, болью и лимфангитом, при этом в 60% случаев поражается нижняя конечность, а до 40% больных целлюлитом имеют системные заболевания. При этом рожа рассматривается как форма целлюлита, проявляющаяся более выраженным поверхностным воспалением [348, 386, 396], обычно поражающим нижние конечности и лицо, однако, могут быть поражены и другие области – туловище, пальцы рук и ног [65, 385].

Важно заметить, что термины «целлюлит» и «рожа» не следует применять при кожном воспалении, связанном с гнойными инфекциями (например, абсцесс, фурункулы или септический бурсит) или более глубоких некротических инфекциях [451, 237, 457, 458]. Например, все случаи «целлюлита» из-за MRSA в одном из исследований были связаны с фолликулитом, кожными язвами или абсцессом [433].

Высокая заболеваемость кожными инфекциями с тенденцией к росту отмечается в Европе и США [151, 217, 348, 341, 378, 483]. Ежегодно ГСА вызывает около 700 миллионов поверхностных и 650 тысяч инвазивных инфекций. Так, в европейских странах рожа и целлюлит встречаются с частотой 200 на 100 тыс населения в год [203]. За последнее десятилетие увеличение случаев кожных инфекций обусловлено, вероятно, старением популяции, увеличением числа иммунокомпрометированных лиц и появлением мультирезистентных патогенов [275].

В отечественной литературе рожа рассматривается как отдельная нозология и определяется как широко распространенное антропонозное инфекционное заболевание, протекающее в острой (первичной) и хронической (рецидивирующей) формах [65, 137, 140, 144, 158, 172, 177, 176, 327]. История формирования понятия «рожа» представляет отдельный интерес [359, 479].

В разных регионах России заболеваемость рожой составляет 7–15 случаев и выше на 10 тыс. населения, в Москве - $5,45 \pm 3,96$ случаев на 10 тыс., а расчетное число больных рожой в Москве - более 8000 ежегодно [48, 65, 123].

Рожа является одним из клинических вариантов стрептококковой инфекции [130]. Она представляет собой важную проблему современной медицинской науки и практики не только в России [129], но и во многих странах мира [112, 445].

Ключевыми вопросами развития и клинического течения рожи являются:

- преморбидный фон, факторы риска (и провоцирующие факторы),
- реакция организма на присутствие факторов патогенности *S.pyogenes*,
- выраженность общей интоксикации,
- локализация и характер местного воспалительного очага,
- присутствие сопутствующей патогенной флоры, в том числе резистентной к антибиотикотерапии,
- возникновение осложнений,
- склонность к затяжному и рецидивному течению,
- длительное сохранение остаточных явлений рожи,
- наличие и усугубление сопутствующей патологии в результате заболевания рожой.

Общепризнанным возбудителем рожи является β -гемолитический стрептококк группы А [154] *S.pyogenes*. В возникновении рожи большое значение имеет высокая алергизация организма к стрептококку и его токсинам, возникновение серозного или серозно-геморрагического воспаления [154] формирование гиперчувствительности замедленного типа, снижение уровня факторов естественной резистентности, местного иммунитета вследствие существующих фоновых заболеваний (микозы стоп, экзема, трофические язвы и др.), нарушения микроциркуляции и капиллярного лимфотока [9, 44, 119, 137, 172, 179, 205].

Streptococcus pyogenes (группы А) является одной из наиболее важных бактериальных причин инфекций кожи и мягких тканей (SSTI) во всем мире и доказанным возбудителем рожи [176, 179]. Ни один другой патоген не вызывает столько разнообразных клинических проявлений, как *S. pyogenes*. В частности, этот микроорганизм вызывает инфекции в поверхностном кератиновом слое (импетиго), поверхностном эпидермисе (рожистое воспаление), подкожной клетчатке (целлюлит), фасции (некротический фасциит) или мышцах

(миозит и мионекроз) [350, 450]. В целом, стрептококки группы А (Group A streptococci - GAS) вызывают широкий спектр заболеваний взрослых и детей и ответственны за 9000-12000 смертей в год в США [391]. Факторы патогенности ГСА определяют инфицирование, развитие и характер инфекционного процесса, а также его ведущие синдромы – интоксикационный синдром и формирование местного воспалительного очага [178, 179, 181, 183].

Среди факторов вирулентности ГСА, играющих роль в патогенезе инфекции, ведущее значение имеют капсула, элементы клеточной стенки и различные секретируемые факторы патогенности [65, 112, 192, 323].

Капсула усиливает адгезивные свойства и антифагоцитарную устойчивость микроорганизма благодаря идентичности капсулы гиалуроновой кислоте соединительной ткани человека [65, 131, 183, 303, 415].

Клеточные стенки *S. pyogenes* – это комплекс мегамолекул из М, Т, F-протеинов, липотейхоевой кислоты, группоспецифического полисахарида, С-5а-пептидазы. М-белок является основным поверхностным фактором вирулентности *S. pyogenes* и участвует в различных стадиях патогенеза ГСА [254, 255, 333, 373] – в адгезии, интернализации, уклонении от иммунитета и тканевой инвазии. Он придает устойчивость к фагоцитозу и гибели под действием факторов полиморфно-ядерных лейкоцитов, связываясь с факторами контроля комплемента и другими белками хозяина для предотвращения активации альтернативного пути комплемента [216; 247; 265, 391].

Белок М кодируется геном *emm* [262], распространение которого значительно различается географически и считается важным инструментом эпиднадзора за динамикой ГСА инфекций, их передачи и разработки местных вакцин [259, 376]. Белок М способен ингибировать фагоцитоз, прилипая к клеткам хозяина, и тем самым способствуя колонизации ГСА [8, 415, 269, 313]. М белок *S. pyogenes* опосредует связывание с кератиноцитами [399]. М белок, связываясь с фибронектином, образует zipper-подобную структуру, которая запускает элиминацию ГСА из эпителиальных клеток через фаголизосому [289, 444]. Известно более 250 различных М-протеинов [217, 218, 216, 374, 289, 444, 235].

Фибронектин-связывающий белок (F-белок) связывается с фибронектином на поверхностях клеток, способствует адгезии ГСА к эпителиальным клеткам [3, 8], опосредует опосредует связывание *S. pyogenes* с клетками Лангерганса [399].

Полисахарид (ПСА) состоит из полимера α -L-рамнозы [17], имеет выраженную биологическую активность в регуляции соотношения $CD4^+$ и $CD8^+$ и их функциональной активности (ПСА снижает индекс активации $CD8^+$), поэтому рассматривается как важный фактор патогенности [42]. Его присутствие на поверхности микроба механически затрудняет комплемент-зависимый лизис микроорганизма [207, 287].

Липотейхоевые кислоты (ЛТК) составляют более 50% состава клеточной стенки стрептококков, гидрофобны и обеспечивают плотную адгезию к клеткам хозяина, а также обладают токсическими, противоопухолевыми, антигенными и иммуномодулирующими свойствами [216, 286]. Благодаря ЛТК *S. pyogenes* могут пенетрировать дерму и персистировать на коже [362]. Компоненты клеточной стенки стрептококков (пептидогликан, в частности) воздействуют на те же рецепторы, как и эндотоксины грамотрицательных бактерий, но при этом фактор некроза опухоли вырабатывается в меньшем количестве при более активном фагоцитарном ответе [243; 442].

Выживаемость ГСА связана со стрептолизином О, который обеспечивает ускользание микроба из ГСА-содержащей вакуоли в цитозоль макрофага [383, 375, 400, 235]. Созревание ГСА-содержащих аутофагосомоподобных вакуолей до деградиционных аутолизосом предотвращалось за счет образования пор SLO и опосредованной SLO транслокацией ферментативно активной НАДазы (NAD-glycohydrolase) в цитозоль кератиноцитов, тем самым продлевалась внутриклеточная выживаемость ГСА [401].

В присутствии активной НАДазы угнетается один из путей выброса макрофагами ИЛ-1 β , а именно P2X7-зависимый, который обеспечивает проницаемость мембран, но кажется не связанным с активацией инфламмосомы как таковой [485].

Фермент C5a - пептидаза, расщепляющий C5a компонент комплемента (опсонин) снижает фагоцитарную активность. Цитотоксический стрептолизин S важен для идентификации возбудителя при лабораторной диагностике. Ферменты стрептокиназа, стрептолизин О, гиалуронидаза разрушают гиалуроновую кислоту, способствуют развитию нарушений микроциркуляции при роже в местном воспалительном очаге, путем активации противосвертывающей системы крови, а также стимулирования эндотелиальных клеток к продукции цитокинов [3, 8, 157].

Важными факторами патогенности *S. pyogenes* являются суперантигены (SAg) [296, 333]. Это секретируемые протеины, экстрацеллюлярные факторы вирулентности, ответственные за патогенез тяжелых инвазивных инфекций. SAgс/экзотоксины являются наиболее мощными Т-клеточными митогенами [470]. Известны более 40 бактериальных суперантигенов, а у ГСА описано 12 различных суперантигенов включая стрептококковые пирогенные экзотоксины (Spes) А, С, G-M, стрептококковый суперантиген (Ssa) и стрептококковый митогенный экзотоксин (SmeZ 1 и 2) [209, 245, 412, 414, 426].

Суперантигены обладают уникальной способностью сшивать основные комплексы гистосовместимости класса II на антигенпредставляющих клетках, что приводит к массивной неспецифической активации до 20% Т-клеток, сопровождающейся высвобождением большого количества цитокинов. Также они способны вызывать цитотоксичность к клеткам-мишеням

[496]. Экзотоксины вызывают пирогенность, усиление проницаемости капилляров, активацию комплемента, коагуляцию и фибринолитические каскады, что приводит к гипотензии за счет высвобождения цитокинов, развитию шока, полиорганной недостаточности и смерти. Определенные SAg связаны с определенными типами emm и определенной клинической картиной болезни (инвазивными инфекциями) [199, 356, 405].

В ряде исследований изучалось образование биопленок под действием ГСА [195, 267, 365, 367]. При исследовании с использованием сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии в пунктатах [154] тканей местного воспалительного очага и в содержимом булл у больных рожей выявлены группы различных бактерий (кокки, грибы, палочки) в виде единичных или смешанных культур, при этом покрытые экстрацеллюлярным матриксом, характеризующим присутствие в тканях очага биопленок [154]. Показано, что *S. aureus* могут быть связаны с матриксом, который образуют *S. albicans*, способный содержать и другие микроорганизмы, в результате образуется полимикробная биопленка [309].

Образование биопленок играет важную роль в колонизации ГСА [365]. Биопленки, образующиеся на абиотических поверхностях, производят внеклеточный матрикс (ECM), состоящий в основном из ДНК и белков [267, 367]. Штамм 771 ГСА ротоглотки (М-тип 3) обладал способностью образовывать биопленки на предварительно фиксированных кератиноцитах в физиологических условиях, при которых происходит колонизация ГСА [399]. В этом исследовании экспрессия генов факторов вирулентности, таких как капсула, белок М, стрептолизин S (SLS) и цистеиновая протеаза SpeB, была ниже у бактерий биопленки, чем у планктонных бактерий, выращенных в бульоне, что предполагает потенциальную роль этих факторов в процессе образования биопленок [365]. При этом отсутствие стрептолизина О не нарушало образования биопленки на биологических поверхностях (кератиноцитах и эпителиальных клетках респираторного тракта) [195].

Стрептококки группы А (ГСА) вызывают гибель инфицированных эпителиальных клетках апоптозом или ксенофагией [469].

Чтобы избежать врожденных иммунных ответов хозяина ГСА используют: индукцию апоптоза в нейтрофилах и макрофагах путем нарушения целостности фагосом с использованием стрептолизина О [465], деградацию интерлейкина 8 (IL-8, фактор миграции лейкоцитов) с помощью протеазы IL-8 (SpyCEP) [271], ингибирование эффектов антимикробных пептидов стрептококковым ингибитором комплемента (SIC) [281], угнетение опсонизации капсулой с помощью гиалуроновой кислоты [258; 484], активацию плазмينا с помощью активатора пламиногена стрептокиназы [454, 455], и лизис внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET) дезоксирибонуклеазой (ДНКазой), секретируемой GAS [232, 353, 454, 480].

Сети NETs представляют собой бактерицидный механизм, с помощью которого нейтрофилы высвобождают свои собственные сети волокон дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) для захвата и уничтожения бактерий [228]. NET содержат многочисленные протеолитические ферменты, такие как эластаза и протеолитические ферменты, а также белки, которые проявляют сильную антимикробную активность против многих бактерий, грибов и простейших. Мощная бактерицидная способность NETs является частью механизма защиты хозяина, а недавно было показано, что NETs индуцируют сосудистую эндотелиальную дисфункцию через Toll-подобный рецептор [443, 240], тромбоцитов и образование тромбов [290] и участвуют в аутоиммунных заболеваниях с нейтрофилами [331, 306].

Показана существенная роль ДНКазы при ГСА-инфекция *in vivo*. ГСА уклоняется от бактерицидных иммунных ответов хозяина и распространяется, разрушая сети NETs [232]. Супернатанты разрушенных NETs усиливали GAS-индуцированную гибель клеток *in vitro*. В частности, продукты деградации NETs могут вносить вклад в развитие инфекции глотки, вызванной GAS [459].

В клинической картине рожи сочетаются местные и системные проявления [452, 453]. Системная воспалительная реакция характеризуется лихорадкой, ознобом, тошнотой и общим плохим самочувствием, повышением СОЭ, повышением СРБ и/или нейтрофилией. Местные симптомы включают сильную боль, отек и воспаление, очаг представляет собой острую, перегретую, слегка болезненную, ярко-красную эритему с блестящей поверхностью, четко очерченными краями и язычковыми отростками, обычно начинающуюся в нескольких сантиметрах от места проникновения возбудителя [3, 12, 29, 35, 45, 51, 54, 66, 86, 130, 177, 179, 181].

Изучение интоксикационного синдрома у больных рожей в ответ на инфекцию ГСА является важной задачей, и рассматривается с разных сторон, при этом основной целью является изучение механизмов формирования, оценка степени и прогноз развития интоксикации и возможностей регуляции компенсаторных процессов в организме [7, 8, 44, 50, 93, 95, 97, 112, 125, 135, 154, 176, 177, 178, 188]. Развитие синдрома интоксикации при действии факторов патогенности возбудителей является сложным каскадом патофизиологических, структурно-функциональных и других форм реагирования биологических систем [117, 125, 318].

С первых дней заболевания у больных инфекционными заболеваниями регистрируется активация полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), происходит повышение их окислительного потенциала, что служит запускающим фактором активации свободно-радикального окисления липидов. Эти процессы коррелируют с тяжестью заболевания и выраженностью синдрома интоксикации [33, 36, 273, 301, 427].

Нейтрофилы при роже характеризуются увеличением фагоцитарной активности в разгар заболевания со снижением в реконвалесценции. При эритематозной роже у больных наблюдается более высокая фагоцитарная активность нейтрофилов в разгар заболевания в сравнении с таковой у больных с геморрагическими формами заболевания [94]. Морфологические изменения нейтрофилов при роже проявлялись дисгранулоцитопозом (токсигенная зернистость, гипогрануляция, анизоцитоз и псевдопельгеровская аномалия ядра), и были более выражены при геморрагических формах, а функциональные изменения нейтрофилов характеризовались увеличением уровня миелопероксидазы, щелочной фосфатазы и НСТ-теста в зависимости от формы рожи [93, 163].

У больных рожей как при эритематозно-геморрагической, так и при буллезно-геморрагической формах происходит усиление нейтрофильного при более тяжелом течении заболевания и абсолютным увеличением фагоцитарной активности моноцитов при присоединении геморрагического компонента. Не исключено, что массивная местная альтернативная реакция с одной стороны, и выраженная активность моноцитов с другой, создают оптимальные условия для эрадикации ГС, что препятствует его трансформации в L-формы и, как следствие, развитию ранних рецидивов заболевания [117].

Значительные нарушения у больных рожей, возникающие в различных звеньях системы гемостаза (морфофункциональные изменения эритроцитов, тромбоцитов, повышенная активность плазменного звена гемостаза, изменения микроциркуляторного русла) отражены в ряде работ [4, 44, 50, 112, 158, 166]. Механизмы развития микроциркуляторных нарушений при роже изучены недостаточно, полагают, однако, что они играют большую роль в патогенезе заболевания и характере воспаления в очаге у больных эритематозной и геморрагической формами рожи.

У больных геморрагическими формами рожи уменьшение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышение степени агрегации и изменение формы эритроцитов [178, 179, 181, 183, 185], нарушения в прокоагулянтном и антикоагулянтном звеньях системы гемостаза, в калликреин-кининовой системе у больных рожей в зависимости от характера местного воспалительного очага наиболее выражены [44, 112].

Активация калликреин-кининовой системы происходит в результате токсического воздействия ГСА на стенки микрососудов. Влияние брадикинина проявляется в усилении проницаемости капилляров в очаге воспаления, отека и болевого синдрома [44, 107], а также в отложении фибрина, тромбировании микрососудов, выходе эритроцитов в межклеточное пространство [112, 178, 179, 181, 183, 185].

У больных геморрагической рожей отмечаются выраженные и значительно различающиеся у отдельных больных нарушения гемостаза и фибринолиза, проявляющиеся

повышением в крови фибриногена, ПДФ, РКМФ, изменениями количества пламиногена, пламина, антитромбина III, уменьшением количества тромбоцитов и повышением уровня их 4-го фактора [37, 110, 179].

При комплексной оценке основных показателей липидов сыворотки крови (содержание суммарных эфиров холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, жирных кислот, липопротеидов низкой плотности и общего холестерина) у больных рожей имеются нарушения липидного обмена, более выраженные при большей тяжести болезни, кратности заболевания, характера местного воспалительного процесса и развития осложнений [2].

Перекисное окисления липидов (ПОЛ) - один из универсальных механизмов контроля метаболизма в организме в физиологических условиях и неспецифическим фактором повреждения клеток при патологии в условиях развития оксидативного стресса. Лабораторные показатели определения содержания продуктов ПОЛ характеризуют глубину и степень патологического процесса [9, 186, 413].

Активность ПОЛ значительно повышена при угнетении антиоксидантной защиты (АОС), причем в зависимости от формы и кратности течения рожи, особенно при сопутствующем сахарном диабете 2 типа [60, 95, 96, 97], и наиболее выражена флегмонозных и гангренозных осложнениях рожи [62], кроме того, влияет на выраженность микрогемодинамических нарушений в воспалительном очаге.

У больных рожей уровень ПОЛ нарастал до 1,5-кратного подъема по сравнению с нормальными значениями. Усиление свободнорадикального окисления сопровождалась активацией нитроксидергических процессов, при этом уровень продукции NO достигал 130% от исходного уровня. Параллельно развивалась депрессия антиоксидантной системы, что выражалось в снижении активности СОД до 50% уровня. Отмечено, что тяжесть заболевания положительно коррелировала с выраженностью ПОЛ [186].

Активные формы кислорода (АФК) способствуют уничтожению болезнетворных микроорганизмов, передаче сигналов и стимуляции заживления ран и восстановления тканей. С другой стороны, высокие концентрации АФК в клетка может оказывать пагубное воздействие на клетки, так как АФК крайне реактивные и нестабильные. АФК вызывают перекисное окисление липидов, окисление белков, и расщепление белков с помощью гидроксильных радикалов, вызывающих повреждение пуринов и пиримидинов [368]. Антиоксиданты поддерживают содержание АФК в организме до желаемого уровня, тем самым ограничивая их отрицательные эффекты [73, 273].

Уровень веществ (низко- и среднемолекулярных), а также олигопептидов в крови, эритроцитах и моче зависит от периода первичной рожи и может характеризовать полноту выздоровления. По уровням веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в

различных средах организма [95] вычисляют Интегральный индекс интоксикации в качестве прогностического критерия рецидивирования рожи [97].

По изменениям в сыворотке крови уровней лептина, резистина и показателей коагулограммы (АЧТВ и фибриногена) при оценке по балльной системе и расчете суммарного адипокинового коэффициента (Кс), предлагается прогнозирование степени риска развития тяжелых геморрагических форм рожи [115, 116, 154].

При математическом моделировании прогноза развития и течения рожи по ряду лабораторных показателей многомерный пошаговый регрессионный анализ показателей выявил, что наиболее близко связанным с развитием рожи у пациентов оказалось определение гомозиготной мутации гена IL-1 β (G1473C) [43].

При исследовании ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α у больных рожей (при эритематозной, эритематозно-геморрагической, буллезно-геморрагической формах) установлено, что у больных [112] геморрагическими формами рожи в остром периоде заболевания уровни ИЛ-1 β и ФНО- α превышали указанные показатели у больных с эритематозной формой рожи [93]. Как считают авторы, эти цитокины играют важную роль в развитии инфекционного процесса и определяют тяжесть его течения [44, 93, 112, 124].

В разгар заболевания рожей в сыворотке крови увеличивается уровень цитокинов [59, 94, 320]. Наряду с повышением в 2,5 раза и более IL-1 β , IL-4, FNO- α , в 120 раз и более повышались уровни СРБ, NO, ЦИК, IgE, а также снижались IgG, IgM, IgA иммуноглобулины. В ранней реконвалесценции имелась тенденция обратная тенденция, к нормализации показателей, а именно - снижение цитокинов IL-1 β , IL-4, FNO- α , СРБ, NO, IgE, ЦИК и нарастание IgG, IgM, IgA иммуноглобулинов, независимо от варианта, тяжести течения и формы рожи, что позволило авторам сформулировать на основе этих лабораторных данных мнение об их роли в патогенезе болезни [59]. Исходя из этих данных, авторы считают неблагоприятным прогностическим признаком развития рецидива рожи присутствие у больного высоких показателей цитокинов (IL-1 = 9,6 \pm 0,34 пкг/мл, TNF α = 32,7 \pm 1,55 пкг/мл, СРБ = 6,7+0,38 мг/мл) и снижение NO до 5,4 \pm 1,22 мкмоль/л в периоде реконвалесценции [59].

Похожие данные были получены и другими авторами. Так, у больных первичной рожей и при эритематозной форме в начале болезни были повышены уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-12), снижение ФНО- α и ИЛ-8 в периоде ранней реконвалесценции и повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4 [94, 206]. При рецидивирующей роже существует дисбаланс цитокинов - тенденция к снижению ФНО- α и ИЛ-4 в динамике заболевания, а также постоянно повышенный уровень ИЛ-12. При буллезно-геморрагической форме рожи повышенный уровнем ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-8 отмечался в разгар

болезни, увеличение показателя ФНО-а и снижение ИЛ-4 к периоду реконвалесценции, что свидетельствовало о продолжении воспалительного процесса [94, 206].

Сочетание иммуногенетической предрасположенности [43, 74, 274] и ряда неспецифических экзогенных факторов приводит к развитию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к антигенам стрептококка в определенных участках кожи. Возможно, это связано с дефектом иммунной системы [8, 117, 137, 158, 177, 178, 179, 191].

В начальной фазу иммунного ответа важное значение имеет специфическая сенсбилизация лейкоцитов и полноценное взаимодействие Т-лимфоцитов и макрофагов, что определяет в дальнейшем функциональную активность клеток иммунной системы [14, 69, 85, 101, 188, 189].

Основные вспомогательные клетки, макрофаги, на ранних этапах инфекции *S. pyogenes* имеют важное значение в распознавании и процессинге антигенов, запуска деления Т- и В-лимфоцитов, позитивного и негативного контроля активации лимфоидных клеток [42, 14, 32, 117, 255, 297, 427].

Т-лимфоциты, в свою очередь, активно контролируют функции макрофагов с помощью продукции различных иммуномодуляторов (лимфокинов) [10, 101, 153, 213, 390]. В их числе - макрофаг-ингибирующий фактор (МИФ), он играет центральную роль в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета и воспаления [201, 202, 290, 430]. Наибольшие изменения показателей Т- и В-систем иммунитета характерны для рецидивирующей формы рожи в виде вторичной иммунной недостаточности, протекающей по гиперсупрессорному варианту [179, 85].

Рожа – это инфекция, поражающая слой дермы кожи, но она также может распространяться на поверхностные лимфатические сосуды кожи. Она характеризуется хорошо разграниченной, приподнятой областью эритемы с выраженными общими симптомами [45, 48, 177, 176, 217, 218, 322, 456]. Диагноз рожи может совпадать с целлюлитом, и часто невозможно поставить точный диагноз, различия между ними ставятся под сомнение многими зарубежными авторами [229, 248, 378].

Целлюлит имеет нечеткие границы и развивается медленнее, в то время как рожа имеет более четкие границы и более быстрое развитие. Рожа может быть серьезным заболеванием, но редко смертельным, возбудитель обладает быстрой и благоприятной реакцией на антибиотики. Чаще встречаются местные осложнения [378]. Наибольшая летальность при роже регистрируется у пожилых пациентов [39, 48, 126, 128, 132, 142, 146].

Рожа часто развивается на фоне метаболического синдрома (сахарный диабет 2 типа, ожирение), сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь), постмастэктомической болезни, хронической лимфовенозной недостаточности

нижних конечностей различного генеза, микоза стоп и ногтей, дерматозов, синуситов и других заболеваний [54, 124, 133, 23, 183, 184, 190, 203, 230, 239, 280, 347, 386]. Пациенты с лимфедемой и ожирением имеют высокий риск развития рецидивов рожи [311, 312] и поэтому являются кандидатами на проведение антибиотикопрофилактики и использование других превентивных методов.

Факторы риска развития целлюлита и рожи хорошо изучены. Показано, что отек ног [248, 269, 382, 432], венозная недостаточность [90, 142, 269, 321, 406], сафенэктомия [214], ожирение [269, 406, 432], целлюлит в анамнезе [214, 432], дерматит стопы [406, 432], наличие кожного заболевания, служащего входными воротами для патогенных бактерий [214, 269, 432], и даже выделение β -гемолитического стрептококка или *S.aureus* из межпальцевых промежутков ног [214, 386, 410] являются факторами риска как начального эпизода, так и рецидивов рожи.

Исследования показали, что лимфедема очень важна как фактор риска для начального эпизода и для рецидива рожи. Лимфедема определена как основной фактор риска, затем следовал идентифицируемый портал входа, при этом другие потенциальные факторы риска, включая отек ног, венозную недостаточность и ожирение, оказывали гораздо более слабое воздействие [269, 329].

Лимфедема - установленный фактор риска рожи и частое её осложнение [13, 215, 230, 234, 319, 328]. Больные рожей часто имеют в анамнезе лимфедему (12,3%). Создается порочный круг, в котором лимфедема является одновременно осложнением рожи и важным фактором риска рецидива [239, 416, 477]. Показано, что пациенты с лимфедемой и ожирением являются группами высокого риска развития рецидива с формированием или усилением хронической лимфовенозной недостаточности, приводящей к инвалидизации пациентов работоспособного возраста [127, 142, 165, 183] и, таким образом, должны рассматриваться в качестве кандидатов для профилактики антибиотиками и других методов профилактики. Интересно, что незначительная местная травма, непосредственно предшествующая кожной инфекции, сама по себе не повышает риск рецидива рожи [438].

В клинической картине рожи традиционно выделяют ряд характерных особенностей: преимущественная заболеваемость женщин, особенно при рецидивах, лиц трудоспособного возраста 40-60 лет [8, 27, 38, 48, 59, 65]. Женщины чаще болеют в постменопаузе, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, в виде тяжелых геморрагических форм с высокой частотой осложнений [58, 154].

Склонность к рецидивам является характерной чертой рожи. Системными факторами риска рецидивного течения рожи считаются ожирение ($p < 0.0001$), сахарный диабет ($p = 0.0015$), онкологические заболевания в анамнезе ($p = 0.02$) и тонзилэктомия ($p = 0.000001$). Местными факторами риска считаются периферийная артериальная окклюзия, хронический

отек/лимфедема, язвы в анамнезе, нейропатия, лимфодиссекция, предшествующая травма, хронические язвенные грибковые инфекции и сосуществующий ипсилатеральный дерматит [230]. К развитию рецидива может приводить неадекватное лечение рожи или отсутствие обработки места проникновения возбудителя [451]

Больные рецидивирующей рожей имели выраженный воспалительный ответ – высокую температуру при поступлении, высокие исходные уровни С-реактивного белка, гранулоцитов, фибриногена [229].

Хотя эффективная профилактика рецидивов антибиотиками возможна [160, 252, 397, 428, 429, 462, 463], до сих пор существует недостаточно данных о факторах риска рецидивирования [257, 285, 340], которое наблюдается у 41% больных рожей в течение 5 лет [328].

Общие осложнения у больных рожей развиваются достаточно редко (0,1-0,5%) – сепсис, токсико-инфекционный шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочных артерий и др. Местные осложнения рожи наблюдаются в 5-10% случаев: флегмоны, абсцессы, некрозы кожи, флебиты, тромбозы вен, некрозы кожи, пустулизация булл, лимфангиты, периадениты и др. [48, 51, 52, 65, 252, 299, 378, 488].

Осложненные формы рожи отличаются длительными сроками лечения (1 месяц и более пребывания в стационаре у 35–47% больных [44, 68, 211, 266]), при обширных зонах поражения приводят к стойкой инвалидизации 17–28% больных [211]. По данным ряда авторов также увеличивается количество рецидивов рожи – до 50% [44].

Остаточные явления в виде пастозности и пигментации кожи, плотных сухих корок на месте булл, застойной гиперемии в области эритемы, отеочный синдром часто сохраняются длительное время [52, 65, 68].

Кроме того, рожа, особенно при рецидивах, ухудшает течение сопутствующих заболеваний. Повторные эпизоды рецидивирующего рожистого воспаления вызывают возрастающее необратимое повреждение лимфатических сосудов и приводят к отеку с высоким содержанием сыворотки, что, с одной стороны, создает условия для возобновления рецидивов [451], а с другой стороны, ухудшает качество жизни и приводит к инвалидизации в случае развития выраженной лимфедемы или фибредемы [108, 288, 491].

Стойкий лимфостаз и слоновость в большинстве случаев развиваются у больных рожей на фоне уже существующей функциональной недостаточности лимфообращения кожи. При рецидивирующем течении рожи усиливает существующие субклинические или клинически выраженные нарушения лимфообращения [54, 53, 142, 491].

Клиническая классификация рожи представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая классификация рожи (В.Л.Черкасов, 1986) [59, 176]

I. По характеру местных проявлений	а) эритематозная; б) эритематозно-буллезная; в) эритематозно-геморрагическая; г) буллезно-геморрагическая
II. По степени тяжести	легкая (I), среднетяжелая (II), тяжелая (III)
III. По кратности течения	а) первичная; б) повторная (через 2 года, с иной локализацией процесса); в) рецидивирующая (при наличии не менее трех рецидивов рожи за год целесообразно определение «часто рецидивирующая рожа»)
IV. По распространенности местных проявлений	а) локализованная рожа; б) распространенная рожа (2 и более анатомических областей); в) метастатическая рожа с появлением отдаленных друг от друга очагов воспаления);
V. Осложнения рожи	а) местные (абсцесс, флегмона, некрозы, флебит, периаденит, лимфангит и др.); б) общие (сепсис, ИТШ, ТЭЛА и др.)
VI. Последствия рожи	а) стойкий лимфостаз (лимфедема); б) вторичная слоновость (фибрредема)

Итак, увеличение доли тяжелых форм и осложнений, преобладание в клинической картине интоксикационного синдрома, увеличение случаев с первичной и тяжелыми геморрагическими формами рожи (более 60%), склонность к рецидивирующему течению (30-40%), медленная репарацией в очаге воспаления, длительное сохранение остаточных явлений и осложнений, сложность проведения дифференциальной диагностики характеризует современное течение рожи [40, 44, 48, 52, 127]. Все это вкупе с эпидемиологическими особенностями рожи [55, 127, 129, 130, 391] определяет актуальность ранней диагностики рожи и её своевременного адекватного лечения.

1.2. Современные подходы к диагностике и медикаментозному лечению рожи

Диагностика целлюлита и рожи является сложной задачей [222]: в 31% случаев пациенты с подозрением на целлюлит нижних конечностей в отделении неотложной помощи впоследствии получают диагноз, отличный от целлюлита [482], хотя до настоящего времени нет согласованных диагностических критериев целлюлита [404, 493]. Окончательные

диагностические критерии могли бы потенциально улучшить помощь этим больным, а также повысить достоверность клинических исследований целлюлита [395] и, как следствие, рож.

Диагностика рож в настоящее время осуществляется преимущественно по клинико-эпидемиологическим данным [154] ввиду низкой высеваемости *S.pyogenes* из крови (5%) [65, 172, 468]. Поэтому бактериологическое исследование для диагностики рож в большинстве случаев не рекомендуется и не проводится [3, 54]. Обычные биохимические и гематологические анализы крови и посеvy крови неспецифичны для целлюлита [417]. Это приводит к предотвращению госпитализации и назначению ненужных антибиотиков [260].

В обычной амбулаторной практике посеvy не показаны при неосложненных инфекциях (целлюлит, подкожные абсцессы). Необходимость посевов при обследовании всех больных рожей в стационарах подвергается сомнению ввиду низкой чувствительности посевов крови. Отмечается, что посеvy могут быть показаны пациентам, которым требуется оперативное вмешательство и дренирование из-за риска поражения подлежащих тканей (целлюлит и рожа может привести к местному некрозу и образованию абсцесса), а также в случаях неэффективности лечения [451].

Определенное диагностическое значение имеют повышенные титры антистрептолизина-О и других противострептококковых антител (полисахариду А, М-протеину и другие) выявление бактериальных и L-форм ГСА в крови, слюне, отделяемом из буллезных элементов у больных (латекс-агглютинация, коаггутинация, ИФА) при прогнозировании рецидивов у реконвалесцентов.

Использование ПЦР в реальном времени (РТ-ПЦР) для выявления стрептококков, в частности при фарингитах, не уступает бактериологическому исследованию по специфичности, имеет преимущество в скорости получения результатов и значительно превосходит экспресс-тест для определения антигена, но, по мнению некоторых авторов, пока не дает убедительных результатов [325, 351, 469], что связано с нестандартной методикой взятия проб. Исследования продолжаются, и можно полагать, что использование ПЦР и секвенирования для выявления ДНК микроорганизмов в различных биологических субстратах при рож (кровь, пунктат из воспалительного очага, содержимое булл) является перспективным при проведении дифференциально-диагностического поиска и корректировки проводимой антибактериальной терапии [489].

Анализ качества распознавания рож на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи показал, что частота ошибочных диагнозов «Рожа» наибольшей была у терапевтов (39-46,3%), наименьшей – у инфекционистов (6,5-11,5%), а у врачей других специальностей (хирургов, онкологов, дерматологов и др.) число ошибок варьировало от 25 до 42,6% [136, 138]. В инфекционном стационаре диагноз рож оказался ошибочным у 26,4±3,7%

больных, доставленных бригадами СП, и у $29,1\pm 3,6\%$, поступивших по направлению поликлинических врачей [138]. Это приводило к сверхнормативным расходам на $68,7\%$ на одного больного в среднем [136]. Среди заболеваний, ошибочно квалифицированных как рожа, чаще всего регистрировались абсцессы и флегмоны - $33,5\pm 3,3\%$ случаев, контактно-аллергический дерматит ($12,0\pm 2,3\%$), экзема ($10,0\pm 2,1\%$), тромбофлебит ($7,5\pm 1,9\%$), дермальные ангииты и ангиопатии ($7,5\pm 1,8\%$) [136].

Для выявления различных возбудителей при целлюлитах и роже используются бактериологические и молекулярно-биологические методы [149, 193, 472]. К началу наших исследований имелись единичные работы по изучению микробной флоры при целлюлитах и роже, признавались трудности дифференциальной диагностики рожи и целлюлита [40, 44, 52, 438], особое внимание уделялось *S.aureus* [364] и излагались рекомендации по диагностике и назначению антибактериальных препаратов для лечения [194, 208, 293, 354, 436].

В то время как рожа вызывается почти исключительно стрептококками и может быть успешно вылечена пенициллином, высказывается мнение, что эффективная антибактериальная терапия, направленная на *S. aureus*, должна быть эмпирически предусмотрена для абсцессов и флегмон [149, 307, 464]. *S. aureus* при полимикробных инфекциях значительно увеличивает их тяжесть и смертность [389].

Штаммы *S. aureus*, устойчивые к метициллину, обычно обладают множественной устойчивостью, включая бета-лактамы и одно или несколько из следующих: аминогликозиды, макролиды, линкозамиды, тетрациклины (обычно не миноциклин) и хлорамфеникол. Метициллин-резистентный *S. aureus* обычно чувствителен к ванкомицину, тейкопланину, рифампицину, кумермицину, миноциклину, хинолонам и сульфаметоксазол-триметоприму [464].

В мета-анализе было показано значительное увеличение смертности при MRSA бактериемии, чем при MSSA (OR, 1.93; 95% CI, 1.54–2.42) [246]. ВОЗ также отмечает, что вероятность смерти людей с бактериемией, инфицированных метициллин-резистентными стафилококками, на 64% выше по сравнению с больными, инфицированными метициллин-чувствительными стафилококками [486].

Между тем, все чаще у больных рожей и целлюлитом обнаруживаются в тканях очага и в крови другие патогены (стрептококки серогрупп В, С, G, стафилококки и др.) [212, 244, 263, 264, 272, 314, 338, 380, 419, 440], значимость которых при более тяжелом течении рожи, в увеличении числа геморрагических форм, замедлении репарации тканей и хронизации заболевания окончательно не ясна. С учетом растущей распространенности внебольничных, устойчивых к метициллину *S. aureus* (MRSA), предполагается, что может возникнуть необходимость учитывать и эти патогены [149, 263, 307, 423, 456, 475]. Кроме того, другие

патогены, такие как грамотрицательные и анаэробные бактерии, могут быть обнаружены у пациентов с соответствующими заболеваниями и определенными факторами риска [394]. Так, при длительно незаживающих ранах в их тканях наряду со стафилококками обнаруживали *E.coli*, *Enterococcus*, *Acinetobacter P.aeruginosa*, *Candida*, *Moraxella species* и др. [139, 154, 236, 238, 249, 263, 292, 421].

Лечение рожи требует комплексного подхода. Основой лечения рожи является антибактериальная терапия [54, 45, 53, 65, 127, 173, 187, 197, 337, 339, 393, 449]. Лечение осуществляется в зависимости от клинической формы, кратности рожи, выраженности интоксикации, характера местного очага, осложнений и фоновых заболеваний.

Антибактериальными препаратами выбора для курсового лечения неосложненных форм рожи в амбулаторных условиях являются пероральные пенициллины, макролиды (спирамицин, азитромицин, рокситромицин), цефалоспорины I, II (цефаклор) и III поколений группы фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) [143]. В то же время изучение антибиотикочувствительности выделенных при инфекциях мягких тканей штаммов показало, что применение тетрациклина и макролидов было бы неэффективно в половине случаев [21].

В систематических обзорах и мета-анализах, посвященных лечению рожи и целлюлитов, отмечается, что доказательная база для принятия решений о лечении антибиотиками при целлюлите несовершенна из-за предвзятых сравнений, короткого периода наблюдения и отсутствия данных о вреде чрезмерного использования антибиотиков, либо только низкокачественные доказательства наиболее подходящего средства, способа введения и продолжительности лечения пациентов с целлюлитом [226, 253, 335].

Несмотря на это, монотерапия пенициллином или амоксициллином входит в число рекомендуемых препаратов первой линии (особенно при рожистом воспалении и легких / умеренных инфекциях) [250, 343, 451]. За рубежом эмпирическое лечение больных с целлюлитом/рожей обычно направлено как на стрептококки, так и на метициллин-чувствительный *S. aureus* (MSSA) [392, 402, 437]. В отношении MRSA идут дискуссии в отношении эмпирического назначения соответствующих антибиотиков [226, 227, 431]. Несмотря на высокую распространенность MRSA во многих областях [224, 370, 377, 381], эпидемиологические данные [363] и три рандомизированных контролируемых испытания [227, 403, 384] свидетельствуют, что эмпирический охват метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) не рекомендуется для большинства пациентов [226, 392]. Полагают, что, если MRSA не является важной причиной неосложненного целлюлита / рожи, то это может относиться и к MSSA. Основываясь на косвенном сравнении данных клинических исследований, показатели излечения при монотерапии пенициллином (к которому большинство MSSA устойчивы)

сопоставимы с показателями излечения с использованием антибиотиков более широкого спектра действия [326].

На основании 25 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых изучались разные антибиотики и разные режимы лечения антибиотиками, не было определено лучшее лечение целлюлита (и рожи), при этом пероральные антибиотики оказались более эффективными, чем назначенные антибиотики в вену при умеренном и тяжелом целлюлите. Антибиотики, вводимые в мышцу, были столь же эффективны, как и при внутривенном введении, но с более редкими нежелательными явлениями [251, 335].

С целью воздействия на L-формы стрептококка в качестве базовой комбинации применяют бета-лактамы антибиотики с последующим назначением курса линкомицина, Для противорецидивной профилактики рожи по-прежнему используют бензатина бензилпенициллин (бициллин-5, ретарпен, экстенциллин) [5, 8, 28, 46, 51, 53, 54, 65, 160, 174, 176, 177, 233].

Несмотря на то, что была отмечена методологическая неоднородность среди 5 исследований с точки зрения типов используемых антибиотиков, способов введения, количества рецидивов целлюлита при входе в исследование и качества исследования, было установлено, что антибиотикопрофилактика может предотвратить рецидив целлюлита [285, 366, 428], при этом ни в одном из исследований не было сообщено о серьезных побочных эффектах антибиотиков [398]. Традиционно профилактика рецидивов рекомендуется после 3-4 рецидивов в год [451]. Однако, в соответствии с недавними исследованиями, признано полезным проводить профилактику рецидивов уже после первого рецидива [429].

При оценке использования эритромицина перорально и пенициллина на протяжении 6-18 месяцев с целью предотвращения рецидивов целлюлита, было установлено, что антибиотикопрофилактика снижает число рецидивов на 56%, риск рецидива флегмоны - на 69%, и при этом не было отмечено повышения частоты госпитализаций по сравнению с отсутствием лечения или плацебо [257].

Пациенты с буллезным или геморрагическим рожистым воспалением ($p = 0,0008$), застойным дерматитом ($p = 0,01$) или хронической венозной недостаточностью ($p = 0,0004$) показали значительно сниженный ответ на начальную терапию цефуроксимом или клиндамицином, соответственно. Кроме того, ответ на начальную терапию значительно зависел от уровней С-реактивного белка ($p = 0,007$) и нейтрофилов ($p = 0,02$) [355].

Изучение вопроса о необходимости госпитализации больных целлюлитом (включая рожу) и уровне смертности госпитализированных [284] показало, что амбулаторное лечение этих больных может привести к значительной экономии средств и быть предпочтительным для пациентов. Так, предполагаемый уровень смертности госпитализированных пациентов был

сопоставим с летальность пациентов с внебольничными пневмониями, которым было рекомендовано амбулаторное наблюдение и лечение, и одобренных основными обществами по инфекционным заболеваниям [19, 302, 344].

Средняя продолжительность пребывания больных в больнице составляла 11 дней. Возраст ($p = 0,002$, OR 1,03, 95% CI 1,01 - 1,04), предыдущий эпизод целлюлита / рожи, требующий госпитализации ($p = 0,005$, OR 4,81, 95% CI 1,63 - 14,23), наличие связанного с целлюлитом / рожей осложнения ($p = 0,001$, OR 3,28, 95% ДИ 1,63 - 6,59), лейкоцитоз ($p = 0,049$, OR 1,81, 95% ДИ 1,00 - 3,30), высокий уровень С-реактивного белка ($p = 0,035$, OR 1,03, 95 % CI 1,00–1,06) и положительный результат посева ($p = 0,002$, OR 2,59, 95% CI 1,41–4,79) были связаны с длительной госпитализацией. Длительная госпитализация по поводу целлюлита / рожи связана с более высокими затратами, дополнительным клиническим обследованием, инвазивным лечением, длительными курсами антибактериальной терапии, риском внутрибольничных инфекций и отложенным возвращением к повседневной жизни [424].

Наряду с этиотропной терапией, важным в лечении рожи является патогенетическая терапия (дезинтоксикационная, противовоспалительная, десенсибилизирующая) [141, 143, 168, 178*, 183, 492]. Предлагается использование в комплексном лечении рожи в хирургической практике энзимов и реамберина [56, 57].

Интересным является перспектива использования в лечении бактериальных кожных инфекций и ран синтетических антимикробных пептидов (AMPs) с низкой токсичностью, которые показывают широкий спектр антимикробной активности, в том числе против бактерий, растущих в биопленках, низкие показатели резистентности и важнейшие иммуномодулирующие показатели, способствуют заживлению, индуцируют миграцию и пролиферацию клеток и ангиогенез [409]. В реконвалесценции рекомендуют применять иммунокорректирующие препараты в соответствии с измененными параметрами иммунного статуса [30, 40, 52, 75, 62, 91, 174, 173, 184].

Местная терапия воспалительного очага занимает значительное место в лечении рожи, как описано подробно в ряде руководств и клинических рекомендаций [1, 30, 45, 46, 51, 53, 59, 65, 141, 143, 165, 174]. В остром периоде рожи назначают УФО на область очага воспаления и УВЧ на область регионарных лимфатических узлов. При выявлении сопутствующей фоновой патологии следует включать курс соответствующей терапии [171, 310, 408, 478, 487].

Таким образом, актуальность изучения различных аспектов рожи обусловлена её широким распространением, выраженной склонностью заболевания к рецидивированию, значительным увеличением числа геморрагических форм, отличающихся длительным и тяжелым течением, частым возникновением осложнений и сохранением остаточных явлений, усугублением нарушений лимфообращения. Многие стороны иммунопатогенеза рожи изучены

недостаточно, что не позволяет предотвращать рецидивы и остаточные явления, в основном, стойкий лимфостаз (лимфедема и фибредема), приводящие к инвалидизации, снижению качества жизни и наносит существенный экономический ущерб [47, 52, 140, 178, 179, 181, 241, 313].

Все вышеперечисленное усиливает необходимость ранней диагностики рожи с целью раннего купирования интоксикационного синдрома, предупреждения развития инфекционно-токсического шока, тяжелых геморрагических форм, ускорения репарации тканей в очаге рожи.

Важность изучения микроорганизмов, участвующих в патогенезе рожи, особенно их сочетаний, определяется также ростом числа устойчивых штаммов и необходимостью соответствующей коррекции терапии. Для их выявления сейчас существуют усовершенствованные методы (бактериологические, серологические, модификации ПЦР и др.), ценность которых при роже изучена недостаточно, но их применение может способствовать дальнейшему изучению патогенеза и иммунитета при роже, оптимизации терапии и реабилитации реконвалесцентов, а также, возможно, к оценке рожи как полимикробной инфекции при сохранении ведущей триггерной роли *S.pyogenes*.

ГЛАВА 2. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ НА ТКАНИ МЕСТНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОЧАГА У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

Антибактериальная, патогенетическая и иммунная терапия в достижении излечения рожки не всегда оказываются успешными, несмотря на длительный период исследований по проблеме рожки. Везде в мире в настоящее время отмечается настоящий ажиотаж в применении физиотерапии, что объясняется научно-техническим прогрессом в электротехнике и развитии нанотехнологий, а также обнаружением принципиально новых источников различных физических полей [35, 161]. Не всегда удовлетворительная результативность использования традиционных схем терапии рожки в разгар заболевания и в целях профилактики возникновения рецидивов привели к необходимости включения в терапию различных физиотерапевтических методов [78, 88, 89, 102, 113, 139, 161, 162, 163, 188].

Основным принципом физиотерапии, в том числе при воспалении, является ее соответствие фазам патологического процесса [161]. Из числа физических факторов, применяемых для терапии, только отдельные из них оказывают бактерицидное действие. В воздействии на воспаление главное направление физиотерапии состоит в уменьшении или устранении экссудации, отека тканей, повышении пролиферации гранулоцитов, стимуляции регенерации тканей и заживления [161].

В начальную, альтернативно-экссудативную фазу воспаления, физические факторы применяют с целью снижения продукции биологически активных веществ из фосфолипидов лизосомальных мембран, уменьшения проницаемость мембран базофилов в тканях, выделения кислых фосфатаз и поступления жидкости и форменных элементов крови в очаг воспаления [35]. В начальный период воспаления ввиду высокой температуры у больного многие лечебные факторы не назначают. При снижении температуры в случае расположения воспалительного очага на поверхности (на коже или слизистой носоглотки) назначают физические факторы, оказывающие противовирусное, бактерицидное или микоцидное действие, такие как аэроионы, ультрафиолетовое коротковолновое излучение, искровой разряд среднечастотных токов (местная дарсонвализация). На 2-3-й день воспаления используют электрическое поле УВЧ в нетепловой дозе, криотерапию, средневолновое ультрафиолетовое излучение в эритемной дозе, низкочастотную магнитотерапию локально на область проекции воспалительного очага, внутритканевой электрофорез лекарственных веществ [35, 161].

В следующую (инфильтративно-пролиферативную) фазу воспаления применяют низко- и высокоинтенсивную СВЧ-терапию для дренирования воспалительного очага и усиления местного кровотока [35, 161]. Для снижения степени повреждения клеток и тканей продуктами

перекисного окисления липидов и повышенными уровнями NO- и СО-синтаз активируют антиоксидантную систему применением красной лазеротерапии. При резком болевом синдроме используют периферическое воздействие анальгетическими методами, такими как диадинамические, короткоимпульсные и синусоидальные модулированные токи, средневолновое ультрафиолетовое облучение в эритемных дозах (сегментарно) [161]. Рекомендуют прогревание и наложение бандажа при хронической лимфедеме конечностей при возникновении рожи [352].

При значительном отеке назначают методы, обладающие противоотечным действием, которые уменьшают свертываемость крови, такие как бегущее магнитное поле, обеспечивают эффективный лимфодренаж, как спиртовые компрессы, лечебный массаж, вибротерапия, локальная и сегментарная вакуумтерапия или среднечастотная импульсная электротерапия, и повышают венозный отток, как инфракрасное облучение, высокоинтенсивная УВЧ-терапия, гальванизация, ультратонотерапия [35, 161].

Для стимуляции миграции лимфоцитов в очаге воспаления и индукции синтеза коллагена фибробластами применяют электрофорез или ультрафонофорез йодида калия. При выраженном аллергическом компоненте воспаления используют электрофорез кальция. [35, 161].

В фазе репаративной регенерации заключается в восстановлении участков тканей и органов, поврежденных при травмах, отдельных повреждениях или в результате дистрофии (интоксикации, гипоксия, инфекции и др.) [35, 161]. Согласно определению Американской ассоциации физиотерапии (АРТА), регенеративная реабилитация – это интеграция подходов и принципов реабилитации и регенеративной медицины с целью разработки инновационных и эффективных методов, способствующих восстановлению функций путем регенерации и восстановления тканей [196]. Создание междисциплинарной культуры и интеграция регенеративных концепции медицины и реабилитации будут способствовать развитию людей, которые будут пропагандировать межпрофессиональное поведение и совершенствование профессиональных навыков специалистов [392].

Единый механизм регенерации заключается в усилении биосинтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, РНК, функциональных и ферментативных клеточных элементов (в том числе, фосфолипидов мембран), стимуляции редупликации ДНК и деления клеток [35, 161]. К общеклеточным стимуляторам, действующим на любую регенерирующую ткань, относятся ультразвуковая терапия, инфракрасная лазеротерапия и высокоинтенсивная УВЧ-терапия [161]. Часть из этих методов являются тканеспецифическими и способствуют регенерации дермальной и соединительной ткани в области поражения [161].

Инновационные результаты современных медицинских исследований в области тканевой инженерии и клеточной терапии (тканевая инженерия, терапия стволовыми клетками [371] или регенерация хряща [351], программы физической активности [204], отслеживание волокон высокой четкости (HDFT) [282], интерфейс мозг-компьютер [441], имеют большие перспективы и должны использоваться в сочетании с физиотерапевтическими методами в клинических условиях [392]. К сожалению, подобные инновационные методы пока широко не применяются в клинике инфекционных болезней.

Традиционно в комплексной терапии рожи физиотерапевтические методы используются локально, по мере стихания выраженности интоксикации, для более быстрого купирования местного воспаления, улучшения трофики тканей, ускорения их регенерации, профилактики осложнений.

В остром периоде рожи широко практикуется применение УФО средневолнового диапазона на область очага воспаления с захватом участков здоровой кожи в зависимости от локализации очага, а величина биодоз и кратность облучения зависят от формы рожи [34, 51]. Описывается также возможность использования внутрисосудистого УФО крови при тяжелых формах рожи [154, 164]. Воздействие УФО (длиной волны от 180 до 400 нм) обусловлено способностью белковых молекул и молекул нуклеиновых кислот избирательно поглощать энергию света, при этом избыток энергии запускает фотохимические процессы, разрывающие связи в белковых молекулах и приводящие к образованию свободных радикалов [112]. При этом образуется участок асептического воспаления (т.н. ультрафиолетовая эритема), проявляются противовоспалительный, десенсибилизирующий и обезболивающий эффекты УФО [35, 164, 176, 177].

Для ускорения миграции лимфоцитов в область очага воспаления и индукции синтеза коллагена фибробластами назначают электро- или ультрафонофорез йодида калия. При выраженном аллергическом компоненте воспаления используют электрофорез кальция [161].

При изучении подавления роста микроорганизмов и антибиотикоустойчивостью у больных с длительно незаживающими ранами было выявлено, что устойчивость изученных микроорганизмов к антибиотикам частично совпадает с их устойчивостью к воздействию светом. Дополнительно результаты исследований подтверждают saniрующее действие УФО коротковолнового диапазона [139].

Светолечение – это воздействие световых волн на организм человека в определенный период времени [198]. Лечение синим светом (405-450 нм) широко использовалось в прошлом веке как в России, так и за рубежом в различных отраслях медицины [434]. У светолечения практически нет противопоказаний и побочных эффектов – оно не вызывает аллергических и токсических реакций, не нарушает целостность кожных покровов, может использоваться

самостоятельно или в комплексе с медикаментозным лечением [295]. Кроме того, считается, что синий свет гораздо менее вреден для клеток млекопитающих, чем ультрафиолетовое излучение [330]. В исследованиях *in vivo* показан минимальный побочный эффект синего света на кожу человека [336].

Воздействие светотерапии на организм комплексное, оно стимулирует гипофиз, снимает воспалительный процесс, восстанавливает тонус кожи, улучшает состояние слизистых оболочек, успокаивает нервную систему, нормализует работу дыхательной системы и кишечника, уменьшает тревожность и раздражительность, улучшает сон. **Синий свет** благотворно влияет на кости и позвоночник, улучшает зрение, активизирует работу мозга, синтез энергии в клетках и укрепляет иммунитет. Кроме того, светотерапия понижает артериальное давление, нормализует сердечный и дыхательный ритмы. При синем свете замедляются биохимические процессы, наступает успокоение, расслабление, притупляется аппетит [295]. Однако, механизм действия светотерапии на организм человека изучен не до конца.

Терапия синим светом [256], привлекает все большее внимание из-за своего антимикробного эффекта на грамположительные [278, 300, 257, 360, 361] и грамотрицательные микроорганизмы [300, 357, 361] без добавления экзогенных фотосенсибилизаторов.

Так, с использованием 405-нм диодного источника света было исследовано действие синего света на два штамма *S. aureus* (MRSA) и установлена максимальная эрадикация в 92.1% и в 93.5% через 9.2 и 8.4 мин, соотв. [278]. В исследовании *in vitro* показан антимикробный эффект 405 и 470 нм синего света на *S. aureus* и *P. aeruginosa* [300]. Позже был протестирован бактерицидный эффект 405-нм светодиодов на важные в медицине бактерии, включая грамположительные *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium perfringens*, и грамотрицательные *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, и *Klebsiella pneumoniae* [361]. Эффективность синего света в киллинге раневых патогенных бактерий была показана на примере *S. aureus* и *E. Coli* [357].

Таким образом, установлено, что синий свет может опосредовать широкий спектр эффектов против микробов, включая киллинг грамотрицательных и грамположительных микробов, а также синий свет был определен как ключевой фактор, который может повлиять на все физиологические реакции. Синий свет может регулировать подвижность бактерий, подавлять образование биопленок, может увеличивать вирулентность бактерий, но необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Примером индуцируемой синим светом регуляции биопленки и патогенеза, инактивированного синим светом, является условно-патогенный микроорганизм человека *Acinetobacter baumannii* [298, 388].

Механизм противомикробного действия синего света до сих пор полностью не изучен. Общепринятая гипотеза заключается в том, что синий свет возбуждает эндогенные внутриклеточные порфирины, и это поглощение фотонов затем приводит к передаче энергии и, в конечном итоге, к производству высоко цитотоксических активных форм кислорода (АФК), в первую очередь синглетного кислорода [360].

Синий свет благотворно влияет на кости и позвоночник, улучшает зрение, активизирует работу мозга, синтез энергии в клетках и укрепляет иммунитет. Кроме того, светотерапия понижает артериальное давление, нормализует сердечный и дыхательный ритмы. При синем свете замедляются биохимические процессы, наступает успокоение, расслабление, притупляется аппетит [295]. Благоприятное воздействие синего света у больных рожей объясняется укреплением стенок сосудов, ускорением кровотока в магистральных сосудах, снижением вязкости крови, ускорением заживления язв и ран, снижением уровня сахара в крови, что особенно актуально у больных рожей, часто страдающих сахарным диабетом. Результат фототерапии при роже, как правило, оценивается клинически, без объективизации инструментальными методами.

Также во многих лечебных учреждениях применяется курсовая УВЧ терапия в атермических и слаботепловых дозах на область регионарных лимфатических узлов и область очага рожи, что оказывает обезболивающее, противовоспалительное и трофическое действие [143]. Эти эффекты обусловлены дегидратацией воспалительных тканей, стимуляцией кровообращения и регенерации в коже, повышением фагоцитарной активности [164, 176, 177].

Сейчас более широко используют физические факторы системного действия, а не только локального действия. В числе этих новых физиотерапевтических методов лечения рожи состоят общая магнитотерапия и озонотерапия.

Общая магнитотерапия – это метод воздействия на все тело пациента магнитным полем с малой величиной магнитной индукции (до 3,5мТл). Проведение процедур общей магнитотерапии способствует более быстрому и выраженному купированию локального воспалительного процесса, снижению отечности пораженной конечности, улучшению трофики тканей, усилению микроциркуляции, снижает риск рецидивирования заболевания [78, 81, 82, 83, 84, 87].

Курсовое применение озонотерапии [466] в составе комплексной терапии рожи дает значительный иммуномодулирующий, бактерицидный, противовоспалительный, трофический и репаративный эффект [98, 107, 223, 446, 470, 495], но биологические механизмы действия озона включают также биосинтетический, анальгетический и сосудорасширяющий эффекты [495], антиоксидантную защиту [471] и эпигенетические модификации [301].

Озон используется против грамотрицательных и грамположительных бактерий, вирусов и грибов [60, 61, 411, 481] в различных областях медицины [225, 466, 471, 481, 494, 495]. Он используется в качестве дезинфицирующего средства для многих сложных микроорганизмов, включая *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile* и устойчивых к метициллину *Staphylococcus aureus*, озон является эффективным антибактериальным средством для лечения оральных инфекций, вызываемых *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacilli casei* и *Streptococcus mutans*, с высокой эффективностью [324]. В частности, на животных моделях показано, что терапия ОЗ в качестве дополнения к ванкомицину повышает способность животного устранять метициллин-резистентный медиастинит, вызванный *Staphylococcus aureus* [220].

Иммунорегуляция озона при лечении заболеваний обусловлена тем, что, как принято считать, озон, с одной стороны, увеличивает количество лейкоцитов, усиливает фагоцитарную способность гранулоцитов, облегчает образование моноцитов и активирует Т-клетки. Одновременно он активирует производство некоторых ядерных факторов, что повышает продукцию и высвобождение цитокинов, таких как IL-2, TNF α , IL-6, IFN γ и IL-8, и хемокинов, участвующих в иммунном ответе нашего организма и запускающих антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) [220, 342, 407].

Антиоксидантную защиту связывают с умеренным окислительным стрессом, который вызывает озон, при этом в связи с гипоксией индуцируется фактор-1 α (HIF-1 α) [335].

Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, некодирующие РНК и модификации гистонов, играют критическую роль в молекулярном механизме окислительного стресса, вызванного воздействием озона [301]. Озон, как сильный окислитель, посттрансляционно модифицирует деацетилазу гистона (HDAC) и создает стехиометрический дисбаланс гистонацетилтрансферазы (HAT) / HDAC, способствуя увеличению выработки стимулированных IL-1 β воспалительных цитокинов, включая IL-8, IL-6, CXCL1, CXCL2 и CXCL3 при аллергических заболеваниях [217, 418].

Применяется как местная, так и системная озонотерапия. Курс лечения целесообразно начинать на 2-3-й день болезни, после купирования симптомов общей интоксикации [60, 61, 86, 145]. Процедуры местной озонотерапии целесообразно дополнить системным воздействием медицинского озона. При системной озонотерапии проявляются дезагрегационный и дезадгезивный [112] эффекты. Кроме того, в серии экспериментов убедительно показано, что под воздействием озона активизируется эндотелиальный фермент NO-синтаза, в результате чего усиливается синтез оксида азота, являющегося мощнейшим вазодилататором, расширяющим просвет микрососудов до нормы, и улучшается микроциркуляция в тканях.

Терапевтические эффекты озона широко исследовались на протяжении столетия, при этом была подтверждена безопасность его применения с минимальными побочными эффектами

в медицинской практике [63, 273, 481], экономичность озонотерапии. В литературе имеется множество сообщений о выраженном стимулирующем влиянии озонотерапии на микроциркуляцию, в том числе в коже и подкожной жировой клетчатке [60, 61, 72]. Несмотря на большое число клинических наблюдений благоприятного воздействия озонотерапии при различных заболеваниях, в настоящее время некоторые авторы считают, что еще недостаточно надежных теоретических обоснований применения озонотерапии в дерматологии и сведений о точном механизме действия озона, основанных на фактических медицинских данных [495].

При включении системной озонотерапии в состав комплексного лечения рожи в разгар период заболевания уменьшается длительность интоксикации, быстрее купируется местный воспалительный процесс (вследствие исчезновения местного отека, снижения числа гнойных осложнений и случаев перехода эритематозных форм в буллезные и геморрагические), уменьшается срок госпитализации при среднетяжелой форме на $2,36 \pm 0,48$ дня, а при тяжелой — на $3,81 \pm 0,79$ дня [60, 159].

Клинические эффекты озонотерапии при роже сопровождались его регулирующим влиянием на разнонаправленные показатели оксидантно-антиоксидантной системы организма [60] (снижались исходно высокие продукты ПОЛ, повышалась активность факторов антиоксидантной защиты) и гемостаза (снижалась исходно высокая степень агрегации тромбоцитов, нормализовалось их число, уменьшалась концентрация сосудистого фактора тромбопластемии — фермента 5'-НА, повышался антиагрегационный индекс, нормализовался уровень плазменных факторов — протромбина, фибриногена, растворимых комплексов фибрин-мономера и фибринолиза — антитромбина-III) [60, 159, 474].

Лазеротерапия в последние годы применяется для лечения рожи и других инфекционных заболеваний [24, 45, 53, 89, 106, 305]. Показана высокая клиническая эффективность низкоинтенсивной гелий-неоновой или инфракрасной лазеротерапии, особенно при локальном воздействии на очаг воспаления при геморрагических формах рожи, с одновременной нормализацией нарушений показателей гемостаза, наблюдающихся у больных рожей. Применение лазеротерапии зависит от фазы болезни. Так, в разгар заболевания при наличии выраженного отека, геморрагиях, буллах применяется лазерное излучение с высокой частотой, но небольшой мощности, а в стадии реконвалесценции, для ускорения репарации кожных покровов — лазерное излучение с низкой частотой [51, 53, 89].

Перед процедурой лазеротерапии обычно обрабатывают область местного очага воспаления раствором перекиси водорода для удаления некротизированных тканей (в случае необходимости). При необходимости сочетания в одном сеансе высокой и низкой частоты лазерного излучения, которая может возникнуть при некоторых особенностях местного воспалительного очага, курс лазеротерапии составляет 5-10 процедур, но начиная со второй

процедуры возможно лазерное облучение крови (при использовании инфракрасной лазеротерапии) на проекцию крупных, регионарных очагу поражения, сосудов (сонной, бедренной и подколенной артерий) [1, 25, 64, 89, 106].

Лазерную терапию предлагают назначать дифференцированно в зависимости от степени тяжести заболевания, от величины модифицированного лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИм), от уровня малонового диальдегида (МДА), гидроперекиси липидов (ГПЛ), антиоксидантной активности (АОА), интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли (ФНО- α) [87].

Использование в лечении больных различными формами рожи инфракрасного лазерного излучения позволило сократить продолжительность основных клинических проявлений рожи – эритемы и отека в области местного воспалительного очага, по сравнению с базисной терапией. ИК лазер- изменяет гистоморфол тимуса и л/у: активизирует миграцию, пролиф и диффер. иммунокомпетентн клеток [23].

Незначительное повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови у больных рожей и значительное повышение уровня ФНО- α на фоне лазеротерапии свидетельствует, что низкоинтенсивное лазерное излучение является модулятором эндогенного синтеза цитокинов, что свидетельствует о высокой чувствительности цитокинового звена межклеточной регуляции к воздействию НИЛИ [93, 189]. НИЛИ модифицирует отношения в системе эпителиальные клетки-тромбоциты [22], вызывает структурные изменения в лимфоузлах, активизирует миграцию, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток [23].

Ранее у большинства (89%) больных рожей было установлено иммуномодулирующее воздействие лазеротерапии, которое проявлялось в коррекции иммуносупрессии и положительном влиянии лазеротерапии на формирование иммунного ответа к поверхностным антигенам пиогенного стрептококка – полисахаридам и поверхностным белкам [188].

В опытах на животных (беспородных крысах) установлено, что локальное воздействие НИЛИ на лимфатический узел оказывает влияние в целом на лимфатическую систему животного. В облученном лимфатическом узле с увеличением дозы возрастают структурные изменения, что проявляется в расширении синусов, степени заполнения их лимфоидными клетками, увеличении числа и диаметра полнокровных сосудов, особенно в мозговых трабекулах. Похожие изменения наблюдались в контралатеральном лимфоузле, но менее выраженные [26].

К сожалению, назначение курсов лазеротерапии в различных вариантах происходит на основании клинических данных, при этом отсутствуют методы объективного контроля, которые можно было бы использовать в качестве критериев при назначении данной терапии и контроля с их помощью её эффективности. Наибольший интерес представляет изучение

воздействия лазеротерапии на специфический Т-клеточный ответ, играющий решающую роль при роже в процессе выздоровления и возможном рецидивировании.

Таким образом, из спектра представленных физиотерапевтических методов, применяемых у больных рожей, значительный научный и практический интерес, по нашему мнению, представляют методы местной физиотерапии (местная озонотерапия, фототерапия синим светом, лазеротерапия), влияющие непосредственно на ткани местного воспалительного очага, в первую очередь на микроциркуляцию в этих тканях. При изучении и оценке выявленных патогенетически значимых нарушений микроциркуляции и определении возможностей оценки эффективности проводимой терапии в коррекции этих нарушений при роже большой научный интерес представляет использование объективных методов - лазерной доплеровской флоуметрии и термографии [11, 50, 77, 82, 332, 473], а также скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ), позволяющий оценивать миграцию лейкоцитов на поверхностные специфические антигены стрептококка, который может быть использован в качестве метода более точного отбора целевого контингента больных рожей (с ускорением миграции в разгар заболевания, свидетельствующим об активации антигенреактивных Т-клеток и макрофагов), у которых можно предполагать более выраженный терапевтический эффект лазеротерапии. Исследования в этой области ограничены и должны быть расширены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ И ОСНОВНЫЕ ТРЕНДЫ ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РОЖИ НА ПРОТЯЖЕНИИ 2009-2018 гг.

Критерии включения пациентов в исследование: предположительный или установленный диагноз «Рожа», различной локализации, первичная, рецидивирующая или повторная, разной степени тяжести, мужчины и женщины старше 18 лет, наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии невключения пациентов в исследование: возраст до 18 лет, беременность или период лактации, сопутствующие другие инфекционные заболевания, противопоказания к проведению инвазивных обследований и физиотерапии или отказ больного от их проведения, отсутствие комплаенса. Критерии исключения пациентов из исследования: беременность или период лактации, отказ от дальнейшего участия в исследовании, невыполнение протокола.

Под нашим наблюдением находилось всего 12825 больных рожей (7300 женщин и 5525 мужчин) в возрасте от 18 до 96 лет, госпитализированных для проведения лечения в специализированном отделении инфекционной клинической больницы №2 ДЗ г.Москвы в 2009-2018 г. [54] (Таблица 2).

Таблица 2 - Структура обследованных больных рожей по возрасту и полу [54]

год	Возраст (лет)					пол		всего
	до 30 абс. / %	31-40 абс. / %	41-50 абс. / %	51-60 абс. / %	> 60 абс. / %	м	ж	
2009	76/4,9	124/8	221/14,3	379/24,5	750/48,4	720	830	1550
2010	79/4,4	131/7,3	280/15,7	433/24,2	866/48,4	773	1016	1789
2011	79/5	105/6,7	246/15,6	416/26,3	734/46,5	689	891	1580
2012	68/4,2	152/9,4	231/14,3	390/24,2	771/47,8	671	941	1612
2013	50/4,4	120/11	162/14,2	300/26,2	512/44,8	489	655	1144
2014	36/3,1	110/9,5	187/16	301/25,8	533/45,7	517	650	1167
2015	24/3,3	85/12	107/14,6	196/26,8	320/43,7	329	403	732
2016	21/2,4	69/7,8	106/12	216/24,4	474/53,5	312	574	886
2017	36/3,5	99/9,5	141/13,6	260/25	505/48,5	468	573	1041
2018	35/3,9	107/8,1	185/14	297/22,4	700/52,9	557	767	1324
Всего	504/ 3,9%	1102/ 8,6%	1866/ 14,6%	3188/ 24,9%	6165/ 48%	5525/ 43,1%	7300/ 56,9%	12825 100%

Как представлено в таблице, среди пациентов преобладали лица активного трудоспособного возраста. 48% больных (6156 человек) были в возрасте 31-60 лет, что свидетельствует о социально-экономической значимости рожей.

В среднем пациенты поступали в отделение на $3,7 \pm 0,16$ сутки от начала заболевания. В первые 1-4 дни болезни поступили 9933 пациентов (77,5%). Эта тенденция прослеживалась по всем годам наблюдения. Данные о сроках госпитализации отражены в таблице (Таблица 3).

Таблица 3 - Сроки госпитализации больных рожей

год	День болезни при поступлении			Всего
	1 - 2	3 - 4	5 и позже	
2009	639	575	336	1550
2010	760	641	388	1789
2011	667	574	339	1580
2012	640	624	348	1612
2013	442	430	272	1144
2014	415	419	333	1167
2015	320	295	117	732
2016	342	299	245	886
2017	425	349	267	1041
2018	667	410	247	1324
всего	5317	4616	2892	12825
Всего (%)	41,5	36	22,5	100

Формы заболевания и степень тяжести заболевания определяли традиционно [154], в соответствии с методическими рекомендациями [51, 52, 65, 177]. Клиническая характеристика больных рожей в зависимости от формы, степени тяжести и кратности заболевания, локализации представлена в таблицах (Таблица 4 - 6).

Клиническая характеристика больных рожей в зависимости от формы, степени тяжести и кратности заболевания, локализации представлена в таблицах (Таблица 4 - 6).

Таблица 4 - Характеристика рожи по формам заболевания

Год	Форма рожи								Всего
	Эритематозная		Эритематозно – буллёзная		Эритематозно – геморрагическая		Буллёзно - геморрагическая		
	всего	%	всего	%	всего	%	всего	%	
2009	448	29 #	61	3,9*#	563	36,3*	478	30,8#	1550
2010	544	30,4#	85	4,7*#	604	33,8	556	31,1#	1789
2011	517	32,7#	86	5,5*#	493	31,2	484	30,6#	1580
2012	542	33,6#	99	6,2*#	442	27,4*	529	32,8#	1612
2013	393	34,4#	77	6,7	285	24,9	389	34 #	1144
2014	409	35,1#	75	6,4*#	266	22,8*	417	35,7#	1167
2015	270	36,9#	76	10,4*	155	21,2*	231	31,5#	732
2016	386	43,7#	102	11,5*#	211	23,8*	187	21#	886
2017	568	54,6	119	11,4#	231	22,2*	123	11,8#	1041
2018	650	49,1	113	8,5	342	25,8*+	219	16,6+	1324
Всего	4727	36,9	893	7	3592	28	3613	28,1	12825

Примечание: *- эритематозной рожей ($p \leq 0,01$); + - достоверность различий с показателями 2014 г. ($p \leq 0,01$); # - достоверность различий с показателями 2018 г. ($p \leq 0,01$);

Таблица 5 - Характеристика рожи в зависимости от степени тяжести и кратности заболевания

год	Тяжесть течения						Кратность заболевания						Итого
	легкая		средняя		тяжелая		Первичная		Рецидивир.		Повторная		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
2009	21	1,4	1482	95,6	47	3	887	57,2	490	31,6	173	11,2	1550
2010	17	0,9	1726	96,5	46	2,6	1074	60	506	28,3	209	11,7	1789
2011	29	1,8	1504	95,2	47	3	917	58	467	29,6	196	12,4	1580
2012	18	1,1	1557	96,6	37	2,3	994	61,7	390	24,2	228	14,1	1612
2013	5	0,4	1123	98,2	16	1,4	706	61,7	261	22,8	177	15,5	1144
2014	5	0,4	1153	98,8	9	1,8	715	61,3	265	22,7	187	16	1167
2015	-	-	723	98,8	9	1,2	459	62,7	148	20,2	125	17,1	732
2016	-	-	868	98	18	2	584	65,9	163	18,4	139	15,7	886
2017	-	-	1026	98,6	15	1,4	725	69,6	150	14,4	166	16	1041
2018	-	-	1313	99,2	11	0,8	907	68,5+	185	14	232	17,5+	1324
всего	95	0,7	12475	97,3*	255	2	7968	62,1	3025	23,6#	1832	14,3#	12835

- достоверность различий с первичной рожей ($p \leq 0,01$); \$ - достоверность различий с рецидивирующей рожей ($p \leq 0,01$); + - достоверность различий с 2009 г. ($p \leq 0,01$).

Как представлено в таблице 4, наиболее часто встречались геморрагические формы рожи (56,1%), реже — эритематозные формы (43,9%). Эритематозно-буллезная форма представляла наиболее редкий вариант (7%). Частота эритематозных форм рожи постепенно нарастала к 2017-2018 гг. Частота эритематозно-буллезных форм также постепенно нарастала до 2017 г., а в 2018 г. достоверно снизилась, примерно до уровня 2014 г. Частота эритематозно-геморрагических форм достоверно превышала таковую эритематозных форм в 2009 г. и с 2012 г. до 2018 г. уступала эритематозным формам. Частота буллезно-геморрагических форм до 2014 г. была одинаковой с частотой эритематозных форм, а затем значительно снижалась. При эритематозных формах преобладали среднетяжелые рецидивы заболевания, а при остальных формах рожи - первичная форма болезни, среднетяжелого течения [154] (в таблице не представлено).

Как представлено в таблице 5, наиболее частой формой рожи среди госпитализированных больных на протяжении всего периода наблюдений была среднетяжелая форма (97,3%), тяжелая форма рожи наблюдалась всего в 2% случаев, легкая – в 0,7%. По кратности заболевания на первом месте все годы была первичная рожа (62%), на втором – рецидивирующая (23,6%, $p \leq 0,01$), на третьем – повторная рожа (14,3%).

В динамике наблюдения с 2009 г. частота первичной рожи достоверно нарастала, частота рецидивирующей рожи постепенно снижалась, а повторной – нарастала ($p \leq 0,01$).

Частота встречаемости рожи нижних конечностей достоверно превышала таковую другой локализации ($p \leq 0,01$) (Таблица 6).

При рассмотрении особенностей клинической симптоматики при различных формах рожи отмечено, что при буллезно-геморрагических формах рожи наблюдался более высокий подъем температуры тела ($p \leq 0,01$), заболевание в 40% случаев сопровождалось рвотой на высоте температуры, достоверно чаще, чем при других формах рожи, отмечался периаденит, а лимфангит - достоверно чаще, чем при эритематозных формах рожи (Таблица 7).

Таблица 6 - Локализация местного воспалительного очага

Локализация:	н/конечности	лицо	в/конечности	другие	всего
2009	1250/80,6%	172/11,1%*	71/4,6%*	57/3,7%*	1550/100%
2010	1420/79,4*	210/11,7%*	104/5,8%*	55/3,1%*	1789/100%
2011	1198/75,8%	245/15,5%*	82/5,2%*	55/3,5%*	1580/100%
2012	1166/72,3%	294/18,2%*	95/6%*	57/3,5%	1612/100%
2013	865/75,6%	175/15,2%*	60/5,3%*	44/3,8%*	1144/100%
2014	908/77,9%	201/17,2%*	54/4,6%*	4/0,3%*	1167/100%
2015	552/75,4%	127/17,3%*	36/4,9%*	17/2,4%*	732/100%
2016	643/72,6%	157/17,7%*	60/6,8%*	26/3,3%*	886/100%
2017	735/70,6%	216/20,8%*	76/7,3%*	14/1,3%*	1041/100%
2018	992/74,9%	198/15%*	89/6,7%*	45/3,4%*	1324/100%
ИТОГО	9729/75,8%	1995/15,6%*	727/5,7%*	374/2,9%*	12825/100%

Примечание: * - достоверность различий с рожей нижних конечностей ($p \leq 0,01$).

Таблица 7 - Частота выявления отдельных клинических симптомов при различных формах рожи

Клинический симптом		Форма рожи и число больных (n)			
		Эритем. n = 637 (%)	Эрит.-булл. n = 182 (%)	Эрит.-гемор. n = 355 (%)	Булл.-гемор. n = 421 (%)
Подъем температуры тела (°С)	<38	250 (39,2%)	37 (20,3%) *	60 (16,9%) *	17 (4,1%) *#\\$
	38-39	338 (53,1%)	129 (70,9%)	238 (67%)	118 (28%) *#\\$
	>39	49 (7,7%)	16 (8,8)	57 (16,1%)	286 (67,9%) *#\\$
День появления эритемы	1	181 (28,4%)	75 (41,2%)	175 (49,3%)	201 (47,7%)
	2	423 (66,4%)	99 (54,4%)	173 (48,7%)	215 (51,1%)
	>2	33 (5,2%)	8 (4,4%)	7 (2%)	5 (1,2%)
Озноб		586 (92%)	171 (94%)	343 (96,6%)	421 (100%)
Головная боль		593 (93,1%)	152 (83,5%)	293 (82,5%)	392 (93,1%)
Слабость		637 (100%)	182 (100%)	355 (100%)	421 (100%)
Тошнота		267 (41,9%)	69 (37,9%)	131 (37,3%)	244 (58%)
Рвота		57 (8,9%)	24 (13,2%)	56 (15,9%)	169 (40,1%) *#\\$
Тяжесть в области местного очага		591 (92,8%)	168 (92,3%)	323 (91%)	421 (100%)
Периаденит		106 (16,6%)	142 (78%)	274 (77,2%)	312 (74,1) *
Лимфангит		86 (13,5%)	24 (13,2%)	57 (16,1%)	88 (20,9%)

Примечания: * — достоверность различий с эритематозными формами рожи ($p \leq 0,01$); # — достоверность различий с эритематозно-геморрагическими формами ($p \leq 0,01$); \$ — достоверность с эритематозно-буллезными формами ($p \leq 0,01$).

У 17,4% больных течение заболевания характеризовалось трансформацией очага: эритематозный очаг трансформировался в эритематозно-буллезный, эритематозно-геморрагический, либо буллезно-геморрагический; эритематозно-буллезный очаг – в буллезно-геморрагический очаг, эритематозно-геморрагический очаг – в буллезно-геморрагический. Геморрагические формы рожи характеризовались более глубоким поражением и, как следствие, более длительной репарацией очага.

Сопутствующие заболевания отмечены у многих больных, они включали сахарный диабет (17,4%), ожирение (21,1%), сердечно-сосудистые заболевания (57,9%), хроническую венозную и лимфатической системы недостаточность (42% и 17,9%, соответственно). Характер

сопутствующих заболеваний и их встречаемость при разных формах рожи представлены в таблице (Таблица 8).

Таблица 8 - Характер и частота сопутствующих заболеваний при разных формах рожи

Сопутствующие заболевания	Частота встречаемости				Всего абс.1595/%
	Эритем. абс.637/%	Эрит.-булл. абс.182/%	Эрит.-гемор. абс.355/%	Бул.-гемор. абс.421/%	
ССЗ	333/52,3	110/60,4	213/60	268/63,7*	924/57,9
ХВН	197/30,9	86/47,3	163/45,9	224/53,2*#	670/42
ХЛН	134/21	31/17	60/16,9	60/14,3*	285/17,9
СД	99/15,5	36/19,8	49/13,8	93/22,1*#	277/17,4
Ожирение	105/16,5	54/29,7	56/15,8	122/29 *#	337/21,1

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с эритематозной рожей ($p \leq 0,01$); # - достоверность с эритематозно-геморрагической рожей ($p \leq 0,01$).

При буллезно-геморрагической роже больные с ХЛН встречались достоверно реже, чем при других формах рожи, а с ССЗ, ХВН и СД – достоверно чаще.

В наших совместных исследованиях [167, 170] среди сопутствующих инфекционных поражений кожи с высокой частотой были отмечены грибковые заболевания кожи стоп и ногтей (микоз гладкой кожи стоп и онихомикоз). Случаи повторной и рецидивирующей рожи нижних конечностей выявлялись чаще у больных с грибковой инфекцией (56%), в сравнении с первичной рожей (44%).

В группе из 36 человек в возрасте от 25 до 70 лет, у которых первичная рожа была выявлена в 50% (у 18 человек), повторная – в 31% (у 11 человек), а рецидивирующая рожа – в 19% (у 7 человек) грибковые заболевания кожи стоп и ногтей были выявлены в общей сложности в 80% случаев, при этом больные не получали этиотропного противогрибкового лечения, зная о грибковом заболевании (давность онихомикоза была более пяти лет).

Через 5 месяцев после выписки из стационара, где больные лечились по поводу рожи, при обследовании на грибковые инфекции они были выявлены в 56% случаев. Микологическое исследование показало рост грибов *Trichophyton rubrum* - 43%, *Aspergillus fumigatus* - 29%, *Aspergillus flavus* - 14%, *Candida* - 14%.

Сроки репаративных процессов в очаге геморрагических форм рожи составляли, в среднем, $10,2 \pm 1,9$ сут. [154], а в очаге при остальных формах - $7,1 \pm 1,6$ сут. ($p < 0,05$) [154]. Среднее количество койко-дней составило [154] - 9,9.

В числе гнойных осложнений, которые были отмечены в 21,9% случаев, наблюдались абсцессы, гнойно-некротические раны, инфильтраты и острые флебиты. Частота осложнений у больных при различных формах рожи [154] представлена в таблице (Таблица 9).

Таблица 9 - Осложнения при разных формах рожи у обследованных больных

Осложнения	Форма рожи				Всего абс.1595/%
	Эритем. абс.637/%	Эрит.-булл. абс.182/%	Эрит.-гемор. абс.355/%	Бул.-гемор. абс.421/%	
Абсцессы	15/2,4	6/3,3	7/1,8	39/9,3*	67/4,2
Гн.-некр. раны	1/0,2	6/3,3**	5/1,4 **	40/9,5*	52/3,3
Инфильтраты	1/0,2	2/1,1	9/2,5**	23/5,5*	35/2,2
Острые флебиты	43/6,8	15/8,2	37/10,4**	101/24*	196/12,3
Всего	60/9,4	29/15,9**	58/16,3**	203/48,2*	350/21,9

Примечание: * - достоверность различий с другими формами рожи ($p \leq 0,05$);

** - достоверность различий с эритематозными формами рожи ($p \leq 0,05$)

Общее число осложнений при эритематозной форме рожи было достоверно меньшим в сравнении с другими формами. При буллезно-геморрагической роже частота различных осложнений была достоверно выше, чем при других формах рожи.

Кроме этого, число гнойно-некротических ран было достоверно выше при эритематозно-буллезной роже в сравнении с эритематозной рожей, а число гнойно-некротических ран, инфильтратов, острых флебитов [154] было достоверно выше при эритематозно-геморрагической роже в сравнении с эритематозной рожей.

Комплексная терапия рожи проводилась в полном соответствии с общепринятыми стандартами лечения рожи [51, 52, 65, 177]. Для терапии больных рожей использовали [154] антибактериальные препараты как в виде монотерапии (82,4%), так и в виде комбинированной терапии (17,6%) с учетом показаний и противопоказаний.

Препаратами выбора при монотерапии являлись пенициллин (48,2%) или цефалоспорины I и III поколения (34,4%), а также фторхинолоны и макролиды. При комбинированной терапии применяли сочетания пенициллина [154] и цефалоспоринов с фторхинолонами [51, 52, 53, 54, 65, 154, 177].

Местная терапия воспалительного очага при роже проводится при буллезных формах с локализацией процесса на конечностях. При наличии обширных мокнущих эрозий на месте вскрывшихся пузырей местное лечение начинают с марганцевых ванн для конечностей с

последующим наложением перечисленных выше повязок, примочки с 0,02 %-ным раствором фурациллина.

Для лечения местного геморрагического синдрома при эритематозно-геморрагической роже можно использовать 5–10%-ный линимент дибунола (2 раза в сутки) или 15 %-ный водный раствор димефосфона (5 раз в сутки) в виде аппликаций в области очага воспаления на протяжении 5–10 дней. В остром периоде рожи традиционно назначается с учетом противопоказаний ультрафиолетовое облучение на область очага воспаления и УВЧ на область регионарных лимфатических узлов (5–10 процедур).

При сохранении в периоде реконвалесценции инфильтрации кожи, отека синдрома, регионарного лимфаденита применяются электрофорез лидазы, хлорида кальция, радоновые ванны, магнитотерапия, низкоинтенсивная лазеротерапия в красном или инфракрасном диапазоне озонотерапия [53, 54].

В результате проведенного лечения полное выздоровление отмечено у 57,6% больных, улучшение состояния – у 34,9% и перевод в хирургическое отделение в связи с развитием гнойных осложнений – 7,5% больных.

Улучшение характеризовалось угасанием очага рожи, но у части больных сохранялись остаточные явления в виде застойной гиперемии, наличия грубых корок с тенденцией к отторжению, вяло регенерирующих эрозий на месте вскрытых булл.

Таким образом, основная часть больных рожей лечилась до полного выздоровления, а часть больных переводилась в другие стационары в периоде выздоровления рожи для лечения гнойных осложнений или сопутствующих заболеваний.

ГЛАВА 4. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы следующие методы:

- (4.1.) -бактериологическое исследование биопроб от больных рожей
- (4.2.) -полимеразная цепная реакция (ПЦР) с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени [154] и реакция циклического секвенирования для определения вида возбудителя
- (4.3.) -выявление Т-клеточной реактивности путем определения миграционной активности лейкоцитов в скрининговом тесте клеточной миграции (СТКМ)
- (4.4.) -параметры низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ)
- (4.5.) -термография области местного воспалительного очага
- (4.6.) -лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)
- (4.7.) -общая магнитотерапия
- (4.8.) -местная озонотерапия
- (4.9.) -фототерапия синим светом
- (4.10) -базовая терапия рожи (группа сравнения)
- (4.11) -расчет показателя лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ)
- (4.12.) -статистические методы исследования

4.1. Бактериологическое исследование биопроб от больных рожей [154]

Бактериологические исследования выполняли в соответствии с приказами и методическими указаниями [103, 104, 105, 120] на базе бактериологической лаборатории 2 КИБ ДЗ г.Москвы (зав. лаб. – к.м.н. Свистунова Т. С) [154, 156].

Бактериологическое исследование проведено у 50 больных с клиническим диагнозом рожи нижних конечностей различных клинических форм до начала антибиотикотерапии.

Исследовали венозную кровь (50 проб), мазки из области местного очага (49 проб) и пунктаты булл (32 пробы) (всего 131 проба биоматериалов [156].

При сборе и транспортировке биоматериалов в лабораторию руководствовались методическими указаниями [103].

Мазки с участка раневой поверхности (у больных буллезно-геморагической рожей), с кожи в области очага (у больных с другими формами рожи) получали стерильными тампонами из одноразовых тупферов с транспортной средой Amies (Sarstedt, Германия). Пункцию булл и аспирацию содержимого проводили после дезинфекции кожи 70% этиловым спиртом и 5% раствором перманганата калия [156].

Кровь для исследования [156] получали пункцией кубитальной вены в объеме 10-12 мл. Биоматериалы доставляли в лабораторию с соблюдением температурного режима в течение 1-го часа [156].

Бактериологическое исследование проводили традиционно. Кровь высевали во флаконы с двухфазной средой для аэробных (Haemoline Performance Diphasic) и анаэробных (Haemoline Performance Anaerobic) микроорганизмов (bioMerieux, Франция) [154] с последующей инкубацией в течение 6 недель при 37⁰ С (для выявления медленно растущих видов микроорганизмов и микрофлоры в L-форме) [154]. При появлении видимого роста в течение инкубации после окраски по Граму проводили предварительную идентификацию микроорганизмов.

Мазки с кожи и аспираты булл параллельно высевали и инкубировали на триптиказо-соевом агаре с 5% дефибринированной кровью барана и селективно-дифференциальные среды: маннит-солевой агар, среду Эндо и агар Сабуро (производства bioMerieux, Франция) [154, 156].

Подозрительные колонии идентифицировали коммерческими тест-системами rapid ID 32Strep (для стрептококков и родственных микроорганизмов), ID 32Staph (для стафилококков, микрококков и родственных им микроорганизмов), ID 32E (для Enterobacteriaceae, других грамотрицательных палочек), ID 32 GN (для неферментирующих микроорганизмов) [154, 156], ID 32C (для грибов) с оценкой результатов на полуавтоматическом бактериологическом анализаторе ATB Expression (bioMerieux, Франция) [154, 156].

Серологическую идентификацию выделенных культур стрептококков и стафилококков осуществляли латекс-агглютинацией тест-системами Pastorex Strep (для стрептококков групп А, В, С, D, F, G по Lancefield), Pastorex Staph Plus (для стафилококков) (Bio-Rad, Франция) в соответствии с инструкциями к тест-системам.

Полуколичественное определение чувствительности культур к антибиотикам осуществляли на стрипах ATB (bioMerieux, Франция) (ATB Strep 5, ATB Staph 5, — ATB G-5-Enterobacteriaceae), ATB PSE5 - неферментирующие микроорганизмы и учитывали на полуавтоматическом бактериологическом анализаторе ATB Expression [103, 104, 105, 120].

Микологические исследования ногтей и гладкой кожи стоп от больных рожей нижних конечностей проводили в лаборатории микозов поликлиники №1 УД Президента РФ (миколог Н.Ю.Буренина) посевом на среду Сабуро и микроскопическое исследование выделенной культуры грибов.

4.2. Полимеразная цепная реакция с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени [154] и реакция циклического секвенирования для определения вида возбудителя

ДНК микроорганизмов определяли методом ПЦР-РВ в различных биоматериалах больных рожей (кровь, пунктат из очага местного воспаления, пунктат булл): *Streptococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis*, *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA), *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis* [154, 156], метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus* spp. (MRCoNS), *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium mucifaciens*, *Cloacibacterium normanense*, [49, 118, 149, 150, 154, 156].

Венозную кровь (10 мл) получали из локтевой вены, пунктат булл - из неповрежденных булл (0,2-1,0 мл) в области местного воспалительного очага.

Для выявления ДНК микробов в тканях местного очага рожи участок кожи обрабатывали 3% раствором перекиси водорода и 60% спиртом и осуществляли пункцию подкожной клетчатки на глубину 1-2 см, проводили аспирацию содержимого (жировая клетчатка) в объеме 0,5-1,0 мл., и обрабатывали кожу 5% раствором перманганата калия [154, 156].

При сборе, транспортировке и хранении клинического материала руководствовались МУ 1.3.2569-09 [121]. Полученные пробы биоматериала отправляли для исследования в Отдел молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (зав. отделом - к.м.н. Г.А. Шипулин).

Экстракцию ДНК из биоматериала местного очага проводили набором ДНК-Сорб-С (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора), а из крови – набором реагентов MolYsis Complete5 (Molzym). Полученные образцы ДНК анализировали методом полимеразной цепной реакции [154, 156] с гибридизационно-флюоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием зарегистрированных наборов реагентов [49, 118, 121, 149, 150].

Постановка и анализ результатов амплификации выполнялась на приборе «Rotor-GeneQ» («Qiagen», ФРГ) в соответствии с инструкцией производителя и контролем качества взятия биологического материала, его хранения, качества выполнения самого анализа при помощи экзогенных и/или эндогенных внутренних контролей [49].

При обнаружении в ДНК *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и отрицательных результатах определения ДНК *S.aureus*, *S.agalactiae*, *S.pyogenes* выполняли реакцию циклического секвенирования с целью определения вида возбудителя [150].

4.3. Выявление Т-клеточной реактивности методом определения миграционной активности лейкоцитов в скрининговом тесте клеточной миграции (СТКМ)

Скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ) выявляет антиген-специфическую активацию Т-клеток, которые секретируют макрофаг-ингибирующий фактор (МИФ), изменяющий, в свою очередь, миграционную активность лейкоцитов периферической крови [188]. Исследование проводили в лаборатории НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи МЗ РФ. Постановка теста миграции осуществлялась в системе «МигРоСкрин» (СП НИАРМЕДИК ПЛЮС) в соответствии с инструкцией к набору и включала несколько этапов [15, 16, 152, 188].

Непосредственно постановка реакции коротко заключалась в следующем [15]. Лунки 96-луночного стерильного плоскодонного планшета для иммунологических исследований однократного применения, кроме 4-х угловых, заполняли средой культивирования, содержащей полисахарид, комплекс поверхностных белков или L-антиген *S.pyogenes* в определенной концентрации [188]. На каждое разведение антигена отводили 4 лунки планшета с целью повышения достоверности результатов. Контролем служила среда культивирования без антигенов (4-8 лунок). Антигены использовали в конечных концентрациях: 1×10^{-4} , 1×10^{-6} , 1×10^{-8} , 1×10^{-10} , 1×10^{-12} , 1×10^{-14} , 1×10^{-16} мг/мл [15, 188].

В состав среды культивирования входила среда 199 (производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН, Москва), 2 mM L-глутамин («M.A.Bioproductions»), 5-10% сыворотки эмбрионов коров («Serva»), 20 мкг/мл гентамицина (ФГУП «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А.Семашко, 10 mM NEPES («Serva») [15, 152, 188].

- Поверхностные белки клеточных стенок стрептококка группы А 29-го типа (штамм Д-23/11, № 62/59) экстрагированы 1М гидроксиламином, pH=6,0. Очистка белков включала фракционирование сульфатом аммония и гель-фильтрацию на сефадексе G-150. В составе выделенных поверхностных белков находился типоспецифический M-белок, другие типоспецифические белковые антигены, 3-7 нетипоспецифических антигенов. [147, 188].

- Полисахарид (групповой) выделяли из клеточных стенок стрептококка гр. А типа 29 формамидным методом по Фуллеру [291]. Препарат полисахарида и препарат поверхностных белков были любезно предоставлены к.б.н. Блинниковой Е.И. [20, 188].

- Антиген L-форм стрептококка. Препарат любезно предоставлен НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи (профессором Л.Г. Гориной), метод получения описан ранее [28, 188].

Больных рожей обследовали в острый период (2-4 день болезни), в динамике заболевания (5-9 день болезни) и в периоде реконвалесценции (10-14 день болезни) [15].

Кровь у больных забирали утром натощак, в асептических условиях из локтевой вены в количестве 5,0-7,0 мл и помещали в пластиковую пробирку, содержащую гепарин из расчета 5-7 ЕД/мл, перемешивали, отстаивали 30-40 минут при 37⁰ С. Затем отбирали 0,5-0,7 мл плазмы с лейкоцитами, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут. Надосадок удаляли, а осадок ресуспендировали в 1,0 мл среды культивирования и вновь центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. Надосадок удаляли, а к осадку добавляли 1,0 мл среды культивирования [188].

Для подсчета числа лейкоцитов 10 мкл взвеси разводили в растворе 3%-ной уксусной кислоты (1:20), помещали в камеру Горяева. После подсчета доводили концентрацию лейкоцитов до 1,5-2,5 x 10⁶ кл/мл. Пробирку со взвесью лейкоцитов хранили во льду до начала исследования [152, 188].

Систему «МиГроСкрин» (система обеспечивает стандартное зависание наконечников на определенной высоте над дном лунок планшета) собирали, вставляя ножки штатива системы в угловые лунки планшета на строго горизонтальной поверхности. Наконечники с 5 мкл клеточной суспензии ополаскивали от избытка клеточной суспензии в среде 199 и вставляли в гнезда штатива системы «МиГроСкрин» [15, 152, 188].

Заполненный штатив с наконечниками выдерживали при комнатной температуре (18-20⁰ С) в течение одного часа (на строго горизонтальной поверхности). За это время происходило оседание клеток суспензии на дно лунок, где формировались стандартные исходные клеточные микрокультуры. Затем штатив с наконечниками осторожно снимали с планшета и планшет накрывали крышкой. Планшет с микрокультурами клеток помещали в строго горизонтальном положении во влажную камеру в атмосфере сниженного содержания кислорода при 37⁰ С на 18-20 часов. В ходе культивирования клетки мигрировали по дну лунки [15, 152, 188, 189].

Учет и оценка результатов реакции осуществляли в соответствии с инструкцией к набору. Площадь миграции определялась балансом МИФ и МСФ [152]: она могла быть меньше (в случае подавления миграции) или больше (в случае стимуляции миграции) площади контрольной культуры [15, 152, 188]. Количественный учет результатов СТКМ после инкубации проводили в бинокулярной лупе или в инвертированном микроскопе, визуально определяя размер площади миграции по шкале внутри окуляра. Поскольку микрокультуры, при тщательной постановке реакции, имеют форму круга, достаточно было измерить диаметр в одном направлении [152].

Относительный индекс миграции (ИМ) рассчитывали по формуле, где D_o^2 и D_k^2 - квадрат среднего диаметра для 4-х параллельных опытных или контрольных микрокультур [15, 188]:

$$\text{ИМ} = \left(\frac{D^2_{\text{о}}}{D^2_{\text{к}}} \right) \times 100 (\%)$$

Относительный индекс миграции менее 80% и более 120% учитывали в виде положительного результата реакции как статистически значимый в сравнении с контролем (без добавления антигена) ($\pm 20\%$) [15, 152, 308].

Оценивали среднюю арифметическую максимально выраженных индексов миграции (ИМм) на какую-либо из примененных ин витро концентраций антигена и среднюю из числа показателей индексов миграции на каждое разведение антигена в совокупности (ИМс) [15, 188].

4.4. Параметры примененной низкоинтенсивной лазерной терапии

Лазеротерапия проводилась в специализированном рожистом отделении ИКБ №2 совместно с заведующей кабинетом лазерной терапии, к.м.н., доцентом кафедры инфекционных болезней Сеченовского университета Г.И.Анохиной в соответствии с методическими рекомендациями для врачей с учетом показаний и противопоказаний [64, 88, 89, 106, 180, 188].

Частота лазерного излучения колебалась от 1,5-3 кГц (минимальная глубина воздействия лазерного излучения на ткани), до 80-150 гц (максимальная глубина воздействия аппарата “Узор”. Суммарная доза низкоинтенсивного лазерного воздействия за сеанс терапии не превышала 1500 Дж/м² [44, 64, 188].

В одной процедуре использовали сочетание высокой и низкой частоты лазерного излучения, что зависело от клинических проявлений местного воспалительного процесса: в разгар заболевания (выражен воспалительный отёк, геморрагии, буллезные элементы) применяли лазерное излучение с низкой частотой, а в стадии реконвалесценции (для усиления репаративных процессов) - лазерное излучение с высокой частотой, с захватом неповреждённых кожных покровов. Начиная со второй процедуры проводили лазерное воздействие на проекцию крупных регионарных сосудов, регионарные лимфатические узлы [188].

4.5. Метод термографии области местного воспалительного очага

В соответствии с поставленными целью и задачами исследования проведено изучение микроциркуляторного русла в местном воспалительном очаге у больных рожей нижних конечностей в остром периоде методом термографии. Применялся аппарат «ИРТИС» (ООО «ИРТИС/IRTIS», Москва, Россия) [112].

Тепловизоры [461] дают возможность наблюдения нагретых объектов по их собственному тепловому излучению в инфракрасной области спектра [112]. В практической медицине термографический метод нашел применение в качестве вспомогательного метода в диагностике многих заболеваний [114, 332]. Метод неинвазивен, бесконтактный, не имеет противопоказаний или ограничений (по возрасту, сопутствующим заболеваниям), однако, он применяется ограниченно ввиду высокой стоимости и невозможности применения в качестве самостоятельного метода диагностики.

Обследование нижних конечностей проводилось дважды - при поступлении и перед планируемой выпиской [112]. В день обследования больной не получал сосудорасширяющие и сосудосуживающие препараты, кожа исследуемой области освобождалась от повязок и наклеек. В день исследования исключалось применение мазей в области исследования, курение. Обследование проводилось в положении пациента стоя, в затемненном помещении при температуре окружающей среды 22-24°C, на расстоянии 2-х метров от тепловизора. Оценивали фронтальную область очага эритемы, тыльную, медиальную и латеральные поверхности [112].

4.6. Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ)

Данный метод применялся в ряде клинических исследований для оценки состояния микроциркуляции при заболеваниях кожи, органов пищеварительной системы, в неврологии [11, 70, 76, 77, 112, 315]. К началу проведения наших исследований ЛДФ в качестве объективного метода изучения состояния микроциркуляции при роже в области очага местного воспаления не использовалась [112].

Исследование проводилось в положении больного лежа при температуре окружающей среды 22-24°C. Первичное исследование с помощью метода ЛДФ проводилось при поступлении пациента в стационар. Зонд аппарата «Лакк-02» (производство Россия) устанавливался на границе эритемы и здоровой кожи. Длительность исследования на одной конечности составляла 4 минуты. Затем зонд устанавливался на симметричный участок здоровой конечности, где в течение 4 минут записывал показатели. В динамике оценка микроциркуляции с помощью ЛДФ

проводилась только на пораженной конечности, в том же участке кожи, что и первичное исследование [50, 112].

В качестве контрольной группы оценка состояния микроциркуляторного русла нижних конечностей проводилась у 20 добровольцев сравнимых по возрасту и фоновым заболеваниям с больными рожей, на обеих конечностях. Зонд устанавливался в средней трети голени. Для расчета конкретного показателя применяли среднее значение между показателями на двух конечностях [50, 112].

Определяли следующие показатели ЛДФ: M – среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции, характеризующее общий микрососудистый кровоток, включая сигналы от артериол и венул, капиллярный компонент, измеряемый в перфузионных единицах (п.ед.); σ – среднее колебание перфузии относительно значения M , который отражает временную изменчивость перфузии; K_v – коэффициент вариации, отражающий соотношение величин σ и M . Эти параметры (M , K_v) дают общее представление о состоянии микрогемодинамики [76, 77].

В структуре амплитудно-частотного спектра отмечались относительные величины активного компонента вазомоций ($A_{\max} \cdot LF \times 100\% / M$), доленое участие пассивных механизмов микрогемодинамики: дыхательного ($A_{\max} \cdot HF$) и сердечных ($A_{\max} \cdot CF$) компонентов вазомоторных колебаний, свидетельствующих о снижении притока и расширении венул с застойными явлениями. Указанные изменения отражались на величине ведущего интегрального показателя микрогемодинамики ИЭМ – индексе эффективности микроциркуляции [11, 70, 76, 77].

4.7. Метод общей магнитотерапии

Курс общей магнитотерапии проводили воздействием на весь организм больного низкочастотным импульсным бегущим магнитным полем частотой 100 Гц, величиной магнитной индукции в диапазоне от 10% до 80% от максимального значения 3,5 мТл, экспозицией 20-25 мин, с частотой 4-5 процедур в неделю, всего 8-10 на курс лечения [52, 78, 80, 81, 82, 83, 84].

Перед началом процедуры общей магнитотерапии с пациента удаляют все металлосодержащие предметы. Затем пациента укладывают на кушетку аппарата (УМТИ-3Ф «Колибри-эксперт») таким образом, чтобы он находился внутри расположенных продольно оси тела колец-соленоидов (конфигурация «цилиндр»). На блоке управления устанавливают параметры процедуры и включают аппарат. Параметры процедуры, следующие: низкочастотное импульсное «бегущее» магнитное поле частотой 100

Гц, величина магнитной индукции в начале курса лечения составляет 10% от максимального значения 3,5 мТл и постепенно возрастает до 80% к концу курса. Направление движения магнитного поля - от нижних конечностей к голове (режим II на аппарате УМТИ-3Ф «Колибри-эксперт»), экспозиция 20-25 мин, 4-5 процедур в неделю, на курс 8-10 процедур. Предварительно выполненные клинические исследования показали, что из 3-х основных режимов работы аппарата: при «режиме I» происходило снижение артериального давления у пациентов с сопутствующей артериальной гипотонией, вегетососудистой дистонией по гипотоническому типу, сопровождающееся клиническими проявлениями в виде головокружения, чувства «шума в ушах», слабости. При «режиме 3» клиническое действие при данной патологии было менее выражено по сравнению с «режимом 2».

4.8. Метод местной озонотерапии у больных розей

Больные наряду с базисной терапией (антибактериальная, симптоматическая и дезинтоксикационная терапия, местная обработка очага) получали процедуры местной озонотерапии [107]. Пациенты группы сравнения получали только базисную терапию, в которую входили также УФО или УВЧ [112, 113]. Всем больным предоставлялась информация о данном методе лечения и возможных осложнениях в доступной для понимания форме, после чего пациенты подписывали информированное согласие на проведение процедур.

Процедуры местной озонотерапии проводили с помощью аппарата УОТА-60-01-«Медозон», (производство Россия, г. Москва, регистрационное удостоверение №ФС022a1561/3532-06). Исследование проводилось сотрудником, прошедшим специальное обучение в рамках курса «Патофизиологические основы озонотерапии». При работе с озонаторной установкой соблюдались правила по технике безопасности и эксплуатации электроприборов. Процедуры местной озонотерапии проводились в отдельном хорошо вентилируемом помещении, где находились озонаторная установка и койки для размещения пациентов [112, 113].

Процедуры проводились в положении пациентов сидя или лежа. На предварительно увлажненную физиологическим раствором пораженную конечность надевали специальный герметично закрывающийся мешок [112], заполняли его кислородно-озоновой газовой смесью, поступающей затем в деструктор установки. После окончания 15-минутной процедуры мешок продувался в течение 5 минут кислородом. Курс лечения начинался на 2-3-й день болезни, после купирования симптомов общей интоксикации (нормализации температуры тела) и состоял из 6-8 процедур, проводимых ежедневно. При целостности кожных покровов (при

эритематозной и эритематозно-геморрагической формах рожи) концентрация озона 10-15 мг/л, при эрозивных поверхностях (у пациентов с буллезно-геморрагической формой рожи) с фибриновыми наложениями в первые 2-3 процедуры концентрация озона составляла 15-20 мг/л, после очищения эрозий от фибрина концентрацию озона при последующих процедурах местной озонотерапии снижали до 5-7 мг/л в соответствии с рекомендациями по использованию местной озонотерапии [107].

4.9. Фототерапия синим светом

Для проведения процедур фототерапии применялся физиотерапевтический лазерный аппарат АФС «Синий лазер» (производство Россия, г. Москва) с длиной волны 450 нм [52]. Курс фототерапии синим светом назначался больным рожей, в которую входили дееспособные лица старше 18 лет с диагнозом рожи нижних конечностей в среднетяжелой форме. Больные подписывали информированные согласия на проведение данного метода лечения [110, 112].

Фототерапию проводили по методике ежедневного облучения по 10 минут с разовой дозой 15 Дж/см², в соответствии с рекомендациями по применению прибора. Курс - 6-8 процедур, при этом зона обработки включала в себя область эритемы [52]. При наличии эрозивных поверхностей у больных с буллезно-геморрагическими формами рожи первые 5 минут процедуры облучались имеющиеся эрозии, затем в течение последующих 5 минут — вся оставшаяся поверхность эритемы. При проведении процедур персонал использовал защитные очки Спектр СЗС22 согласно правилам техники безопасности при работе с аппаратами квантовой терапии [110,112].

4.10. Базовая терапия рожи

Больные группы сравнения получали основную антибактериальную, симптоматическую и дезинтоксикационную терапию, а после консультации физиотерапевта назначалось курсом УФО на имеющийся очаг рожи в количестве 5-7 процедур (за время пребывания в стационаре) и УВЧ при явлениях регионарного лимфаденита [112]. Больные рожей проходили процедуры в специальных физиотерапевтических кабинетах под наблюдением сотрудников больницы. Следует отметить, что использование УВЧ и УФО в настоящее время является стандартной местной терапией, проводимой во многих поликлиниках и больницах, где проходят лечение больных рожей [52, 65, 112, 143, 144, 177].

4.11. Расчет показателя лейкоцитарного индекса интоксикации по формуле

Я.Я. Кальф-Калифа [67]:

$$\text{ЛИИ} = \frac{4\text{МИ} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С} \times \text{П} + 1}{\text{МО} + \text{Л} \times \text{Э} + 1}$$

где МИ - % миелоцитов в формуле периферической крови, Ю – юных, П – палочкоядерных нейтрофилов, С – сегментоядерных нейтрофилов, МО – моноцитов, Э – эозинофилов.

Нормальные величины ЛИИ рассчитывали по показателям лейкоцитарной формулы здоровых людей и составили [15, 188, 189] 0,3-1,5 ед.

4.12. Статистические методы исследования

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного критерия Стьюдента для анализа повторных измерений, t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей, хи-квадрата (χ^2), коэффициента корреляции Пирсона с помощью с помощью компьютерной программы Microsoft Excel, StatPlus 2009 Professional для Windows, численные значения полученных данных выражали в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), о достоверности установленных различий судили по $p \leq 0,05$ [31, 92, 148].

ГЛАВА 5. ВЫЯВЛЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

Выявление микроорганизмов бактериологическим методом проводили в соответствии с методическими рекомендациями, описанными в главе 4, в крови, в мазках-смывах из области местного воспалительного очага и в пунктатах булл [154, 156].

Материалы, изложенные в данной главе, были получены в совместных исследованиях с к.м.н. Троицким В.И. с соавт. [156] и Фокиной Е.Г. и соавт. [167, 170].

Культуры различных микроорганизмов в трех биопробах от больного (кровь, мазок из очага и посев содержимого булл) были выявлены у 70% больных рожей в 30,5% проб, причем преобладали культуры стафилококков (82,5%) среди выявленных возбудителей.

У подавляющего числа больных результаты посева крови были отрицательными (лишь у одного больного - высева *S.epidermidis* из крови и из образца смыва с кожи).

При посеве смывов с тканей воспалительного очага различные микроорганизмы обнаружены в 71% проб, при исследовании пунктатов булл – в 12,5% проб и в 2% проб крови (в среднем — в 30,5% исследованных проб 3-х биоматериалов)

Из биопроб (кровь, мазок из очага и содержимое булл) 50 больных рожей было выделено 40 культур различных микроорганизмов, среди которых преобладали культуры стафилококков (82,5%).

Культуры стрептококков найдены лишь в 4 пробах (2 – *S.pyogenes* и 2 – *Str.dysgalacticeae equisimilis*). Кроме этого, выявлено 2 культуры *Acinetobacter baumannii* и 1 – *Klebsiella pneumoniae*.

Результаты бактериологического исследования крови, мазков с кожи в области очага и пунктатов булл у больных рожей представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты бактериологического исследования крови, мазков из области очага и пунктатов булл у больных рожей [156]

Биопроба	Общее число выявленных культур (абс. и %%)	Вид и число выявленных культур микроорганизмов (абс. и %%)
Кровь (n=50)	1 (2%)	<i>S.epidermidis</i> – 1 (2%)
Мазок из очага (n=49)	35 (71%)	<i>S.epidermidis</i> – 14 (28,6%)
		<i>S.aureus</i> - 11 (22,5%)
		<i>S.saprophyticus</i> - 6 (12%)
		<i>Str.dysgalactiae equisimilis</i> - 1 (2%)
		<i>Acinetobacter baumannii</i> - 2 (4%)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> - 1 (2%)
Пунктат булл(n=32)	4 (12,5%)	<i>S.pyogenes</i> - 2 (6,3%)
		<i>S.aureus</i> - 1 (3,1%)
		<i>Str.dysgalacticeae equisimilis</i> - 1 (3,1%)
Итого (n=131)	40 (30,5%)	

Среди обследованных больных преобладали больные с буллезно-геморрагическими формами рожи (88%), что связано с показаниями для госпитализации больных рожей.

При буллезно-геморрагической форме рожи у большинства больных выявлены стафилококки: *S.aureus* — у 22,7%, *S.epidermidis* — у 22,7%, *S.saprophyticus* — у 11,4%.

S.pyogenes был выделен лишь у 4,55% больных, *Str.dysgalacticeae equisimilis* – также у 4,55% больных. Культуры *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* найдены в двух случаях (Таблица 11) [156].

Таблица 11 - Выявленные возбудители у больных буллезно-геморрагическими и эритематозными формами рожи по данным бактериологического исследования [156]

Возбудитель	Форма рожи	
	Буллезно-геморрагическая (n=44)	Эритематозная* (n=6)
<i>S.pyogenes</i>	2 (4,55%)	0
<i>S.dysgalactiae</i> <i>equisimilis</i>	2 (4,55%)	0
<i>S.aureus</i>	10 (22,7%)	3 (50%)
<i>S.epidermidis</i>	10 (22,7%)	2 (33,3%)
<i>S.saprophyticus</i>	5 (11,4%)	1 (16,7%)
<i>A.baumannii</i>	1 (2,3%)	0
<i>Kl.pneumoniae</i>	1 (2,3%)	0
ВСЕГО культур	(70,5%)	6 (100%)

*Включая: 3 эритематозные и 3 эритематозно-геморрагические формы

При эритематозных формах рожи посевы крови и пунктата булл дали отрицательные результаты, а при исследовании смывов с кожи выделено 6 культур (3 — *S.aureus*, 2 — *S.epidermidis*, 1 - *S.saprophyticus*).

У больных буллезно-геморрагическими в сравнении с больными эритематозными формами рожи достоверных отличий в выявлении разных микроорганизмов не выявлено.

В крови и в пунктатах булл выделены только монокультуры. В смывах с поверхности очага всего у 4-х больных (8%) найдены сочетания из двух микробов в сочетании (миксты): *S.saprophyticus* + *S.epidermidis* (у больного эритематозно-геморрагической рожей), *S.aureus* + *K.pneumoniae*, *S.aureus* + *S.epidermidis* и *S.aureus* + *A.baumannii* (у больных буллезно-геморрагической рожей).

При исследовании от больного трех биопроб бактериологическим методом единичные микроорганизмы (моноинфекция) выявлены у 62% больных, сочетания 2-х микробов в одной пробе (микстинфекция) выявлены у 8% больных. Частота выявления стафилококков была во все сроки достоверно выше, чем других микроорганизмов. В сроки на 2-5 день и позже 6 дня болезни частота выявления микроорганизмов достоверно не различалась (Таблица 12).

Таблица 12 - Частота выявления различных микробов у больных рожей в различные сроки заболевания по данным бактериологического исследования

День болезни	Число проб	Выявлено микроорганизмов (%%):			
		Strept.	Staph.	Прочие	Всего
2-5	33	3,0	70 *	6,0	78,8
≥ 6	17	17,7	65 *	6,0	88
ИТОГО	50	8	68 *	6,0	82

Примечание: * - достоверность в выявлении *Staphylococcus* с выявлением других микроорганизмов ($p \leq 0,01$)

При анализе диагностической значимости бактериологического исследования у больных рожей было выявлено, что из числа исследованных видов биопроб предпочтительнее исследовать смывы с тканей местного воспалительного очага, что позволяет выявить наибольшее число микроорганизмов (71%) у наибольшего числа больных (63%), в сравнении с исследованием крови (2%) и исследованием пунктатов булл (12,5%).

Наибольшая информативность бактериологического исследования, как и можно было предположить, отмечается при одновременном исследовании смывов с поверхности из области очага и пунктатов булл, а дополнительное исследование крови не увеличивает частоты выявления микроорганизмов у больных рожей.

Учитывая значительное выявление стафилококков, особенно патогенных *S. aureus*, при бактериологическом исследовании тканей очага, было проведено сравнение клинико-лабораторных показателей в двух группах больных - с присутствием культивируемых *S.aureus* и без такового (Таблица 13).

Таблица 13- Клинико-лабораторные показатели у больных рожей в зависимости от выявления *S.aureus* бактериологическим методом

Симптомы и лабораторные показатели	<i>S.aureus</i> присутствует (n=11)	<i>S.aureus</i> отсутствует (n=18)	Норма
Лихорадка: макс.значения длительность	$\uparrow 39,3 \pm 0,2 \#$ $10 \pm 1,0$	$38,8 \pm 0,1 * \#$ $9,8 \pm 1$	До 37 ⁰ С
Эритема: день возникнов. длительность	$1,6 \pm 0,3$ $8,6 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,2$ $8,6 \pm 0,7$	Отсутствует
Буллы: день появления день разрешения	$3,4 \pm 0,5 +$ $6,3 \pm 1,2$	$3,1 \pm 0,4 +$ $6,0 \pm 0,8$	Отсутствует
Общий анализ крови:			
Гемоглобин	норма	норма	(120-175 г/л)
Лейкоциты	$\uparrow \#$	$\uparrow *$	(4-9 x 10 ⁹ /л)
Сегментоядерные	$\uparrow \#$	\uparrow	(47-72%)
Палочкоядерные	\uparrow	Норма *	(1-6%)
Лимфоциты	\downarrow	$\downarrow \#$	(19-37%)
Моноциты	норма	норма	(2-9%)
Эозинофилы	норма	норма	(0-5%)
ЛИИ	$\uparrow \#$	$\uparrow \#$	(1,5-2,5 Ед)
Эритроциты	норма	норма	(3,7-4,7 x 10 ¹² /л)
Тромбоциты	\uparrow	норма	(180-320 x 10 ⁹ /л)
Гемоглобин	норма	норма	(120-175 г/л)
СОЭ	$\uparrow \#$	$\uparrow \#$	(2-10 мм/ч)

Примечание: * — достоверные различия показателей при сравнении таковых в группе больных с выявлением *S. aureus* ($p \leq 0,05$); # — достоверные различия с нормальными показателями.

В случае высева у больного с поверхности очага *S.aureus*, заболевание проявлялось, как правило, высокой лихорадочной реакцией значительной лейкоцитарной реакцией, увеличением числа палочкоядерных лейкоцитов, но снижением числа лимфоцитов, высокой СОЭ, повышением лейкоцитарного индекса интоксикации (по Кальф-Калиф), а также повышенными уровнями щелочной фосфатазы и мочевины крови, присутствием большего числа эритроцитов в моче, в сравнении с больными с отсутствием высева *S.aureus* ($p \leq 0,05$). Показатели воспалительного процесса превышали норму. Также были выше нормы показатели воспаления у больных с отсутствием высева *S.aureus* второй группы [154,156].

Как известно, возникновение осложнений у больных рожей наблюдается достаточно часто [18, 34, 38, 52, 65]. В редких случаях высокая интоксикация и биохимические сдвиги могут приводить к психозу [169].

Мы проанализировали частоту возникновения осложнений в связи с тем микроорганизмом, который был выявлен бактериологическим методом в различных биосредах (Таблица 14).

Таблица 14 - Осложнения у больных при высева *S.aureus* и других микроорганизмов из очага рожи

Выявляемый микроорганизм (n)	Частота гнойных осложнений (%)		Вид осложнения
<i>S.aureus</i> (11)	27,0	21,0	Гнойно-некротич. раны
<i>S.epidermidis</i> и/или <i>S.saprophyticus</i> (17)	18,0		Флегмона Абсцесс Гнойно-некр. раны
Отсутствие высева стафилококков (18)	56*		Инфильтрат Абсцесс Флегмона Целлюлит Пневмония Гнойно-некр. раны

Примечание: * — достоверность различий [154] с частотой осложнений при высева стафилококков ($p \leq 0,05$)

При обнаружении в мазках с кожи в области очага стафилококков частота возникновения осложнений [154, 156] составляла 45%, из них гнойных - 21,0%. При отрицательных результатах посева с поверхности очага частота осложнений в целом составила 56%, все из них были гнойными.

При отсутствии высевок каких-либо микробов с кожи очага были получены неожиданные результаты: число гнойных осложнений превышало таковое у больных с высевом стафилококков, как *S.aureus*, так и *S. epidermidis* и/или *S.saprophyticus*.

В то же время, присутствие *S. epidermidis* и/или *S.saprophyticus* (резидентных стафилококков кожи) сопровождается наименьшим числом гнойных осложнений (18%), и это могло быть связано с антагонистическими свойствами эпидермальных стафилококков, представляющих нормальную флору кожи, по отношению к стрептококкам и *S.aureus*, что приводит к меньшему числу гнойных осложнений [154,156].

При высевах стафилококков встречались так же эрозивно-язвенные осложнения, свидетельствующие о замедленной репарации [154] тканей в очаге.

Таким образом, впервые у госпитализированных больных рожей нижних конечностей при бактериологических исследованиях различных проб из воспалительного очага (смывы с поверхности кожи в области очага и содержимое булл) и крови из широкого спектра аэробных и анаэробных микробов (стрептококков и родственных им микроорганизмов, стафилококков, микрококков и родственных им микроорганизмов, энтеробактерий и других грамотрицательных палочек, неферментирующих микроорганизмов) [156] было выявлено сравнительно небольшое разнообразие выявляемых микроорганизмов.

При этом бактериологический метод имел низкую эффективность в выявлении *S.pyogenes*. Наиболее часто выявляемыми микроорганизмами были стафилококки: *S. aureus* (20,45%), *S. epidermidis* (28,57%), а также *S. saprophyticus* (12,25%) [154, 156].

У большинства больных в биопробах выявлены монокультуры. В смывах из очага лишь у 8% больных стафилококки выявлены в сочетании с грамотрицательными микробами и другими видами стафилококков и не включали *S. pyogenes*.

Еще у двух больных в пунктатах булл были выявлены *S.pyogenes*, а в смывах с кожи очага у этих же больных – *S.aureus* и *S.saprophyticus*.

Трудности посева у больных рожей *S.pyogenes*, этиологическая роль которого в возникновении рожи традиционно не подвергается сомнению [8, 28, 65, 176, 177, 306, 420], отмечались многими авторами [52, 144, 172], поэтому бактериологические исследования у больных рожей при типичном течении заболевания обычно не проводится.

Состояние микробиоценоза кожи у достаточно большого числа больных рожей можно оценивать как относительно сохранное, так как выявление наиболее значимых представителей

сапрофитной флоры, конкурентных в отношении золотистого стафилококка и других микроорганизмов, *S.epidermidis* и *S.saprophyticus* преобладает над выявлением *S.aureus* на поверхности очага, частично с этим может быть связано практическое отсутствие *S.pyogenes* (2,04%) с поверхности кожи очага [387].

При отсутствии высева *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* [154] у 20,5% больных, бактериологическим методом были выявлены *S.aureus* в виде монокультуры.

Как удалось установить в результате проведенных исследований, присутствие *S. aureus* в очаге у больных рожей усиливает общую интоксикацию и воспалительные реакции в организме больных рожей нижних конечностей, что [154,156] выражается более высокой лихорадкой, лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом, высокой СОЭ, повышением ЛИИ, щелочной фосфатазы и мочевины в крови, снижением числа лимфоцитов [154, 156] в сравнении с данными показателями у больных в случае отсутствия высева *S.aureus* ($p \leq 0,05$).

Впервые представлены данные о том, что при отсутствии на коже резидентных стафилококков *S.epidermidis* и/или *S. saprophyticus* сопровождается наименьшим числом осложнений (18%), а при отрицательных посевах с кожи в области очага частота осложнений у больных рожей наибольшая.

Возможно, что при отсутствии на коже резидентных стафилококков полностью проявляется патогенный потенциал не только *S.aureus*, но и стрептококков [154, 156], что вызывает гнойные осложнения и длительно не заживающие эрозии и язвы.

Представленные нами результаты выявления микроорганизмов у больных рожей, а именно, низкая высеваемость *S.pyogenes*, преобладание [156] стафилококковой флоры у госпитализированных больных, соответствуют, в основном, современным литературным данным о выявляемых микроорганизмах из различных биосред у подобных больных и наблюдается при более тяжелых и осложненных случаях заболевания [279, 304, 346].

Таким образом, использование современного бактериологического метода с дополнительными методиками идентификации выделенных микроорганизмов, наиболее широкого доступного спектра тест-систем у госпитализированных больных рожей нижних конечностей создает возможности высева разнообразных микроорганизмов из тканей очага рожи и позволяет оценить клиническую значимость присутствия разных видов стафилококков, в первую очередь - *S.aureus*, высев которых из очага сопровождается усилением общей интоксикации и более выраженным воспалительным процессом по клинико-лабораторным показателям.

Полученные результаты имеют большое значение для диагностической практики, применяемой у больных рожей, в первую очередь, для выявления сопутствующей микрофлоры в области очага, прогнозе возможных осложнений, а также для необходимой коррекции

терапии при получении объективных данных о присутствии тех или иных культивируемых микроорганизмов у больных рожей.

ГЛАВА 6. ВЫЯВЛЕНИЕ ДНК МИКРООРГАНИЗМОВ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

У больных рожей в крови, в пунктатах из местного очага воспаления и пунктатах содержимого булл методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) тестировали ДНК стрептококков (*Streptococcus* spp., *S.pyogenes*, *S.pneumonia*, *S.dysgalactiae* subsp. *equisimilis*), стафилококков (*Staphylococcus* spp., *S.aureus*, *S.aureus* MSSA и MRSA, *S.enteritidis*, *S.epidermidis*, *S.capitis*, *S.hominis* MRCoNS) и других грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Enterococcus* sp., *H.influenzae*, *Proteus* sp., *E.coli*, *Klebsiella* sp., *P.aeruginosa*, *Corynebacterium* spp., *Corynebacterium mucifaciens*, *Cloacibacterium normanense*) [49, 154, 155]. Материалы, изложенные в данной главе, были получены в совместных исследованиях с к.м.н. Троицким В.И. и соавт. [49, 155].

ДНК микроорганизмов из числа исследованных найдены в 3 биосредах у 41% больных. В отдельных пробах выявлены ДНК 2-3 микроорганизмов (в среднем, в 8% проб). В крови ДНК микроорганизмов выявлены в 21,05% проб, в тканях очага – в 56,3% проб, в пунктатах булл - в 57,9% проб. В крови число выявленных ДНК разных микробов было низким в сравнении с другими биосредами и составляло 24,6%, в то время как в пунктатах из очага число выявленных ДНК было достоверно выше – 66,7% ($p \leq 0,05$), а наиболее высокой информативность ПЦР-РВ в выявлении ДНК была в содержимом булл – 94,7% ($p \leq 0,05$) (Таблица 15).

Таблица 15 - Выявление ДНК разных микроорганизмов в различных биосредах у больных рожей методом ПЦР-РВ [49]

Исследованный биоматериал	Число проб (больных)	Число положительных проб абс. (%)	Число выявленных ДНК микробов абс. (%)
Пунктат в области очага	48	27 (56,3) *	32 (66,7) * #
Пунктат содержимого булл	19	11 (57,9) *	18 (94,7) *
Кровь	57	12 (21,05)	14 (24,6)
ИТОГО:	124	51 (40)	64 (51,6)

Примечание: * - достоверность в сравнении с кровью ($p \leq 0,05$);

- достоверность в сравнении с исследованием содержимого булл ($p \leq 0,05$).

Это свидетельствовало о наибольшей информативности исследования пунктатов булл и подкожной клетчатки очага, в сравнении с традиционными анализами крови.

В крови в четырех случаях была выявлена ДНК стрептококков (7%), среди которых ДНК *S. pyogenes* - в двух случаях (3,5%), *S. pneumoniae* и *Streptococcus spp.* - по одному случаю (по 1,75%). ДНК стафилококков выявлена в 8 случаях (14%), среди которых - *S. hominis* в 4 случаях (7,0%), *S. capitis* - в одном случае (1,75%), MRCoNS – в одном (1,75%) и один микст – ДНК *S. aureus*+ ДНК *S. epidermidis*. Кроме того, выявлены единичные ДНК *Corynebacterium mucifaciens* и *Cloacibacterium normanense* в двух пробах (по 1,75%) (Таблица 16).

Таблица 16 - Выявление ДНК микроорганизмов в крови больных рожей методом ПЦР-РВ (n=57) [49]

Выявлена ДНК:	Число выявленных ДНК, абс.(%)
Стрептококки	4 (7)
в том числе <i>S. pyogenes</i>	2 (3,5)
<i>S. pneumoniae</i>	1 (1,75)
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (1,75)
Стафилококки	8 (14)
в том числе MRCoNS	1 (1,75)
<i>S. hominis</i> *	4 (7)
<i>S. capitis</i> *	1 (1,75)
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>	2 (3,5)
<i>C. normanense</i> * и <i>C. mucifaciens</i> *	2 (3,5)
ИТОГО	14 (24,6)

Примечание: * по результатам секвенирования

В пунктатах из очага методом ПЦР-РВ ДНК стрептококков суммарно обнаружена в 37,5% случаев, в том числе *S. pyogenes* в 31,3% случаев (достоверно выше, чем в крови, $p \leq 0,01$), ДНК остальных стрептококков - значительно реже (*S. dysgalactiae equisimilis* – 4,17%, *S. pneumoniae* – 2,08%, *Streptococcus spp.*(без дифференциации вида) – 6,3 %) (Таблица 17).

ДНК стафилококков всего найдена в 16,7% случаев, в том числе *S. aureus* MSSA найдены в 6,29% случаев, MRSA – 2,08% и MRCoNs - 6,29%. Также выявлена ДНК *P. aeruginosa* – 4,17% и *Klebsiella spp.* – 2,08%. В целом частота выявления ДНК стрептококков более чем в 2 раза превышала таковую ДНК стафилококков.

Из числа выявленных микроорганизмов у четырех больных они найдены в виде следующих сочетаний (микстов): *S. aureus* MRSA и MRCoNS; *S. pyogenes* и MRCoNS; *S. pyogenes*, MSSA и *P. aeruginosa*; *Staphylococcus sp.* и *S. pyogenes* (всего в 8% случаев) (Таблица 17) [49, 154,155].

Таблица 17 - Частота выявления ДНК микроорганизмов в пунктатах области местного воспалительного очага у больных рожей методом ПЦР-РВ (n=48) [49]

Выявлена ДНК	Число выявленных ДНК, абс.(%)
Streptococcus spp.:	18 (37,5)
включая: S.pyogenes	12 (25,0)
S.dysgalactiae equisimilis*	2 (4,17)
S.pneumoniae	1 (2,08)
Streptococcus spp.	3 (6,29)
Staphylococcus.spp.:	3 (6,29)
включая: S.aureus MSSA	2 (4,17)
MRCoNS	1 (2,08)
Миксты: S.pyogenes и MRCoNS	2 (4,17)
S.pyogenes и Staphylococcus spp.	2 (4,17)
S.pyogenes, S.aureus MSSA и P.aeruginosa	3 (6,29)
S.aureus MRSA и MRCoNS	2 (4,17)
Pseudomonas aeruginosa	1 (2,08)
Klebsiella spp.	1 (2,08)
ИТОГО:	32 (66,7) #

Примечание: * по результатам секвенирования,
достоверные различия в сравнении с кровью ($p \leq 0,05$)

В пунктатах булл у больных рожей ДНК микроорганизмов выявлялись достоверно чаще, чаще (94,7%), чем в других биопробах. ДНК стрептококков выявлена в 52,6% случаев, ДНК стафилококков выявлена в 36,8% случаев. Выявление ДНК стрептококков и стафилококков в пунктатах булл также было достоверно выше, чем в крови ($p \leq 0,05$). (Таблица 18).

ДНК S.pyogenes обнаружена в пунктатах булл в 31,6% случаев. ДНК S.aureus MSSA найдены в 10,5% случаев, MRCoNS – в 21%, а Staphylococcus.spp. (без уточненного вида) – в 5,26%. В том числе, у 5 больных были отмечены следующие сочетания ДНК (миксты) при исследовании пунктата булл: S.pyogenes и MRCoNS; Streptococcus spp.и S.aureus MSSA; Streptococcus spp. и Staphylococcus spp.; Streptococcus spp., S.aureus MSSA и MRCoNS ; Streptococcus spp., MRCoNS и Proteus.

Наибольшая частота выявления ДНК стрептококков отмечена в очаге (в пункте подкожной клетчатки и булл) в сравнении с кровью ($p \leq 0,05$), а ДНК стафилококков выявлена с наибольшей частотой в пунктах булл ($p \leq 0,05$).

Таблица 18 - Частота выявления ДНК микроорганизмов в пунктах булл у больных рожей методом ПЦР-РВ (n=19) [49]

Выявлена ДНК	Число выявленных ДНК (абс./%)
Streptococcus spp.:	5 (26,32)
в том числе: S.pyogenes	5 (26,32)
Staphylococcus spp.:	1 (5,26)
в том числе: S.aureus MRCoNS	1 (5,26)
Миксты: S.pyogenes и MRCoNS	2 (10,5%)
Streptococcus spp.и S.aureus MSSA	2 (10,5%)
Streptococcus spp. и Staphylococcus spp.	2 (10,5%)
Streptococcus spp., S.aureus MSSA и MRCoNS	3 (15,8%)
Streptococcus spp, MRCoNS и Proteus	3 (15,8%)
ИТОГО:	18 (94,7) *

Примечание: * достоверные различия в сравнении с кровью и пунктами из очага ($p \leq 0,01$).

При рассмотрении данных о выявлении ДНК различных микроорганизмов в очаге воспаления в разные сроки от начала заболевания число выявляемых стрептококков юбло наибольшим на 2 – 5 дни болезни, а после 6 дня болезни снижалось вдвое (Таблица 19).

Таблица 19 - Выявление ДНК микроорганизмов по дням болезни при буллезно-геморрагической роже в очаге

Дни болезни	Число проб	Выявлены ДНК (%%)			
		Стрепто-кокков	Стафило-кокков	Прочих микробов	Всего
2-5	31	45	29	6,5	81
≥ 6	16	25	0	6	31 *
Итого	47	38	19	6,3	64

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с 2-5 днями болезни ($p=0,04$)

Число ДНК стафилококков на 2-5 день болезни было меньше, чем число ДНК стрептококков, а после 6 дня ДНК стафилококков не выявлялась. Остальные микроорганизмы выявлялись с одинаковой частотой на 2-5 день болезни и после 6 дня. В совокупности, достоверное снижение общего числа положительных реакций в ПЦР-РВ отмечено после 6 дня болезни [155], в сравнении с 2-5 д.б. ($p=0,044$).

Сводные данные о частоте выявления наиболее значимых стрептококков и стафилококков в различных биосредах у больных рожей представлены в Таблице 20.

Таблица 20 - Сводные данные выявления ДНК основных стрептококков и стафилококков в различных биосредах у больных рожей

ДНК бактерий	Кровь, 57 проб	Пунктаты очага, 48 проб	Пунктаты булл, 19 проб	ИТОГО: (124 пробы)
Стрептококки всего	7%	37,5% *	52,6% *	25,8%
<i>S.pyogenes</i>	3,5%	31,3% *	31,6% *	18,6%
Стафилококки всего	14% #	16,7% #	36,8%	19,4%
<i>S.aureus</i>	3,5%	-	-	0,8%
<i>S.aureus</i> MSSA	-	6,3%	10,5%	4%
<i>S.aureus</i> MRSA	-	2,1%	-	0,8%

Примечание: * достоверность различий в сравнении с кровью ($p \leq 0,01$),

достоверность различий в сравнении с пунктатами булл ($p \leq 0,05$)

Общее число выявленных ДНК стафилококков и ДНК *S.pyogenes* в пунктатах очага и пунктатах булл достоверно превышало число таковых в крови. Выявление ДНК стафилококков в пунктатах булл значительно и достоверно превышало их выявление в крови и пунктатах очага.

Как отмечалось ранее, у подавляющего числа больных наблюдалась буллезно-геморрагическая форма рожи (86,7%), а эритематозные формы наблюдались редко (13%) [154, 155]. При буллезно-геморрагических формах рожи обнаруживается достоверно больше ДНК стрептококков (71%), в том числе ДНК *S.pyogenes* (55,8%), чем у больных эритематозными формами рожи (25% и 12,5%, соответственно).

В то же время, частота выявления ДНК стафилококков в целом достоверно не отличалась при этих формах рожи [155] (56% и 63%, соответственно), как и частота выявления ДНК *S.aureus* (25%). MRCoNS стафилококки преимущественно выявлены при эритематозной роже (37,5%), а *S.aureus* MSSA – при буллезно-геморрагической роже (19,2%).

При буллезно-геморрагических формах дополнительно в единичных случаях были выявлены ДНК *S.hominis*, *S.capitis*, *S.epidermidis*, *Staphylococcus* spp (без дифференциации до

вида), *S.aureus* MRSA, а также ДНК *Klebsiella* spp. и ДНК *P.aeruginosa*. При эритематозных формах рожи также в единичных случаях выявлены *S.aureus* MRSA и ДНК *S. mucifaciens*. Таким образом, при буллезно-геморрагических формах рожи отмечается большее разнообразие выявляемых микроорганизмов, в том числе в виде микст. При микст-инфекциях во всех случаях идентифицирована ДНК стафилококков и в 14% – стрептококков.

Следует отметить, что впервые в венозной крови больных буллезно-геморрагическими формами рожи найдены ДНК *S.hominis* и ДНК *S.capitis*, в то время как ДНК этих коагулазонегативных стафилококков в других исследованных нами биологических жидкостях не обнаружена. Можно полагать, что этиологическая роль *S.hominis* и *S.capitis* в развитии заболевания у больных рожей требует дальнейшего детального исследования.

Согласно полученным данным, ДНК *S.aureus* оказалась вторым по частоте выявления в ПЦР-РВ после ДНК *S.pyogenes*. В связи с этим нами были проанализированы клинические особенности заболевания в зависимости от выявления у больных *S.aureus* (Таблица 21).

Таблица 21 - Клинико-лабораторные показатели в зависимости от выявления *S.aureus* методом ПЦР-РВ в различных биопробах больных рожей

Симптомы и лабораторные показатели	ДНК <i>S.aureus</i> выявлен (n = 15)	ДНК <i>S.aureus</i> не выявлен (n = 11)	норма
Лихорадка: макс. цифры длительность	39,0±0,2 9,4±1,0	38,6±0,2 10±1,2	До 37 ⁰ С
Эритема: день возникновения длительность	1,3±0,4 8,0±0,7	2,2±0,3 8,6±1,2	Отсутствует
Буллы: день появления день разрешения	2,9±0,5 6,3±0,9	3,7±0,6 7,7±1,2	Отсутствует
Общий анализ крови:			
Гемоглобин	норма	норма	(120-175 г/л)
Эритроциты	норма	норма	(3,7-4,7 x10 ¹² /л)
Лейкоциты	↑ #	↑ #	(4-9 x 10 ⁹ /л)
Тромбоциты	норма	норма	(180-320x10 ⁹ /л)
СОЭ	↑ #	↑ #	(2-10 мм/ч)
ЛИИ (Индекс Кальф-Калиф)	↑ #	↑ #	(1,5-2,5 Ед)

Примечание: # — достоверность различий с нормальными показателями; не выявлено значимых различий между группами в зависимости от присутствия *S.aureus*.

Оказалось, что больные с выявлением ДНК *S.aureus* в биопробах по своим клинико-лабораторным характеристикам не отличаются от больных, у которых золотистый стафилококк не был выявлен также они не отличаются по данным биохимического анализа крови и результатам анализа мочи (в таблице не представлено).

Интересно отметить, что клинические симптомы (лихорадка, эритема, буллы) также не отличались по показателям возникновения и угасания в группах больных с выявлением *S.aureus* бактериологическим методом (таблица 13) и методом ПЦР-РВ (таблица 21).

В связи с тем, что в остром периоде заболевания нам не удалось установить отягощающего влияния присутствия ДНК стафилококков, мы проанализировали возникновение осложнений у больных рожей при выявлении у них ДНК разных микроорганизмов.

В целом (Таблица 22), наименьшее число случаев осложнений было у больных в отсутствие выявления ДНК микроорганизмов (5,3%, $p \leq 0,05$), наибольшее число осложнений - при выявлении ДНК нескольких микроорганизмов (микст-инфекции, причем с участием стафилококков) - 53,8%, а также при выявлении ДНК только стрептококков - 50% либо ДНК других [154, 155] микробов (моно) - 37,5%.

Таблица 22 – Частота и вид осложнений у больных рожей в зависимости от выявления ДНК микроорганизмов методом ПЦР-РВ

Выявляемый микроорганизм	Осложнения (%)		
	гнойные	другие	ВСЕГО
Моно ДНК стрептококков	50 *	0	50 *
Моно ДНК стафилококков	16,7 *	0	16,7 *
Микст-инфекции с выявлением ДНК стафилококков	38,5 *	15,4 *	53,8 *
Всего стафилококки	31,6 *	15,4 *	42,6 *
Другие микроорганизмы (моно)	25% *	12,5	37,5 *
ДНК не выявлены	0	5,3	5,3

Примечание: * - достоверность различий с больными без выявления ДНК микроорганизмов ($p \leq 0,05$) [154]

Выявление только ДНК стрептококков или только стафилококков сопровождалось гнойными осложнениями (гнойно-некротические раны, абсцессы, флегмоны, инфильтраты), в то время как сочетания ДНК различных микробов с ДНК стафилококков или присутствие ДНК других микробов (кроме стрепто- или стафилококков) сопровождалось также негнойными осложнениями (трофические язвы, эрозии) приблизительно в трети случаев из числа всех

осложнений. При отсутствии выявления ДНК микроорганизмов гнойные осложнения совсем не выявлены.

Значение выявления ДНК микроорганизмов у больных рожей для клинической диагностики оценивалась нами по частоте выявления микроорганизмов в различных отдельных биосредах, а также по частоте выявления ДНК микроорганизмов при исследовании 2-3-х разных видов биоматериалов от одного больного. (обобщенные данные представлены в Таблице 20, 23 и Рисунок 1),

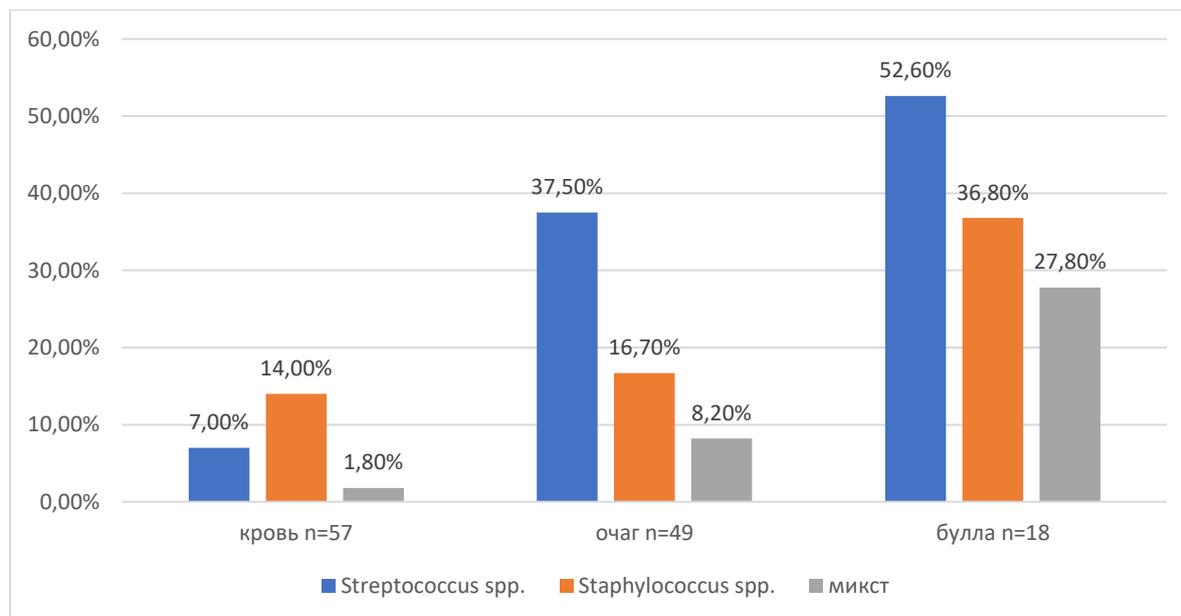


Рисунок 1 - Сводные данные по частоте выявления ДНК стрептококков, стафилококков и других микробов в различных биопробах методом ПЦР-РВ

При оценке значимости исследования в ПЦР-РВ различных биопроб из организма больных было установлено, что в крови ДНК наиболее значимых микроорганизмов (стрептококков и стафилококков) обнаруживаются относительно редко (5,3% - стрептококки и 14% - стафилококки).

В пунктатах из области местного очага частота выявления ДНК стрептококков составляла 37,5%, включая ДНК *S.pyogenes* (31,3%), а ДНК стафилококков - 16,7%.

В пунктатах булл ДНК стрептококков найдены в 52,6% (*S.pyogenes* — 31,6%), а ДНК стафилококков — в 36,8%. Таким образом, наиболее информативно исследовать пунктаты из области очага или булл.

В целом, в линейке исследованных проб «кровь — пунктат из очага — пунктат булл» увеличивается общее число определяемых ДНК микроорганизмов, число ДНК стрептококков и

стафилококков, число микстов и разнообразие их состава, причем, как правило, в виде сочетаний разных стафилококков или стафилококков со стрептококками.

Таблица 23 – Выявленные сочетания ДНК микроорганизмов (миксты) в различных биопробах у больных рожей методом ПЦР-РВ (%)

	Вид биоматериала (n = 124)		
	Кровь (57)	Пунктат в очаге (49)	Пунктат булл (18)
Число микстов (%):	1,8	8,2 #	27,8 *
Число и состав микста у отдельных больных	<i>S.aureus</i> .и <i>S.epidermidis</i> .	<i>S.pyogenes</i> и <i>Staphyl. spp</i>	<i>Proteus</i> , <i>MRCоNS</i> и <i>Strept. spp.</i>
		<i>S.pyogenes</i> <i>MSSA</i> и <i>P.aeruginosa</i>	<i>S.pyogenes</i> и <i>MRCоNS</i>
		<i>S.pyogenes</i> и <i>MRCоNS</i>	<i>S.pyogenes</i> <i>MSSA</i> и <i>Strep.spp.</i>
		<i>S.pyogenes</i> <i>MSSA</i> и <i>MRCоNS</i>	<i>S.pyogenes</i> <i>MSSA</i> и <i>MRCоNS</i>
			<i>Staph.spp.</i> и <i>Strept. spp.</i>

Примечание: # достоверность с кровью, * достоверность с кровью и пунктатами в очаге

В случае исследования в ПЦР-РВ нескольких биопроб от больных рожей наиболее информативно исследовать следующие сочетания: пунктат из очага + пунктат булл (187,5% ДНК у 87,5% больных), крови + пунктат очага (70,2% ДНК у 91,5% больных).

Таким образом, с использованием молекулярно-биологических методов (ПЦР-РВ, ПЦР-РВ +секвенирование) установлена ведущая роль стрептококков (71,2%) и стафилококков (55,8%) при буллезно-геморрагических формах рожи нижних конечностей, в том числе, при микст - инфицировании.

Впервые у больных буллезно-геморрагической рожей нижних конечностей выявлены ДНК широкого спектра микроорганизмов (найдено 13 видов и родов микробов), в том числе ДНК *S.pneumoniae*, *S.dysgalactiae equisimilis*, *S.hominis* и *S.capitis*, а также ДНК *Klebsiella spp.*, *S.mucifaciens* и *P.aeruginosa*. При микст-инфекциях идентифицирована ДНК стафилококков и стрептококков.

Полученные данные о присутствии у больных рожей *S.aureus*, других стафилококков и грамотрицательных микробов частично согласуются с данными литературы [304, 315, 448,489, 490].

Ценность использования молекулярно-биологических методов (ПЦР-РВ, ПЦР-РВ в сочетании с секвенированием) при роже заключается в их высокой информативности в выявлении, прежде всего, присутствующих в очаге микробов, что необходимо учитывать при антибактериальной терапии.

Можно рекомендовать использование этих методов идентификации специфической ДНК микроорганизмов непосредственно в местном воспалительном очаге (в пунктатах, в том числе содержимого булл) у больных рожей для применения в практическом здравоохранении.

Полученные данные убедительно показывают новые раскрывающиеся возможности использования молекулярно-биологических методов (ПЦР-РВ) в изучении патогенетически важных микроорганизмов при роже и возможности выявления и мониторинга с помощью ПЦР устойчивых штаммов, что позволит оптимизировать спектр применяемых в терапии больных с данной патологией антибактериальных препаратов [49].

ГЛАВА 7. ТЕРМОМЕТРИЧЕСКИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕСТНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОЧАГА И ОКРУЖАЮЩИХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

Воспалительный процесс у больных рожей в области местного очага характеризуется визуальными отличиями от здоровых тканей, однако, оценка его интенсивности и распространенности носит субъективный характер. С целью объективизации был использован метод термографии области очага и метод ЛДФ [Глава 4]. Материалы, изложенные в данной главе, были получены в совместных исследованиях с к.м.н. Михайленко О.С. и соавт. [50, 52, 79, 83, 134].

В разгар заболевания в области очага рожи четко определялась зона гипертермии, где температура кожи в центре очага в среднем составляла $34,5 \pm 0,4^\circ\text{C}$, и была на $2,3 \pm 0,7^\circ\text{C}$ выше температуры кожи здоровой конечности. Визуально площадь гипертермии и гиперемии была в среднем в 1,6 раза меньше, чем определяемая площадь повышенной температуры при термографии. Разница в площадях составила $95 \pm 15 \text{ см}^2$ и была достоверной ($p=0,002$).

При термометрии у больных с различными формами рожи не выявлено достоверной разницы. Так, при эритематозной форме рожи (23 больных) температура кожи очага и здоровой конечности составляла $34,6 \pm 0,4^\circ\text{C}$ и $31 \pm 0,7^\circ\text{C}$, соотв. ($p \leq 0,05$), при эритематозно-геморрагической форме рожи (37 больных) температура кожи очага и здоровой конечности составляла $35 \pm 0,6^\circ\text{C}$ и $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$, соотв. ($p \leq 0,05$), а при буллезно-геморрагической форме рожи (42 больных) — $34,8 \pm 0,7$ и $31,6 \pm 0,6$, соотв. ($p \leq 0,05$).

Использование термографии при роже, таким образом, позволяло объективно подтвердить тяжесть течения заболевания. Кроме того, термография позволяла выявить осложнения (флебиты, формирование абсцессов) до их клинических проявлений и провести своевременную коррекцию терапии. А также позволила проследить динамику очага в ходе лечения. Так, у больных рожей 21-22 лет, несмотря на неблагоприятный фон (ожирение, лимфовенозная недостаточность нижних конечностей), на повторных термограммах зона гипертермии исчезала, а у более старших больных (средний возраст 55 лет), на повторных термограммах сохранялись зоны гипертермии, но с более низкой температурой (на $1,5-2^0\text{C}$ по сравнению с первичными термограммами), а в ряде случаев отмечалось уменьшение площади этих зон.

Изучение микроциркуляторного русла в местном очаге у больных рожей нижних конечностей в остром периоде проведено с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [50, 112] Методика проведения обследования и характеристика основных показателей ЛДФ представлены в главе 4. (Таблица 24).

Таблица 24 - Показатели лазерной доплеровской флоуметрии у больных рожей при поступлении в стационар [50]

Показатели ЛДФ	Больные рожей, n=68		Контроль (здоровые лица, ср.-арифм. по двум конечностям, n=20)
	пораженная конечность	непораженная конечность	
М (перф.ед.)	4,63±0,3 * ↑	2,0±0,2 # ↓	1,98±0,9
Kv % (коэф.коррел)	9,98±0,8 * ↓	15,6±2,4 # ↑	14,2±1,4
ИЭМ (отн.ед.)	0,69±0,05 * ↓	2,4±0,2 # ↑	2,0±0,8
Amax.CF/LF (отн.ед.)	0,44±0,05 * ↓	0,24±0,02 # ↓	0,8±0,03
Amax.LF×100% /М	17,05±1,8 * ↓	26,5±1,0 # ↑	24,0±0,05
Amax.HF (отн.ед.)	0,3±0,03 * ↓	1,1±0,3 # ↑	1,5±0,04

Примечание: * — достоверность различий в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$); # — достоверность различий с пораженной конечностью ($p < 0,01$).

В структуре амплитудно-частотного спектра отмечено существенное снижение относительной величины активного компонента вазомоций ($A_{max.LF} \times 100\% / M = 17,05 \pm 1,8\%$) на пораженной конечности, при одновременном возрастании долевого участия пассивных механизмов микрогемодинамики: дыхательного ($A_{max.HF} 0,3 \pm 0,03$ отн. ед.) и сердечных ($A_{max.CF} - 0,44 \pm 0,05$ отн. ед.) компонентов вазомоторных колебаний, свидетельствующих о снижении притока и расширении венул с застойными явлениями.

Указанные изменения отразились на величине интегрального показателя микрогемодинамики- индексе микроциркуляции (ИЭМ), который был достоверно снижен до $0,69 \pm 0,05$ отн. ед. ($p < 0,05$).

На пораженной конечности в области эритемы показатель М был повышен, в среднем, до $4,63 \pm 0,3$ перф.ед., коэффициент корреляции Kv снижен ($9,98 \pm 0,8\%$). Эти изменения отражались на индексе эффективности микроциркуляции (ИЭМ), главном показателе микрогемодинамики, который был достоверно ниже ($0,69 \pm 0,05$ отн.ед.), по сравнению с соответствующей областью непораженной конечности ($2,4 \pm 0,2$) и с контрольной группой ($2,0 \pm 0,8$) ($p < 0,05$).

Изученные показатели значительно различались на пораженной конечности над областью видимой эритемы и на непораженной конечности.

При обследовании больных в острый период с помощью ЛДФ в 82,4% случаев выявлен гиперемически застойный тип микроциркуляции [50], с повышением миогенного тонуса артериол и стазом капилляров (застой) [77].

У 17,6% пациентов, в основном при буллезно-геморрагической форме рожи, определялся гиперемически застойный тип микроциркуляции со спастическими изменениями [50].

Сравнение показателей ЛДФ у больных различными формами рожи представлено в Таблице 25.

Таблица 25 - Показатели ЛДФ и ЛИИ в остром периоде заболевания при различных формах рожи

Показатели ЛДФ	Форма рожи:			Контроль n=20
	Буллезно-геморрагическая n=42	Эритематозная n=23	Эритематозно-геморрагическая n=37	
М (перф.ед.)	5,0±0,07 *↑	4,98±0,03 *↑	4,96±0,05 *↑	1,98±0,9
Kv (%)	11,3±0,06 *↓	11,7±0,08	12,3±0,03 +↑	14,2±1,4
ИЭМ (отн.ед.)	0,70±0,07 + ↓	0,92±0,03	0,78±0,02 +↓	2,0±0,8
ЛИИ (усл.ед.)	5,7±0,1 *↑ +↑	3,6±0,04 *↑	3,9±0,1 *↑ +↑	0,3-1,5

Примечание: * — достоверность различий показателей в сравнении с контрольной группой; + - достоверность различий в сравнении с эритематозными формами рожи ($p \leq 0,05$).

Как видно из таблицы, у всех больных рожей показатели М достоверно превышали показатели в контрольной группе. Показатель Kv у больных буллезно-геморрагической рожей был ниже показателя у здоровых лиц (контроль), а у больных эритематозно-геморрагическими формами рожи показатель Kv был достоверно выше. Показатель ИЭМ у больных буллезно- и эритематозно-геморрагическими формами рожи был достоверно ниже, чем ИЭМ у больных эритематозными формами рожи. а показатель ИЭМ – достоверно ниже, чем у больных эритематозными формами рожи. Таким образом, микроциркуляторные нарушения при буллезных формах рожи более выражены, чем при других формах (эритематозной и эритематозно-геморрагических формах).

В опубликованной литературе есть данные о стойком очаге стрептококковой инфекции в организме больного на месте очага первичной рожи, формировании L-форм стрептококков, развитии продолжительной сенсибилизации к ним, ведущее в затяжному и рецидивирующему течению заболевания [8, 112].

В связи с этим представляло интерес изучить микроциркуляцию при первичной, рецидивирующей и повторной роже. В результате, однако, предполагаемые различия микроциркуляции у больных рецидивирующей рожей не подтвердились: показатели М, К_v и ИЭМ колебались при разной кратности рожи в пределах 4,8-5,0 перф.ед., 11-12% и 0,7-0,8 отн.ед., соответственно.

У всех обследованных больных расчетный лабораторный показатель интоксикационного синдрома ЛИИ в остром периоде рожи превышал нормальные показатели у здоровых людей и составлял, в среднем, 4,4 усл. ед., что подтверждало значительную интоксикацию.

У больных буллезно-геморрагическими формами рожи, имеющих выраженные нарушения микроциркуляции в очаге, ЛИИ до лечения был выше ($5,7 \pm 0,1$ усл.ед.), чем у больных эритематозно-геморрагическими ($3,9 \pm 0,1$ усл.ед.) ($p \leq 0,01$) и эритематозными формами рожи ($3,6 \pm 0,04$ усл.ед.) ($p \leq 0,01$) (Таблица 25).

При сравнении микроциркуляторных нарушений - М (показатель общего микрососудистого кровотока и сигналов от воспаленных стенок микрососудов), и ИЭМ (интегральный показатель микроциркуляции) в области очага с выраженностью интоксикационного синдрома (ЛИИ) расчет коэффициента корреляции Пирсона показал связь средней силы. Так, коэффициент Пирсона при сравнении ЛИИ с М составил 0,37 (прямая средней силы достоверная связь, $p < 0,05$), а коэффициент Пирсона при сравнении ЛИИ с ИЭМ составил -0,306, что свидетельствует о достоверной обратной связи средней силы между показателями ($p < 0,05$).

Таким образом, термография области очага при роже позволяла в более ранние сроки заболевания уточнить пораженный участок тканей, объективно подтвердить определяющие тяжесть течения заболевания и риск развития осложнений важные симптомы лимфаденита и лимфангита, выявить осложнения (флебиты, формирование абсцессов) до их клинических проявлений, провести своевременную коррекцию терапии и проследить динамику очага в ходе лечения.

При проведении ЛДФ в области местного воспалительного очага у больных рожей были выявлены значительные отклонения показателей в сравнении со здоровой конечностью и показателями у лиц контрольной группы (здоровых людей), наиболее выраженные при буллезно-геморрагических формах рожи, чем при других формах (эритематозной и эритематозно-геморрагических формах). Показатели ЛДФ в 82,4% случаев свидетельствовали о

застойном типе микроциркуляции у больных рожей в остром периоде (с повышением миогенного тонуса артериол и стаз капилляров (застой). Такой тип микроциркуляции считается наиболее благоприятным, характеризуется возможностью коррекции и обратимостью нарушений микроциркуляции [11, 31]. В 17,6% случаев, в основном у больных с буллезно-геморрагической формой рожи, определялся гиперемически застойный тип микроциркуляции со спастическими изменениями. При этом у больных первичной, рецидивирующей и повторной рожей показатели ЛДФ практически не различались.

У всех обследованных больных рожей в разгар заболевания отмечены высокие показатели лейкоцитарного индекса интоксикации, уровень которого находился в прямой средней силы достоверной связи с показателем М по данным ЛДФ, и в обратной средней силы достоверной связи с показателем ИЭМ по ЛДФ.

ГЛАВА 8. ВОЗМОЖНОСТИ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ В ПЕРИОДЕ РАННЕЙ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

Материалы, изложенные в данной главе, были получены нами в совместных исследованиях [53, 54, 79, 83, 111, 113, 134].

8.1. Общая магнитотерапия

Общая магнитотерапия была проведена 42 больным эритематозно-геморрагической формой и буллезно-геморрагической формой рожи. Группа сравнения состояла из 26 больных рожей, которым была проведена базовая антибактериальная и дезинтоксикационная терапия и УФО [162] на область очага.

На фоне проводимой общей магнитотерапии отмечен выраженный терапевтический эффект в виде уменьшения площади и скорости исчезновения воспалительного отека у обследованных больных рожей: уменьшение окружности средней части голени, в среднем, на $3,8 \pm 0,5$ см через 10 дней.

В группе сравнения показатели были менее значимыми и в более поздние сроки: уменьшение отека составило, в среднем, $1,7 \pm 0,3$ см через 13,5 дней ($p < 0,05$).

Предварительно при термографическом исследовании больных в разгар остром периоде болезни были определены зоны патологической гипертермии в области местного воспалительного очага с разницей температуры с симметричным участком здоровой конечности у больных с эритематозно-геморрагической рожей на $1,9 \pm 0,2^\circ\text{C}$, у больных с буллезно-геморрагической рожей — на $2,9 \pm 0,3^\circ\text{C}$.

После окончания курса лечения с применением общей магнитотерапии анализ динамики термографических показателей позволил установить значительно более выраженное сокращение зон патологической гипертермии у больных основной группы со средним уменьшением температуры кожи на $1,40 \pm 0,08^\circ\text{C}$, чем в контрольной группе (локальное снижение температуры лишь на $0,82 \pm 0,09^\circ\text{C}$), а также менее выраженное снижение температуры тканей в очаге у больных буллезно-геморрагическими формами рожи в сравнении с эритематозно-геморрагическими формами.

Как показано в Главе 7, при ЛДФ у всех больных до начала лечения в области очага регистрировалось повышение значений показателя М (до $4,63 \pm 0,3$), что более чем в 2 раза превышало нормальные значения, достоверное снижение величины показателя Kv (до $9,98 \pm 0,8\%$), существенное снижение относительной величины активного компонента вазомоций ($A_{\max} \cdot LF \times 100\% / M$ $17,05 \pm 1,82\%$), при одновременном снижении дыхательного ($A_{\max} \cdot HF$

0,27±0,03) и сердечных (Аmax.CF 0,44±0,05) компонентов вазомоторных колебаний, а также снижение в итоге ИЭМ (до 0,69± 0,05 (p < 0,05) [50] (Таблица 26).

Таблица 26 - Показатели микроциркуляции (ЛДФ) у больных рожей при общей магнитотерапии [50]

Показатель	Норма	До общей магнитотерапии n = 42	После общей магнитотерапии n = 42	До базовой терапии n =26	После базовой терапии n =26
М (перф ед)	2,02±0,15	4,65±0,3*	2,4±0,2	4,58±0,4	3,76±0,3*#
Kv %	15,6±2,4	9,7±0,7	21,8±1,7*	10,3±0,7	14,2±1,1+#
ИЭМ (усл ед)	2,4±0,19	0,67±0,05*	1,6±0,1*	0,7±0,07*	1,1±0,1*#
Аmax.CF/LF отн.ед	0,24±0,02	0,43±0,04*	0,2±0,03	0,46±0,05*	0,37±0,05*#
Аmax.LFх 100%М	26,5±1,3	17,2±2,1	25,2±2,1	16,87±1,98	19,1±1,3*#

Примечание: * — достоверность различий в сравнении с нормой (p < 0,05);

— достоверность различий между группами (p < 0,05);

+ — достоверность различий до и после лечения в соответствующей группе (p < 0,05)

Анализ параметров микроциркуляции после воздействия общей магнитотерапии по данным ЛДФ показал, что значимое их улучшение происходило у 71,4% больных основной группы, тогда как в группе сравнения — лишь в 46,6% случаев.

Установлено снижение под воздействием общей магнитотерапии застойных явлений в капиллярах, уменьшение отечности тканей и повышение устойчивости кровотока.

На доплерограммах больных основной группы в большинстве случаев удавалось определить возрастание амплитудных значений в низкочастотном (LF) диапазоне вазомоторных колебаний при одновременном снижении амплитудных значений в кардиодиапазоне (CF).

У больных основной группы к концу курса лечения общей магнитотерапией происходило достоверное (p<0,05) снижение (изначально повышенного вследствие имеющегося воспалительного процесса) показателя М до 2,38±0,16, что приближалось к результатам на аналогичном участке противоположной непораженной конечности (2,02±0,15), и значительно превышало показатель у больных группы сравнения [50] (3,76±0,28), получивших на фоне базовой антибактериальной терапии также терапию УФО.

После общей магнитотерапии установлено повышение у больных значений показателя Kv до 21,8 ± 1,66% (норма – 15,6 ± 2,4%), а также снижение вклада пассивных компонентов вазомоторных компонентов на фоне возрастания активных (LF) до 25,17±2,09% при норме

26,51±1,33%. Все эти изменения привели к повышению интегрального показателя, характеризующего состояние микрогемодинамических процессов – индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) в среднем по основной группе до 1,62±0,11 (норма – 2,40±0,19) и, как следствие, к улучшению микроциркуляции.

Изменения показателей доплерограммы среди пациентов группы сравнения также свидетельствовали о некоторой положительной тенденции, однако, в большинстве случаев не носили достоверного характера (Рисунок 2).

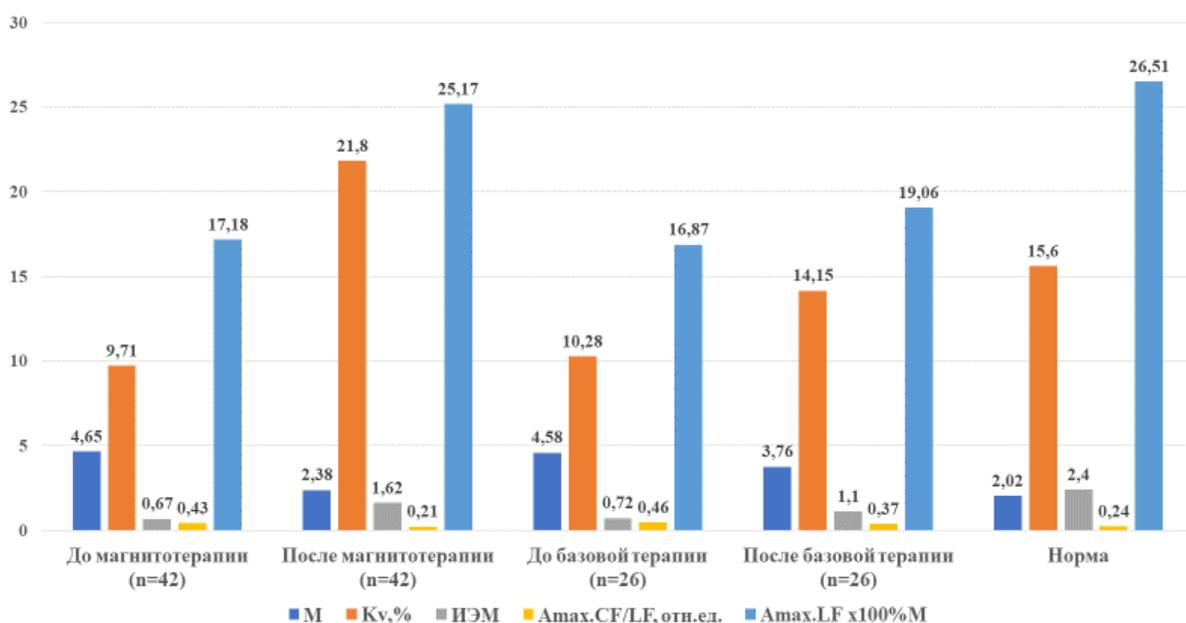


Рисунок 2 - Показатели микроциркуляции (ЛДФ) у больных рожей при общей магнитотерапии

Полученные данные позволяют рекомендовать общую магнитотерапию для активного использования у больных рожей. Для визуализации воспалительного очага целесообразно использовать метод термографии, который позволяет определить реальную площадь воспалительного очага в области пораженной конечности, своевременно выявить регионарный лимфангиит, лимфаденит и возможное развитие осложнений (флебиты, формирование абсцессов) до начала их клинических проявлений).

Целесообразно использовать ЛДФ для оценки микроциркуляции в очаге рожи с целью контроля эффективности проведенного лечения и возможной коррекции терапии [50].

8.2. Фототерапия синим светом

Под наблюдением находились 72 больных рожей, разделенные на две группы. В основной группе (34 человека) больные получали сеансы фототерапии (синим светом) в дополнение к базисной терапии. В группе сравнения 38 больных получали только базисную терапию [111, 112] (антибактериальную, дезинтоксикационную, симптоматическую терапию).

Воздействие синего света клинически оценивали по длительности сохранения эритемы, геморрагий и булл, регионального лимфаденита, болевого синдрома. Оценку изменений микроциркуляции в очаге проводили методом ЛДФ при поступлении пациента в стационар и через 10–12 дней.

В целом отмечена хорошая переносимость терапии, каких-либо нежелательных реакций не наблюдалось. Больные после 4-5 процедуры отмечали уменьшение чувства распирания, тяжести в конечности, но объективно достоверной разницы в уменьшении отечности конечностей под влиянием терапии в основной группе и в группе сравнения найдено не было ($p \geq 0,05$).

Сроки купирования болевого синдрома в обеих группах больных также были одинаковы (от 12,7 до 12,5 дней) и также достоверно не различались сроки эпителизации эрозий и булл.

Положительный терапевтический эффект синего света состоял в достоверном уменьшении длительности эритемы ($5,8 \pm 0,1$ дня) и геморрагий ($5,1 \pm 0,6$ дня) в сравнении с таковыми у больных группы сравнения ($9,6 \pm 0,3$ дня и $7,2 \pm 0,1$ дня, соотв., $p \leq 0,05$).

Выявлен достоверный регресс регионарного лимфаденита на 4 дня раньше ($6,1 \pm 0,1$ дня), чем у больных, получавшими только базисную терапию и УФО ($10,2 \pm 0,6$ дня). Регионарный лимфаденит при буллезно-геморрагической форме сохранялся достоверно дольше, чем у больных с эритематозными и эритематозно-геморрагическими формами.

Изменения показателей микроциркуляции по данным ЛДФ под влиянием терапии синим светом свидетельствуют о положительной динамике [111].

После терапии синим светом в ЛДФ отмечено достоверное снижение повышенного в остром периоде болезни показателя М до $3,12 \pm 0,15$, повышение Кv до $21,5 \pm 1,5\%$, повышение ИЭМ до $1,8 \pm 0,1$. (Таблица 27).

Таблица 27 - Показатели микроциркуляции (ЛДФ) у больных розей при терапии синим светом [111]

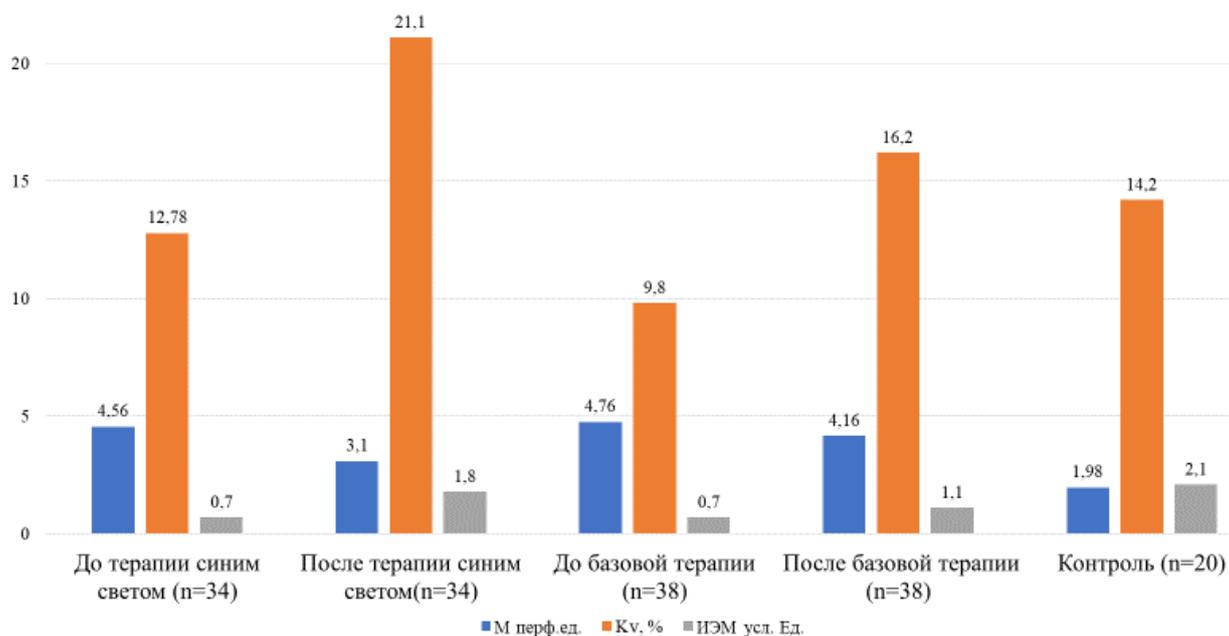
Показатель	Контроль n=20	До терапии синим цветом n=34	После терапии синим цветом n=34	До базовой терапии n=38	После базовой терапии n=38
М (перф.ед)	1,98±0,9	4,6±0,3*	3,12±0,15#+	4,8±0,4*	4,16±0,26*
Kv %	14,2±1,4	12,8±0,7#	21,5±1,5*+	9,8±0,7*	16,2±1,1+
ИЭМ (усл.ед)	2,0±0,8	0,7±0,05	1,8±0,1#+	0,7±0,06	1,1±0,05+

Примечание: * — достоверность различий в сравнении с контролем;

— достоверность различий между группами;

+ — достоверность различий до и после лечения в соответствующей группе ($p \leq 0,05$)

В группе сравнения также в динамике заболевания происходило достоверное повышение Kv и ИЭМ по сравнению с острым периодом заболевания, но в меньшей степени, чем в группе больных, леченных синим светом (Рисунок 3).



Примечание: * — достоверность различий в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$);

— достоверность различий между группами ($p \leq 0,05$);

+ — достоверность различий до и после лечения в соответствующей группе ($p \leq 0,05$)

Рисунок 3 - Показатели микроциркуляции (ЛДФ) у больных розей при терапии синим светом

Полученные данные свидетельствуют, что применение синего света в терапии больных рожей способствует более выраженной коррекции нарушений микроциркуляции в области местного воспалительного очага в сравнении с больными рожей при традиционной терапии.

Следует также отметить, что у больных основной группы и группы сравнения после курса лечения синим светом методом термографии не удалось выявить значимых различий в температуре кожи в центральной зоне местного воспалительного очага ($p \geq 0,05$).

8.3. Местная озонотерапия

Обследованы 73 больных различными формами рожи, которые были разделены на 2 группы: 35 больных рожей основной группы получали сеансы местной озонотерапии на фоне базисной терапии; 38 больных рожей группы сравнения 1 [112, 113]- только базисную терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Оценку микроциркуляции в очаге у больных обеих групп проводили методом ЛДФ дважды – при поступлении и в динамике перед выпиской.

Анализировали следующие показатели микроциркуляции: M – среднеарифметическое значение микроциркуляции; Kv – коэффициент вариации; ИЭМ – индекс эффективности.

Больные обеих групп при поступлении имели характерные проявления рожи нижних конечностей: отечность, увеличение в объеме и боль в конечности, рожистую эритему, геморрагии, буллы с фибринозным или геморрагическим экссудатом на пораженной конечности.

После озонотерапии лечения наблюдался более быстрый регресс характерных проявлений в области местного воспалительного очага у больных после курса местной озонотерапии по сравнению с больными группы сравнения.

Сроки исчезновения эритемы, геморрагий и уменьшения отека у больных основной группы были короче, чем группы сравнения, соответственно: $6,4 \pm 0,1$ и $9,6 \pm 0,3$ дня, $p \geq 0,05$; $4,3 \pm 0,5$ и $7,2 \pm 0,1$ дн, $p \geq 0,05$; $5,1 \pm 0,2$ и $13,3 \pm 0,1$ см, $p \geq 0,05$, а сроки исчезновения регионарного лимфаденита различались достоверно $5,1 \pm 0,2$ и $10,2 \pm 0,6$ дн, $p \leq 0,05$ [113] (Рисунок 4).

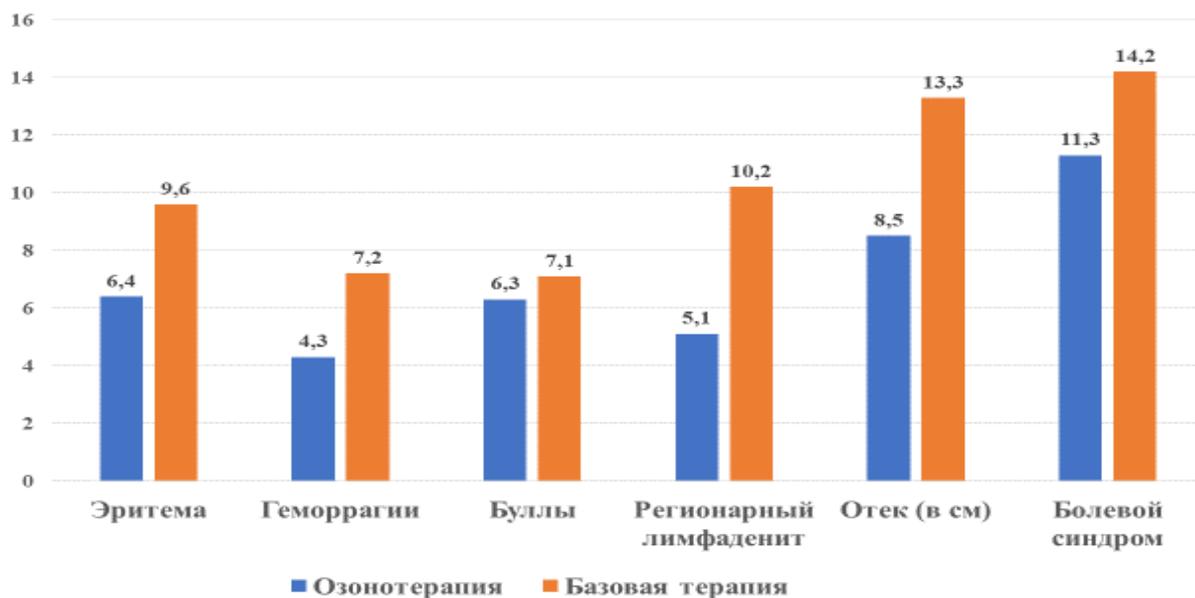


Рисунок 4 - Сроки сохранения местных проявлений рожи при местной озонотерапии

По данным ЛДФ, у больных до начала лечения озоном в области очага регистрировалось повышение значений показателя микроциркуляции М до $4,98 \pm 0,31$ (в основной группе) и до $4,76 \pm 0,37$ (в группе сравнения); снижение показателя Kv до $11,12 \pm 0,82\%$ и $9,84 \pm 0,70\%$, соотв., что свидетельствует о нарушении кровотока в очаге. Эти изменения отразились на величине ключевого показателя микрогемодинамики – индексе эффективности микроциркуляции ИЭМ, который был ниже в основной группе ($0,73 \pm 0,05$) и в группе сравнения ($0,71 \pm 0,06$), чем на симметричном участке здоровой конечности ($2,66 \pm 0,7$, $p < 0,05$) (Таблица 28).

Таблица 28 - Показатели микроциркуляции (ЛДФ) у больных розеей при местной озонотерапии [113]

Показатель	Контроль n=20	До местной озонотерапии n=35	После местной озонотерапии n=35	До базовой терапии n=38	После базовой терапии n=38
М (перф ед)	$1,98 \pm 0,9$	$4,98 \pm 0,3^*$	$2,54 \pm 0,2^+$	$4,76 \pm 0,37^*$	$4,16 \pm 0,26^{* \#}$
Kv %	$14,2 \pm 1,4$	$11,1 \pm 0,65$	$23,1 \pm 1,54^{*+}$	$9,84 \pm 0,7^*$	$16,2 \pm 1,1^+$
ИЭМ (усл ед)	$2,0 \pm 0,8$	$0,7 \pm 0,06$	$1,9 \pm 0,14^+$	$0,7 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,05^{\#}$

Примечание: * — достоверность различий в сравнении с контролем;

— достоверность различий между группами;

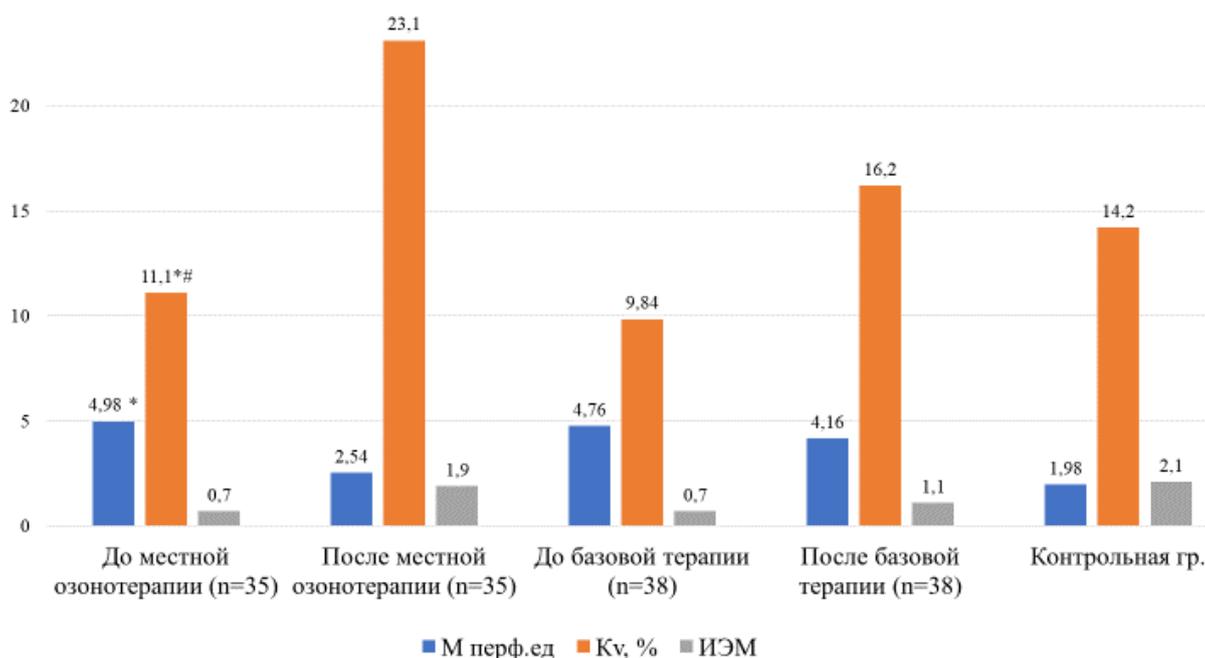
+ — достоверность различий до и после лечения в соответствующей группе ($p \leq 0,05$)

Значительное улучшение показателей ЛДФ перед выпиской на 10 – 12-й день пребывания в стационаре происходило у 68,2% больных основной группы, в то время как в группе сравнения улучшение наблюдалось лишь в 39,6% случаев.

У больных основной группы к концу курса лечения наблюдалось снижение показателя М до $2,54 \pm 0,23$, что отличалось от результатов, полученных в группе сравнения ($4,16 \pm 0,26$), $p \leq 0,05$, также повышение ИЭМ в основной группе до $1,89 \pm 0,14$, свидетельствующее об улучшении микроциркуляции.

У больных группы сравнения показатели ЛДФ также свидетельствовали о положительной динамике, однако изменения в динамике не отличались достоверностью.

В контрольной группе здоровых лиц показатели М, Kv, ИЭМ не отличались от соответствующих показателей у больных обеих групп, полученных на здоровой конечности у больных рожей. (Рисунок 5).



Примечание: * – достоверность различий в сравнении с контролем;

– достоверность различий между группами;

+ – достоверность различий до и после лечения в соответствующей группе ($p \leq 0,05$)

Рисунок 5 - Показатели микроциркуляции (ЛДФ) у больных рожей при местной озонотерапии

При термографическом исследовании у больных обеих групп в остром периоде заболевания определялась зона патологической гипертермии в области видимого очага.

В главе 7 показано, что при обследовании пациентов методом термографии характерная зона гипертермии значительно превышает визуальные границы очага.

В данном исследовании температура кожи в центральной зоне очага поражения в основной группе составляла $33,8 \pm 0,8^\circ\text{C}$, в группе сравнения – $33,2 \pm 0,6^\circ\text{C}$. При сравнении температура кожи в зоне гипертермии была выше температуры симметричного участка здоровой конечности на $2,1 \pm 0,3^\circ\text{C}$ (в основной группе) и на $1,98 \pm 0,4^\circ\text{C}$ (в группе сравнения).

На первичных термограммах у 30 (41%) пациентов из обследованных 73 человека имели место проявления регионарного лимфаденита с лимфангитом: зона гипертермии в паховой области на стороне пораженной конечности (лимфаденит) с характерной полосой гипертермии, отходящей от вовлеченного в воспалительный процесс пахового лимфатического узла. В то же время, при визуальном обследовании проявления лимфангита отмечались лишь у 12 (16%) больных.

На термограммах, полученных в динамике после окончания курса лечения, у больных основной группы наблюдалось уменьшение зоны гипертермии со снижением температуры в этой зоне в среднем на $1,6 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (до $31,5 \pm 0,6^\circ\text{C}$) по сравнению с данными первичной термограммы – $33,8 \pm 0,8^\circ\text{C}$).

В группе сравнения снижение температуры в очаге поражения в динамике происходило в среднем на $0,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$, однако, достоверной разницы полученных данных не наблюдалось.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования включение местной озонотерапии в комплекс лечебных мероприятий у больных различными формами рожи способствовало ускорению репаративных процессов в местном воспалительном очаге, что клинически проявлялось в достоверном уменьшении длительности наличия эритемы, геморрагий, регионарного лимфаденита, выраженности отека по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию.

Полученный клинический эффект мы связываем с усилением микроциркуляции в местном воспалительном очаге, что подтверждалось данными ЛДФ: снижением изначально повышенного вследствие воспалительного процесса показателя микроциркуляции М, достоверным увеличением в динамике ИЭМ у больных, получавших процедуры местной озонотерапии.

Данные, полученные при термографическом обследовании больных различными формами рожи, позволяют рассматривать термографию как интегральный метод, оценивающий выраженность местного воспалительного процесса в динамике заболевания, что позволяет рекомендовать данный метод для обследования и контроля эффективности проводимой терапии больных рожей. В результате установлен достоверный противовоспалительный эффект местной озонотерапии.

При сравнении эффектов разных видов терапии на показатели микрогемодинамики в области местного очага рожы было установлено, что изначально повышенный показатель М снижался в равной степени в группах магнитотерапии и озонотерапии и несколько в меньшей степени – в группе фототерапии, приближаясь к норме и контролю.

В то же время этот показатель М в группе базовой терапии снижался незначительно и вдвое превышал показатель М в контроле. Исходно сниженный показатель Кv в группах магнитотерапии, фототерапии и озонотерапии значительно возрастал и становился даже выше групп нормы и контроля.

Показатель ИЭМ, сниженный в разгар заболевания, после терапии возрастал до нормального уровня, причем одинаково в группах магнито-, фото- и озонотерапии, а при базовой терапии оставался практически на том же уровне, что и до начала базовой терапии (Рисунок 6).

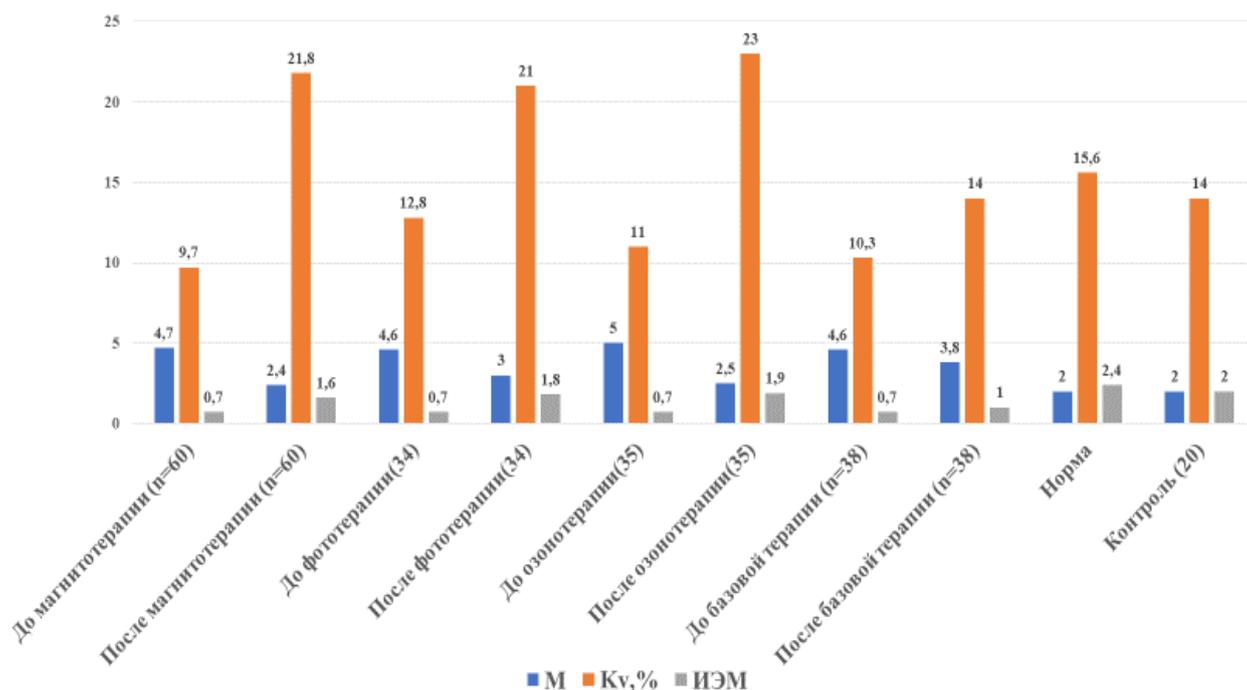


Рисунок 6 - Сравнение показателей микрогемодинамики в очаге рожы при разной терапии

Полученные данные при сравнении разных методов терапии, таким образом, свидетельствуют о практически равном благоприятном эффекте на микрогемодинамические показатели в очаге рожы при отсутствии эффекта после проведения только базовой терапии.

Как отмечено выше, общая магнитотерапия способствовала более быстрому и более значительному уменьшению отека пораженной конечности, уменьшению болевого синдрома, астено-вегетативных расстройств, улучшала трофику тканей, ускоряла репарацию очага, усилению микроциркуляции, местная озонотерапия сокращала сроки эритемы, геморрагий,

отека и регионального лимфаденита, а фототерапия- оказывала незначительное влияние на отечность и боль, но ускоряла исчезновение эритемы, геморрагий и регионального лимфаденита, репарацию эрозий и булл.

ГЛАВА 9. ОЦЕНКА Т-КЛЕТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ И ЕЁ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Оценку функциональной активности Т-лимфоцитов на парциальные антигены *S.pyogenes* (комплекс поверхностных белков, полисахарид и L-антиген) (Подробное описание – в главе 3 - Материалы и методы) осуществляли в миграционном тесте у 95 больных рожей в возрасте 20 – 65 лет (55 женщин и 40 мужчин) средне-тяжелого течения заболевания, среди них 34 больных имели первичную рожу конечностей, 23 – лица, 39 – рецидивирующую рожу конечностей. Диагноз устанавливался на основании комплекса клинико-эпидемиологических данных [34, 52]. Все больные получали базисную антибактериальную терапию (пенициллин, цефазолин, линкомицин и др.). Материалы, изложенные в данной главе, были получены в совместных исследованиях с к.м.н. Юдиной Ю.В. и соавт [15].

Из общего числа обследованных больных у 30 человек (16 - первичная рожа и 14 рецидивирующая рожа) была проведена лазеротерапия с использованием аппарата «Узор» в соответствии с инструкцией и методическим пособием для врачей [51, 64, 88, 89]. Остальные больные получили традиционную физиотерапию (УФО на область местного очага и УВЧ на область региональных лимфатических узлов).

У больных рожей при первом обследовании после поступления в стационар (на первой неделе от начала заболевания - в разгар заболевания) показатели миграции лейкоцитов (М) у разных больных были ускоренными ($\geq 20\%$ в сравнении с контролем), заторможенными ($\leq 20\%$) или в фазе, близкой к нулевым значениям ($\pm 20\%$).

Оценку миграции мы проводили как по максимальным показателям индекса миграции на какую-либо из концентраций использованных антигенов (ИМм), так и по средним арифметическим показателям индексов миграции на все использованные концентрации антигена (ИМс) с последующим расчетом средних показателей в группе больных. Выраженность реакций ускорения или торможения миграции (в виде отклонений на $\pm 20\%$ по сравнению с контролем) была изучена при стимуляции *in vitro* полисахаридом (П), поверхностными белками (Б) и антигеном L-форм стрептококка группы А (Таблица 29).

Как видно из таблицы, наиболее выраженная динамика миграции отмечается при учете ИМм в сравнении с ИМс, Относительная монотонность среднего уровня ИМс, видимо, связана со значительными индивидуальными колебаниями данного показателя у больных. Поэтому дальнейший анализ проводили с учетом ИМм.

Миграция на П у всех больных первичной рожей в разгар заболевания (1 неделя болезни) находилась в фазе ускорения независимо от локализации очага. После лазеротерапии средний ИМм у больных первичной рожей достоверно снизился, а у больных без лазеротерапии

он не изменился. При рецидивирующей роже конечностей средний уровень ИМм на П находился также в фазе ускорения, а затем достоверно снижался независимо от терапии.

Таблица 29 - Выраженность миграции лейкоцитов периферической крови на парциальные антигены стрептококка гр. А у больных рожей [15]

	Лазеротерапия:	ИМм (%)		ИМс.(%)	
		1 нед.	2 нед.	1 нед.	2 нед.
Полисахарид стрептококка гр.А		Рожа конечностей первичная			
	-	24,6	20	3,9	-2
	+		-8,9*		-8,8
		Рожа лица, первичная:			
	-	23	25,7	3,7	4,7
	+		-27,5 *#		-20,5
		Рожа конечностей рецидивир.			
	-	29	-0,6*-	1,9	-7
+	1,5*		-7		
Поверхностные белки стрептококка гр.А		Рожа конечностей первичная			
	-	26,6	2,7*	5	-3
	+		-11*		-17
		Рожа лица первичная			
	-	-3	11	-14	-6
	+		-30*		-24
		Рожа конечностей рецидивир.			
	-	-2	1,3	-16,5	-11
+	-16		-25,5		
L-антиген стрептококка гр.А		Рожа конечностей первичная			
	-	25	-8*	-7	-12
	+		-13*		-18
		Рожа лица первичная			
	-	-10	-8	-12,5	-10,5
	+		-32		-23
		Рожа конечностей Рецидивир.			
	-	15,2	-20*	-7,5	-20
+	-22*		-21		

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с 1 нед. ($p \leq 0,05$);
- в сравнении с больными без лазера ($p \leq 0,05$)

При стимуляции Б у больных первичной рожей конечностей в разгар заболевания миграция находилась в фазе ускорения, а через неделю достоверно снижалась независимо от лечения. При первичной роже лица миграция на белки исходно была в пределах нормы, на фоне лазеротерапии она достоверно снизилась до фазы торможения, а без лазеротерапии осталась на нормальном уровне. При рецидивирующей роже конечностей уровень ИМм на Б на первой

неделе болезни не выходил за пределы нормальных колебаний, при лазеротерапии он имел тенденцию к снижению ($p \geq 0,05$), а у не леченных лазером больных остался без изменений.

В целом, при стимуляции лейкоцитов периферической крови П и Б стрептококка группы А *in vitro* мы выявили быстрый переход миграции в фазу торможения при лазеротерапии у больных первичной рожей лица и конечностей, в отличие от больных без лазеротерапии, что свидетельствовало об ослаблении иммуносупрессии и формировании иммунного ответа к данным антигенам в динамике заболевания.

В противоположность этому, мы не выявили заметного влияния лазеротерапии на показатели миграции в ответ на примененные *in vitro* антигены у больных рецидивирующей рожей конечностей.

Полученные данные об отсутствии торможения миграции на белки у больных рецидивирующей рожей конечностей в период ранней реконвалесценции могут свидетельствовать об отсутствии иммунного ответа на белки вследствие выраженных нарушений в системе кооперации иммунокомпетентных клеток и макрофагов, что может служить основой для возникновения рецидивов рожи.

Показатели миграции на L-антиген были неоднозначны. При первичной и рецидивирующей роже конечностей отмечено достоверное снижение индексов миграции в динамике заболевания, но мы не выявили разницы в зависимости от терапии. При первичной роже лица отмечено торможение миграции (в виде отрицательных значений ИМм) после лазеротерапии, но достоверной разницы с миграцией без лазеротерапии также не найдено. В то же время, реакции лейкоцитов на L-антиген в виде ускорения миграции в разгар заболевания могут свидетельствовать о присутствии L-форм стрептококка в организме уже при первичной роже конечностей. При стимуляции L-антигеном стрептококка у больных первичной рожей конечностей в разгар заболевания миграция находилась в фазе ускорения, а через неделю достоверно снижалась до фазы торможения у всех больных. При первичной роже лица и при рецидивирующей роже конечностей миграция на L-антиген на 1 неделе заболевания была в пределах нормы, а затем достоверно снижалась до фазы торможения при рецидивирующей роже конечностей (независимо от терапии) ($p \leq 0,05$) и на фоне лазеротерапии при первичной роже лица ($p \geq 0,05$).

Мы проследили динамику показателей миграции (по результатам повторного анализа) в зависимости от их исходных показателей на полисахарид и поверхностные белки (Таблицы 30 и 31).

Таблица 30 - Частота реакций ускорения и торможения миграции на полисахарид стрептококка группы А у больных рожей в динамике заболевания и на фоне лазеротерапии [15]

Группы больных рожей		Исходная фаза миграции в разгар заболевания	Полисахарид <i>S.pyogenes</i>		
			Изменения миграции в динамике (%):		
			Ускорение ($\geq 20\%$)	Норма ($\pm 19\%$)	Торможение ($\leq 20\%$)
Первичная	Без лазера	ускорение	62 *	9,5 *	28,5
		торможение	43	14	43
	Лазеротерапия	ускорение	11	56	33
		торможение	25	12,5	62,5
Рецидивир.	Без лазера	ускорение	33	8	59
		торможение	64	-	36
	Лазеротерапия	ускорение	25	12,5	62,5
		торможение	43	-	57

Примечание: * - достоверность различий (χ^2) в сравнении с соответствующей фазой миграции при лазеротерапии ($p \leq 0,05$)

У больных первичной рожей с ускорением миграции в разгар заболевания при стимуляции *in vitro* полисахаридом на фоне лазеротерапии происходило снижение ИМ до нормы у 56% больных, а торможение миграции - у 33% и лишь у 11% больных миграция оставалась ускоренной. В то же время, при традиционной физиотерапии (без лазеротерапии) миграция оставалась ускоренной у достоверно большего числа больных (62%), чем при лазеротерапии ($p \leq 0,05$), у 28,5% больных миграция переходила в торможение, что было сравнимо с показателями при лазеротерапии, и лишь у 9,5% больных снижалась до нормы, что было достоверно ниже, чем при лазеротерапии ($p \leq 0,05$).

У больных первичной рожей с торможением миграции в разгар заболевания при стимуляции полисахаридом на фоне лазеротерапии миграция оставалась в фазе торможения у большего числа больных (62,5%), у 25% переходила в фазу ускорения, а у 12,5% поднималась до нормы. В отсутствие лазеротерапии наблюдались похожие тенденции.

У больных рецидивирующей рожей с ускорением миграции в разгар заболевания при стимуляции *in vitro* полисахаридом на фоне лазеротерапии ускорение сохранилось у четверти больных, а у большего их числа перешло в торможение. У больных без лазеротерапии с исходным ускорением миграции в динамике заболевания у трети больных оно сохранилось, а у остальных наблюдалось торможение миграции или нормальные показатели.

При стимуляции поверхностными белками у большего числа больных первичной рожей ускорение миграции в разгар заболевания на фоне лазеротерапии снижалось до нормы или

переходило в торможение (86%), а при отсутствии лазеротерапии большее число больных сохраняло ускорение миграции (41%) (Таблица 31). Исходные реакции торможения в половине случаев на фоне лазеротерапии переходили в ускорение, а без лазеротерапии в 2 раза реже.

Таблица 31 - Частота реакций ускорения и торможения миграции на поверхностные белки стрептококка группы А у больных рожей в динамике заболевания и на фоне лазеротерапии, показатели миграции [15]

Группы больных рожей		Исходная фаза миграции в разгар заболевания	Поверхностные белки <i>S.pyogenes</i>		
			Изменения миграции в динамике (%):		
			Ускорение ($\geq 20\%$)	Норма ($\pm 19\%$)	Торможение ($\leq 20\%$)
Первичная	без лазера	ускорение	41	18	41
		торможение	28	8	64
	лазеротерапия	ускорение	14	43	43
		торможение	50	-	50
Рецидивир.	без лазера	ускорение	37,5	-	62,5
		торможение	53	7	40
	лазеротерапия	ускорение	50	-	50
		торможение	31	8	61

У больных рецидивирующей рожей при стимуляции *in vitro* белками стрептококка без лазеротерапии динамика исходных реакций ускорения была идентична таковой на фоне лазеротерапии, а исходные реакции торможения чаще оставались в фазе торможения. При лазеротерапии большее число исходных реакций ускорения оставалось в этой фазе, и большее число реакций торможения переходило в фазу ускорения.

Таким образом, изучение динамики частоты реакций ускорения и торможения миграционной активности лейкоцитов на полисахарид и поверхностные белки стрептококка группы А у больных рожей с различными исходными показателями миграции показало достоверное положительное влияние лазеротерапии на иммунный ответ преимущественно к полисахариду А стрептококка при первичной роже (в виде снижения показателей миграции до нормы или до торможения почти у 90% больных).

Установление показателей миграции лейкоцитов на фоне лазеротерапии у больных разных форм первичной и рецидивирующей рожи (эритематозно-геморрагических и буллезно-геморрагических) проведено в сравнении с больными идентичными формами рожи без лазеротерапии (Таблица 32).

Таблица 32 - Миграционная активность лейкоцитов периферической крови на парциальные антигены стрептококка группы А при различных формах первичной и рецидивирующей рожи [15]

Диагноз		Средние индексы миграции (ИМ, %%) по максимальным показателям				
		Период	Полисахарид		Поверхностные белки	
			лазер	без лазера	лазер	без лазера
Первичная	эритем.- геморраг.	1 нед		41		39
		2 нед	-9 *	34	-5	8
	буллезно- геморраг.	1 нед		-3		-7
		2 нед	8	15	-7	2
Рецидивирующая	эритем.- геморраг.	1 нед		21		-9,5
		2 нед	-26 *	1	-39 #	8,8
	буллезно- геморраг.	1 нед		43		10
		2 нед	-3,7	15	-13	0,4

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с 1 неделей ($p \leq 0,05$);
- в сравнении с больными без лазера на 2 неделе ($p \leq 0,05$)

В разгар заболевания (1 неделя болезни) у больных эритематозно-геморрагической формой первичной рожи выявлено ускорение миграции на полисахарид и белки.

После лечения лазером ИМм на полисахарид достоверно снизился, а у больных, не получивших лазеротерапию, он остался в фазе ускорения. ИМм на белки значительно снизился независимо от вида терапии (однако, в большей степени у больных, получивших лазеротерапию).

При буллезно-геморрагической форме первичной рожи уровни миграции в ответ на стимуляцию полисахаридом и белками находились в пределах нормальных колебаний на 1 неделе заболевания.

На второй неделе болезни ИМм имели тенденцию к повышению вне зависимости от вида терапии, но не выходили за рамки нормальных колебаний.

При эритематозно-геморрагической форме рецидивирующей рожи отмечено достоверное снижение ИМм на полисахарид после лечения лазером от показателей ускорения до торможения, тогда как у больных, не получивших лазеротерапию, ИМм не достиг фазы торможения, а лишь снизился до уровня нормальных показателей. ИМм на белки, исходно

находившийся в пределах нормальных колебаний, у больных после лазеротерапии достоверно снизился до торможения, а у больных без лазеротерапии даже повысился.

При буллезно-геморрагической форме рецидивирующей рожи динамика миграции в ответ на стимуляцию полисахаридом и белками уровни $Им_x$ отличались незначительно.

Таким образом, отмечен положительный иммуномодулирующий эффект терапии низкоинтенсивным лазерным излучением у больных с эритематозно-геморрагическими формами рожи и отсутствие эффекта при буллезно-геморрагических формах заболевания при оценке показателей миграции в ответ на стимуляцию *in vitro* полисахарид и поверхностные белки *S. pyogenes*.

В результате проведенных исследований было установлено, что лазеротерапия у больных рожей оказывала заметный иммуномодулирующий эффект. Так, в реакции клеток крови на полисахарид и поверхностные белки происходило достоверное снижение средних уровней ИМ, свидетельствующее об ослаблении иммуносупрессии и формировании иммунного ответа у части больных.

В то же время, лазеротерапия не оказывала влияния на показатели миграции при стимуляции L-антигеном *S. pyogenes*.

Отмечен положительный иммуномодулирующий эффект терапии низкоинтенсивным лазерным излучением у больных с эритематозно-геморрагической формой рожи. Это проявлялось в меньшей длительности эритемы, отека, геморрагий, регионарного лимфаденита при эритематозно-геморрагической роже. Однако, при буллезно-геморрагической форме заболевания эффект лазеротерапии отсутствовал.

Лучший эффект лазеротерапии в коррекции иммуносупрессии на специфические поверхностные белки *S. pyogenes* выявлен у больных первичной рожей лица.

При первичной роже конечностей иммуномодулирующий эффект лазера различался в зависимости от примененного для стимуляции антигена.

При рецидивирующей роже конечностей не выявлено существенной разницы в показателях миграции в зависимости от методов лечения, хотя и здесь отмечалась тенденция к снижению показателей миграции при лазеротерапии.

Эффект лазеротерапии различался в зависимости от того, в какой фазе находились показатели миграции. Положительный терапевтический эффект лазеротерапии (значительное сокращение сроков сохранения местных симптомов рожи) наблюдался в большей степени у больных рожей с тенденцией миграции от ускорения к торможению. Как правило, это были больные первичной рожей. Как известно, тенденция от ускорения миграции к торможению в ходе заболевания является маркером развития благоприятной, умеренно выраженной ГЗТ. У

больных первичной рожей в фазе торможения лазеротерапия не изменяла ситуации, и торможение сохранялось у всех больных.

Сопоставимые с нашими данные о благоприятном клиническом эффекте лазеротерапии в виде достоверного сокращения длительности местных воспалительных симптомов в сравнении с традиционной физиотерапией получены и другими авторами [1, 41, 71, 180, 182].

Метод СТКМ, позволяющий оценивать миграцию лейкоцитов на поверхностные специфические антигены стрептококка, может быть использован в качестве метода более точного отбора целевого контингента больных рожей (с ускорением миграции в разгар заболевания, свидетельствующим об активации антигенреактивных Т-клеток и макрофагов), у которых можно предполагать более выраженный терапевтический эффект лазеротерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кожные инфекции, часто называемые инфекциями кожи и мягких тканей (SSTI), возникают, когда защитные механизмы кожи не работают, особенно после травмы, воспаления, мацерации, плохой перфузии крови и других факторов, которые нарушают роговой слой. Любое нарушение кожи и ее структуры является точкой входа для множества экзогенных и эндогенных микробных организмов, которые могут вызывать различные инфекции. Типичные первичные кожные инфекции кожи включают целлюлит, рожа, эктиму, импетиго, фолликулит, фурункулез и обычно вызываются узким спектром гноеродных бактерий (*Staphylococcus aureus* и/или *Streptococcus pyogenes* [379]).

В зарубежной литературе целлюлит и рожа часто рассматриваются вместе, как единая проблема. Целлюлит – это острая бактериальная инфекция дермы и связанной с ней подкожной ткани с покраснением, болью и лимфангитом, при этом в 60% случаев поражается нижняя конечность [348], а до 40% больных целлюлитом имеют системные заболевания. При этом рожа рассматривается как форма целлюлита, проявляющаяся более выраженным поверхностным воспалением [348], обычно поражающим нижние конечности и лицо, однако, и другие области могут быть поражены – туловище, пальцы рук и ног [385].

Высокая заболеваемость с тенденцией к росту отмечается в Европе и США [217, 342; 348; 378, 483]. Так, в европейских странах рожа и целлюлит встречаются с частотой 200 на 100 тыс населения в год [203].

В отечественной литературе рожа рассматривается как отдельная нозология и определяется как широко распространенное антропонозное инфекционное заболевание, протекающее в острой (первичной) и хронической (рецидивирующей) формах. В разных регионах России заболеваемость рожей составляет 7–15 случаев и выше на 10 тыс. населения, в Москве - $5,45 \pm 3,96$ случаев на 10 тыс., а расчетное число больных рожей в Москве — более 8000 ежегодно [48, 65, 123].

Общепризнанным возбудителем рожи является β -гемолитический стрептококк группы А *S.pyogenes* [65, 130, 154].

В возникновении рожи большое значение имеет высокая аллергизация организма к стрептококку и его токсинам, формирование гиперчувствительности замедленного типа с развитием серозного или серозно-геморрагического воспаления, снижение уровня факторов естественной резистентности, снижение местного иммунитета из-за фоновых заболеваний (микозы стоп, экзема, трофические язвы и др.) , нарушения микроциркуляции и капиллярного лимфотока [44, 137, 158, 172, 179, 205].

Рожа — это кожная инфекция, поражающая слой дермы кожи, но она также может распространяться на поверхностные лимфатические сосуды кожи. Она характеризуется хорошо разграниченной, приподнятой областью эритемы.

Диагноз рожи может совпадать с целлюлитом, и часто невозможно поставить точный диагноз. Целлюлит имеет нечеткие границы и развивается медленнее, в то время как рожа имеет более четкие границы и более быстрое развитие. Рожа может быть серьезным заболеванием, но редко смертельным, обладает быстрой и благоприятной реакцией на антибиотики. Чаще встречаются местные осложнения [378].

Факторы риска развития целлюлита и рожи хорошо изучены. Показано, что отек ног [248, 269, 382, 432], венозная недостаточность [90, 142, 269, 321, 406], сафенэктомия [216], ожирение [269, 407, 432], целлюлит в анамнезе [216, 432], дерматит стопы [406, 432], наличие кожного заболевания, служащего входными воротами для патогенных бактерий [138, 214, 269, 432] и даже выделение β -гемолитический стрептококк или *S. aureus* из межпальцевых промежутков ног [214, 386] являются факторами риска как начального эпизода, так и рецидивов рожи.

Исследования показали, что лимфедема очень важна как фактор риска для начального эпизода и для рецидива рожи. Обнаружено [269], что лимфедема была основным фактором риска, затем следовал идентифицируемый портал входа, при этом другие потенциальные факторы риска, включая отек ног, венозную недостаточность и ожирение, оказывали гораздо более слабое воздействие.

Диагностика целлюлита и рожи является сложной задачей: в 31% случаев пациенты с подозрением на целлюлит нижних конечностей в отделении неотложной помощи впоследствии получают диагноз, отличный от целлюлита [482].

Обычные биохимические и гематологические анализы крови и посевы крови неспецифичны для целлюлита [431]. Это приводит к предотвращению госпитализации и назначению ненужных антибиотиков [260].

До настоящего времени нет согласованных диагностических критериев целлюлита [404, 493]. Окончательные диагностические критерии могут потенциально улучшить клиническую помощь, а также повысить достоверность клинических исследований целлюлита [395].

При распространенных формах SSTI (инфекции кожи и мягких тканей) сейчас наиболее часто у взрослых обнаруживаются стрептококки и золотистый стафилококк [385].

В обычной амбулаторной практике посевы не показаны при неосложненных инфекциях (целлюлит, подкожные абсцессы). Необходимость посевов при лечении госпитализированного пациента подвергается сомнению ввиду низкой чувствительности посевов крови.

Отмечается, что посевы могут быть показаны пациентам, которым требуется оперативное вмешательство и дренирование из-за риска поражения подлежащих тканей (целлюлит и рожа может привести к местному некрозу и образованию абсцесса), а также в случаях неэффективности лечения [451].

Диагностика рожи в настоящее время осуществляется преимущественно по клинико-эпидемиологическим данным ввиду низкой высеваемости *S.pyogenes* из крови (5%) [130]. Поэтому бактериологическое исследование для диагностики рожи в большинстве случаев не рекомендуется и не проводится [3, 54].

К началу наших исследований имелись единичные работы по изучению микробной флоры при целлюлитах и роже, в которых излагались рекомендации по диагностике и назначению антибактериальных препаратов для их лечения [208, 293, 422], при этом признавались трудности клинических различий рожи и целлюлита [40, 52, 44, 438].

В то время как рожа вызывается почти исключительно стрептококками и может быть успешно вылечена пенициллином, высказывается мнение, что эффективная антибактериальная терапия, направленная на *Staphylococcus aureus*, должна быть эмпирически предусмотрена для абсцессов и флегмон; кроме того, другие патогены, такие как грамотрицательные и анаэробные бактерии, могут быть обнаружены у пациентов с соответствующими заболеваниями и определенными факторами риска. С учетом растущей распространенности внебольничных, устойчивых к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA), может возникнуть необходимость учитывать и эти патогены [307].

Исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют, что все чаще у больных рожей обнаруживаются в тканях очага и в крови другие патогены (стрептококки серогрупп С, G, стафилококки и др.) [263, 272, 380, 419], значимость которых при более тяжелом течении рожи, в увеличении числа геморрагических форм, замедлении репарации тканей и хронизации заболевания окончательно не ясна.

Важность изучения микроорганизмов, участвующих в патогенезе рожи, особенно их сочетаний, определяется также ростом числа устойчивых штаммов и необходимостью соответствующей коррекции терапии.

Для их выявления сейчас существуют усовершенствованные методы (бактериологические, серологические, модификации ПЦР и др.), ценность которых при роже изучена недостаточно, но их применение может способствовать дальнейшему изучению патогенеза и иммунитета при роже, оптимизации терапии и реабилитации реконвалесцентов, а также, возможно, к оценке рожи как полимикробной инфекции при сохранении ведущей триггерной роли *S.pyogenes*.

Таким образом, актуальность изучения различных аспектов рожи обусловлена её широким распространением, выраженной склонностью заболевания к рецидивированию, значительным увеличением числа геморрагических форм, отличающихся длительным и тяжелым течением, частым возникновением осложнений и сохранением остаточных явлений, усугублением нарушений лимфообращения [44, 65, 205, 411].

Многие стороны иммунопатогенеза рожи изучены недостаточно, что не позволяет предотвращать рецидивы и остаточные явления, в основном стойкий лимфостаз (лимфедема и фибредема), приводящие к инвалидизации.

Необходимость ранней диагностики рожи для своевременного проведения терапии [6, 127, 136, 138] обусловлена особенностями эпидемиологии и клиники этого заболевания, изменяющимися во времени: нарастание числа тяжелых форм и осложнений, быстрое развитие и нарастание интоксикационного синдрома, вплоть до развития инфекционно-токсического шока, увеличение тяжелых геморрагических форм рожи с тенденцией к медленной репарации очага, сохранение склонности к рецидивам и возникающие в связи с этим трудности в дифференциальной диагностике рожи [39, 44, 48, 52, 55, 61, 127, 128, 438].

В дополнение к этому существует вероятность декомпенсации коморбидной патологии при возникновении повторной рожи, что в сочетании с высоким риском разнообразных осложнений требует междисциплинарного подхода в лечении [55] и особого внимания к пожилым пациентам, у которых отмечается наибольшая летальность при роже [39, 48, 128, 146].

При заболевании рожей ухудшаются предсуществующие хронические состояния (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая лимфовенозная недостаточность нижних конечностей, микозы, постмастэктомические дерматозы, синуситы и другие заболевания [53, 54, 142, 167, 170, 190]. Все вышесказанное диктует необходимость дальнейшего совершенствования диагностических, терапевтических и профилактических мероприятий при роже [6, 136, 138].

Значимость проблемы определяется также формированием хронической лимфовенозной недостаточности, приводящей к инвалидизации больных, в том числе работоспособного возраста и исходами рожи [142, 165, 183].

Лимфедема — установленный фактор риска рожи и частое её осложнение [203, 328, 319, 239]. Больные рожей часто имеют в анамнезе лимфедему (12,3%). Создается порочный круг, в котором лимфедема является одновременно осложнением рожи и важным фактором риска рецидива [239].

Показано, что пациенты с лимфедемой и ожирением являются группами высокого риска развития рецидива рожи и, таким образом, должны рассматриваться в качестве кандидатов для профилактики антибиотиками и других методов профилактики. Интересно, что незначительная местная травма, непосредственно предшествующая кожной инфекции, сама по себе не повышает риск рецидива рожи [438].

Streptococcus pyogenes (группы А) является одной из наиболее важных бактериальных причин инфекций кожи и мягких тканей (SSTI) во всем мире, и считается доказанным возбудителем рожи. Ни один другой патоген не вызывает столько разнообразных клинических проявлений, как *S. pyogenes*. В частности, этот организм вызывает инфекции в поверхностном кератиновом слое (импетиго), поверхностном эпидермисе (рожистое воспаление), подкожной клетчатке (целлюлит), фасции (некротический фасциит) или мышцах (миозит и мионекроз) [350, 450]. В целом, стрептококки группы А (Group A streptococci - GAS) вызывают широкий спектр заболеваний взрослых и детей и ответственны за 9000-12000 смертей в год в США [391].

На основании проведенных нами наблюдений за клиническим течением рожи на протяжении 2009-2018 гг. у госпитализированных больных было установлено, что основные тенденции клинического течения рожи сохраняются, однако, выявляются и некоторые отличия.

Из сохраняющихся особенностей — преобладание среди госпитализированных больных лиц работоспособного возраста, относительно ранние сроки госпитализации больных (в среднем - $3,7 \pm 0,16$ сут.), наиболее частая локализация очага – нижние конечности, в среднем наиболее частые геморрагические формы рожи, при которых сроки репарации очага превышают таковые при других формах рожи, большее число осложнений при буллезно-геморрагических формах рожи, в результате проведенного лечения полное выздоровление наступает у 57,6% больных, улучшение – у 34,9%.

В то же время, в сравнении с клиническим течением рожи, отмечавшимся до 2008 г. [52], за период 2009-2018 гг. среди наблюдавшихся нами больных отмечено снижение геморрагических форм рожи – до 42,4% (эритематозно-геморрагических и буллезно-геморрагических форм) и относительное увеличение эритематозных форм; снизилось количество хронически-рецидивирующих форм рожи; увеличилось количество осложнений (почти двукратно).

Учитывая клинико-эпидемиологические тенденции при роже в настоящее время (Глава 3), мы сосредоточили наше внимание на выявлении микроорганизмов у больных рожей, в первую очередь – в области тканей местного очага воспаления, а также в крови больных. Для этого использовали традиционное бактериологическое исследование (с небольшими усовершенствованиями) и выявление специфических ДНК микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Проведенное нами бактериологическое исследование с использованием широкого спектра тест-систем и современных методик выявило у обследованных больных рожей [154, 156] присутствие разнообразного состава микроорганизмов и их различное распределение в биосредах организма, включая ткани воспалительного очага и кровь, и установить важность для клиники их присутствия в области очага, в первую очередь разных видов стафилококков, а также влияние на выраженность общей интоксикации и воспалительного процесса по клинико-лабораторным показателям в случае присутствия в очаге культивируемых *S.aureus* [156]. Всего высеив микроорганизмов в трех биопробах от больного (кровь, мазок из очага и пунктат булл) подтвержден у 70% больных рожей (30,5% положительных проб), с преобладанием стафилококков в 82,5% из числа выявленных возбудителей.

При буллезно-геморрагической форме рожи у большинства больных выявлены культуры стафилококков: *S. aureus* - в 22,7% проб, *S. epidermidis* - в 22,7% проб, *S. saprophyticus* – в 11,4% проб. Культуры *Str.pyogenes* были выделены лишь в 2-х случаях (4,6%), *Str.dysgalacticeae equisimilis* – также в 2-х случаях, а также культуры *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* (по одному случаю). При эритематозных формах рожи посев крови и пунктата булл был отрицательным, а при исследовании смывов из очага выделено 6 культур (3 - *S.aureus*, 2 - *S.epidermidis*, 1 - *S.saprophyticus* [156].

Следует сказать, что *Streptococcus agalactiae* — это вид стрептококков, принадлежащих к группе В по Лансфилд, часто колонизирует нижние отделы желудочно-кишечного тракта и женских мочеполовых путей [460].

Недавние данные свидетельствуют о том, что *S. disgalactiae* (гр G) является наиболее частой причиной рожистого воспаления, особенно нижних конечностей. Более того, *S. disgalactiae* склонны вызывать рецидивы рожи и целлюлита [219, 231, 261, 338, 467].

Наибольшая информативность бактериологического исследования, как и можно было предположить, отмечалась при одновременном исследовании смывов с поверхности в области очага и пунктатов булл, а дополнительное исследование крови не увеличивает частоты выявления микроорганизмов у больных рожей.

При высеиве с поверхности очага *S. aureus* у больных в сравнении с больными без *S.aureus* в очаге наблюдается более высокая лихорадочная реакция, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, высокая СОЭ, а также повышение ЛИИ, щелочной фосфатазы и мочевины крови, снижение количества лимфоцитов, присутствие большего числа эритроцитов в моче.

Присутствие резидентных стафилококков кожи *S.epidermidis* и/или *S.saprophyticus* сопровождалось наименьшим числом гнойных осложнений (18%), вероятно, вследствие

проявления ими антагонистических свойств в отношении золотистого стафилококка [242], а их отсутствие на поверхности кожи очага резко увеличивало число гнойных осложнений (до 56%).

Полученные данные об относительно нечастом обнаружении *S.pyogenes* при бактериологическом исследовании, о преимущественно стафилококковой флоре у госпитализированных больных рожей [156], соответствуют, в основном, современным литературным данным о выявляемых микроорганизмах из различных биосред у подобных больных и более тяжелых и осложненных случаях заболевания [346].

При буллезно-геморрагических формах рожи нижних конечностей преобладали ДНК стрептококков (71,2% случаев) и ДНК стафилококков (56% случаев), в том числе, в виде микстов, включающих другие микробы.

Из числа 15 выявленных случаев микст-инфекции (одновременное присутствие ДНК различных микроорганизмов в одном образце биологического материала) при исследовании венозной крови, пунктатов содержимого подкожной клетчатки из области воспалительного очага и булл, во всех случаях микстинфекции идентифицирована ДНК *Staphylococcus* spp. и в 14 – *Streptococcus* spp.

У больных рожей при осложнениях заболевания (56,3%) при формировании абсцессов (44%), гнойно-некротических ран (44%), острых флебитов (22%) было выявлено наибольшее число микст-инфицирования при бактериологическом исследовании.

Большее число осложнений (как правило, гнойных) отмечено при обнаружении в очаге ДНК стафилококков в сочетании с ДНК других микроорганизмов (микстинфекция) или при обнаружении ДНК стрептококков. У больных с отрицательными результатами ПЦР гнойных осложнений не было, что подтверждало участие микробного обсеменения тканей очага рожи в формировании характера течения заболевания и последствий.

Полученные результаты о выявлении у больных рожей стафилококков согласуются с данными других авторов [246, 263, 304, 326, 346, 424, 439, 448, 490], а также с обнаружением в единичных случаях возбудителей других видов [212, 261, 264, 317, 338, 394].

Наряду с этими микробами, у больных рожей нижних конечностей впервые выявлены и другие микроорганизмы: *S.dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *S.pneumoniae*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*, *S.hominis*, *S.capitis*. В редких случаях обнаружены *S.normanense*, *S.mucifaciens*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. - всего 13 видов и родов микробов [156], что расширило наши представления о спектре микроорганизмов, присутствующих у больных и, вероятно, участвующих в развитии рожи.

Спектр ДНК микроорганизмов оказался более разнообразным, чем спектр выделенных культур микроорганизмов при бактериологическом исследовании (5 видов) различного биологического материала у больных рожей нижних конечностей. Кроме того, результаты

бактериологического исследования свидетельствуют о меньшем количестве выявляемых микроорганизмов в сравнении с ПЦР [155]. Также при использовании ПЦР выявление в очаге стрептококков, включая *S.pyogenes*, была достоверна выше (44% и 2%, соотв., $p = 0,001$) в сравнении с бактериологическим методом. Однако, выявление разных стафилококков в очаге рожи достоверно выше при использовании бактериологического метода, чем ПЦР (63% и 16,7%, $p \leq 0,05$), хотя частота выявления *S.aureus* не различалась [155, 156].

Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования молекулярно-биологических методов (ПЦР-РВ, ПЦР-РВ + секвенирование) в этиологической диагностике рожи, что позволяет корректировать спектр антибактериальных препаратов, используемых в терапии больных с этой патологией.

На основании полученных результатов о частоте выявления ДНК разнообразных микроорганизмов в биологическом материале, в т.ч., в виде микст-инфекций, можно рекомендовать эти молекулярно-биологические методы для применения в практическом здравоохранении с целью идентификации специфической ДНК микроорганизмов непосредственно в местном воспалительном очаге (пунктат содержимого местного воспалительного очага, в том числе содержимого булл) у больных буллезно-геморрагической рожей нижних конечностей,

Таким образом, представленные данные культурального и ПЦР исследований дают представление о возможности этих методов и спектре микрофлоры в очаге у больных рожей, что имеет большое значение для тактики диагностики рожи, для прогноза возможных осложнений и при необходимости – коррекции терапии на основе объективных данных о присутствии отдельных или в сочетании культивируемых микроорганизмов и/или их ДНК у больных рожей.

Для объективной оценки интенсивности и распространенности местного воспаления у больных рожей очага были использованы методы термографии и ЛДФ.

В разгар заболевания в области очага рожи четко определялась зона гипертермии, где температура кожи в центре очага в среднем составляла $34,5 \pm 0,4^\circ\text{C}$, и была на $2,3 \pm 0,7^\circ\text{C}$ выше температуры кожи здоровой конечности.

Визуально площадь гипертермии и гиперемии была в среднем в 1,6 раза меньше, чем определяемая площадь повышенной температуры при термографии. Разница в площадях составила $95 \pm 15 \text{ см}^2$ и была достоверной ($p=0,002$). При термометрии у больных с различными формами рожи не было выявлено достоверных различий.

У больных рожей в 78% случаев при термографии отмечены проявления регионарного лимфаденита с лимфангитом в виде зоны гипертермии в паховой области на стороне

поражения, с полосой гипертермии, отходящей от воспаленного лимфатического узла, при этом визуальное явление лимфангита отмечено у 11,4% больных.

Использование термографии при роже, таким образом, позволяло объективно подтвердить определяющие тяжесть течения заболевания и риск развития осложнений важные симптомы лимфаденита и лимфангита и в более ранние сроки заболевания.

Кроме того, термография позволяла выявить осложнения (флебиты, формирование абсцессов) до их клинических проявлений и провести своевременную коррекцию терапии. А также позволила проследить динамику очага в ходе лечения.

При проведении ЛДФ в области местного воспалительного очага у больных рожей были выявлены значительные отклонения показателей в сравнении со здоровой конечностью и показателями у лиц контрольной группы (здоровых людей), наиболее выраженные при буллезно-геморрагических формах рожи, чем при других формах (эритематозной и эритематозно-геморрагических формах).

Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) было выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение интегрального показателя микрогемодинамики – индекса микроциркуляции (ИЭМ) в среднем до $0,69 \pm 0,05$ отн. ед. по сравнению с соответствующей областью непораженной конечности ($2,4 \pm 0,19$) и с контрольной группой ($2,1 \pm 0,8$). В области эритемы местного воспалительного очага выявлено повышение показателя М (в среднем до $4,63 \pm 0,3$ перф.ед.), снижение коэффициента корреляции K_v ($10,2 \pm 0,68\%$).

У больных первичной, рецидивирующей и повторной рожей показатели М, K_v и ИЭМ колебались в пределах 4,8-5,0 перф.ед., 11-12% и 0,7-0,8 отн.ед., соответственно, что свидетельствовало об отсутствии более выраженных нарушений микроциркуляции при рецидивирующей роже.

Показатели ЛДФ в 82,4% случаев свидетельствовали о застойном типе микроциркуляции у больных рожей в остром периоде (с повышением миогенного тонуса артериол и стаз капилляров (застой). Такой тип микроциркуляции считается наиболее благоприятным, характеризуется возможностью коррекции и обратимостью нарушений микроциркуляции [77]. В 17,6% случаев, в основном у больных с буллезно-геморрагической формой рожи, определялся гиперемически застойный тип микроциркуляции со спастическими изменениями. При этом у больных первичной, рецидивирующей и повторной рожей показатели ЛДФ практически не различались.

У всех обследованных больных рожей в остром периоде заболевания отмечены высокие показатели лейкоцитарного индекса интоксикации, уровень которого находился в прямой средней силы достоверной связи с показателем М по данным ЛДФ, и в обратной средней силы достоверной связи с показателем ИЭМ по ЛДФ.

На основании полученных данных о значительной распространенности воспаления и нарушений микроциркуляции мы провели исследования общего физиотерапевтического воздействия на организм и местного воздействия на очаг воспаления у больных рожей с использованием общей магнитотерапии, фототерапии синим светом и местной озонотерапии.

На фоне проводимой общей магнитотерапии отмечен выраженный терапевтический эффект в виде уменьшения и скорости устранения воспалительного отека у обследованных больных рожей.

После окончания курса лечения с применением общей магнитотерапии анализ динамики термографических показателей позволил установить значительно более выраженное сокращение зон патологической гипертермии у больных основной группы со средним уменьшением температуры кожи.

Исследование параметров микроциркуляции после воздействия общей магнитотерапии по данным ЛДФ показало, что значимое их улучшение происходило у 71,4% больных основной группы, тогда как в группе сравнения — лишь в 46,6% случаев.

Установлено снижение под воздействием общей магнитотерапии застойных явлений в капиллярах, уменьшение отечности тканей и повышение устойчивости кровотока. На доплерограммах больных основной группы в большинстве случаев удавалось определить возрастание амплитудных значений в низкочастотном (LF) диапазоне вазомоторных колебаний при одновременном снижении амплитудных значений в кардиодиапазоне (CF).

При терапии синим светом в целом отмечена хорошая переносимость процедуры, больные отмечали уменьшение чувства распирания, тяжести в конечности. Отмечалось достоверное уменьшение длительности эритемы ($5,8 \pm 0,1$ дня) и геморрагий ($5,1 \pm 0,6$ дня) в сравнении с таковыми у больных группы сравнения ($9,6 \pm 0,3$ дня и $7,2 \pm 0,1$ дня, соотв., $p \leq 0,05$).

Отмечено более быстрое уменьшение регионарного лимфаденита на фоне терапии синим светом при сравнении с больными, получавшими только базисную терапию и УФО. Также изменения показателей микроциркуляции по данным ЛДФ под влиянием терапии синим светом свидетельствуют о положительной динамике.

Применение синего света в терапии больных рожей способствовало более выраженной коррекции нарушений микроциркуляции в области местного воспалительного очага в сравнении с больными рожей при традиционной терапии.

Включение **местной озонотерапии** в комплекс лечебных мероприятий у больных различными формами рожи способствовало ускорению репаративных процессов в местном воспалительном очаге, что клинически проявлялось в достоверном уменьшении

длительности наличия эритемы, геморрагий, регионарного лимфаденита, выраженности отека по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию.

Полученный клинический эффект мы связываем с усилением микроциркуляции в местном воспалительном очаге, что подтверждалось данными ЛДФ: снижением изначально повышенного вследствие воспалительного процесса показателя микроциркуляции М, достоверным увеличением в динамике ИЭМ у больных, получавших процедуры местной озонотерапии. В результате установлен достоверный противовоспалительный эффект местной озонотерапии.

При сравнении эффектов разных видов терапии на показатели микрогемодинамики в области местного очага рожки было установлено, что изначально повышенный показатель М снижался в равной степени в группах магнитотерапии и озонотерапии и несколько в меньшей степени – в группе фототерапии, приближаясь к норме и контролю. В то же время этот показатель М в группе базовой терапии снижался незначительно и вдвое превышал показатель М в контроле.

Исходно сниженный показатель K_v в группах магнитотерапии, фототерапии и озонотерапии значительно возрастал и становился даже выше групп нормы и контроля.

Показатель ИЭМ, сниженный в разгар заболевания, после терапии возрастал до нормального уровня, причем одинаково в группах магнито-, фото- и озонотерапии, а при базовой терапии оставался практически на том же уровне, что и до начала базовой терапии.

Как отмечено выше, общая магнитотерапия способствовала более быстрому и более значительному уменьшению отека пораженной конечности, уменьшению болевого синдрома, астеновегетативных расстройств, улучшала трофику тканей, ускоряла репарацию очага, усилению микроциркуляции, местная озонотерапия сокращала сроки эритемы, геморрагий, отека и регионарного лимфаденита, а фототерапия оказывала незначительное влияние на отечность и боль, но ускоряла исчезновение эритемы, геморрагий и регионарного лимфаденита, репарацию эрозий и булл.

Полученные данные по сравнению разных методов терапии, таким образом, свидетельствуют о практически равном благоприятном эффекте на микрогемодинамические показатели в очаге рожки при отсутствии эффекта после проведения только базовой терапии.

Данные, полученные при термографическом обследовании больных различными формами рожки, позволяют рассматривать термографию как интегральный метод, оценивающий выраженность местного воспалительного процесса в динамике заболевания, что позволяет рекомендовать данный метод для обследования и контроля эффективности проводимой терапии больных рожей.

В результате проведенных исследований гиперчувствительности замедленного типа в методе миграции лейкоцитов периферической крови у больных рожей было установлено, что лазеротерапия у больных рожей оказывала заметный иммуномодулирующий эффект. Так, в реакции клеток крови на полисахарид и поверхностные белки происходило достоверное снижение средних уровней ИМ, свидетельствующее об ослаблении иммуносупрессии и формировании иммунного ответа у части больных. В то же время, лазеротерапия не оказывала влияния на показатели миграции при стимуляции L-антигеном *S. ruogenes*.

Отмечен положительный иммуномодулирующий эффект терапии низкоинтенсивным лазерным излучением у больных с эритематозно-геморрагической формой рожи. Это проявлялось в меньшей длительности эритемы, отека, геморрагий, регионарного лимфаденита при эритематозно-геморрагической роже. Однако, при буллезно-геморрагической форме заболевания эффект лазеротерапии отсутствовал.

Лучший эффект лазеротерапии в коррекции иммуносупрессии на специфические поверхностные белки *S. ruogenes* выявлен у больных первичной рожей лица. При первичной роже конечностей иммуномодулирующий эффект лазера различался в зависимости от примененного для стимуляции антигена.

При рецидивирующей роже конечностей не выявлено существенной разницы в показателях миграции в зависимости от методов лечения, хотя и здесь отмечалась тенденция к снижению показателей миграции при лазеротерапии.

Эффект лазеротерапии различался в зависимости от того, в какой исходной фазе находились показатели миграции. Положительный терапевтический эффект лазеротерапии (значительное сокращение сроков сохранения местных симптомов рожи) наблюдался в большей степени у больных рожей с тенденцией миграции от ускорения к торможению. Как правило, это были больные первичной рожей.

Как известно, тенденция от ускорения миграции к торможению в ходе заболевания является маркером развития благоприятной, умеренно выраженной ГЗТ. У больных первичной рожей в фазе исходного торможения лазеротерапия не изменяла ситуации, и торможение сохранялось на протяжении периода наблюдения практически у всех больных.

Сопоставимые с нашими данные о благоприятном клиническом эффекте лазеротерапии в виде достоверного сокращения длительности местных воспалительных симптомов в сравнении с традиционной физиотерапией получены и другими авторами [1, 41, 71, 12].

Метод СТКМ, позволяющий оценивать миграцию лейкоцитов на поверхностные специфические антигены стрептококка, может быть использован в качестве метода более точного отбора целевого контингента больных рожей (с ускорением миграции в разгар

заболевания, свидетельствующим об активации антигенреактивных Т-клеток и макрофагов), у которых можно предполагать более выраженный терапевтический эффект лазеротерапии.

Примененный нами впервые у больных рожей метод оценки функциональной активности Т-лимфоцитов на парциальные антигены *S. pyogenes* (комплекс поверхностных белков, полисахарид и L-антиген) является интегральным методом оценки гиперчувствительности замедленного типа. Его использование подтверждает важность развития гиперчувствительности клеток при роже в ответ на маркеры *S. pyogenes*.

При поступлении больных в стационар показатели миграции лейкоцитов у разных больных были ускоренными, заторможенными или в фазе, близкой к нулевым значениям, в зависимости от примененного *ин витро* антигена, срока от начала заболевания, при первичной и рецидивирующей роже, локализации и формы рожи.

Миграция на полисахарид и поверхностные белки у всех больных первичной рожей и у больных рецидивирующей роже конечностей находилась в фазе ускорения, а через неделю достоверно снижалась. Но у больных первичной рожей лица и у больных рецидивирующей рожей реакция на поверхностные белки была в пределах нормы и в последующем не изменялась.

Полученные данные об отсутствии торможения миграции на белки у больных рецидивирующей рожей конечностей в период ранней реконвалесценции могут свидетельствовать об отсутствии иммунного ответа на белки вследствие выраженных нарушений в системе кооперации иммунокомпетентных клеток и макрофагов, что может служить основой для возникновения рецидивов рожи.

Показатели миграции на L-антиген были неоднозначны и зависели, очевидно, от присутствия в организме и очаге этих форм возбудителя. Реакции лейкоцитов на L-антиген в виде ускорения миграции в разгар заболевания могут свидетельствовать о присутствии L-форм стрептококка в организме, и у некоторых больных это мы наблюдали уже при первичной роже конечностей.

Таким образом, при назначении низкоинтенсивной лазеротерапии в комплекс терапии больных рожи следует учитывать исходную фазу миграции лейкоцитов периферической крови в виде ускорения миграции, а в случае торможения миграции назначение лазеротерапии следует отсрочить или отменить.

Низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает нормализующее влияние на показатели миграции в основном при эритематозно-геморрагических формах рожи, способствуя формированию клеточного иммунного ответа в виде ускоренного перехода миграции в фазу торможения, при этом лучший эффект лазеротерапии в коррекции иммуносупрессии на специфические поверхностные белки *S. pyogenes* выявлен у больных первичной рожей лица;

при первичной роже конечностей иммуномодулирующий эффект лазера различался в зависимости от примененного для стимуляции антигена, а эффект при буллезно-геморрагической форме рожи отсутствовал.

Результаты проведенного нами комплекса исследований местного воспалительного очага у больных рожей (анализ микрофлоры тканей очага бактериологическим методом и ПЦР-РВ, термометрия области очага и оценка микроциркуляции методом ЛДФ, оценка Т-клеточной реактивности скрининговым методом миграции лейкоцитов периферической крови) свидетельствуют о том, что к моменту выписки больных рожей у части больных сохраняются остаточные явления в области местного воспалительного очага и нарушения Т-клеточной реактивности, возможен высеv микроорганизмов из очага и выявление их ДНК.

В то же время, полученные нами и другими авторами результаты воздействия различными физиотерапевтическими методами (общая магнитотерапия, терапия синим светом, озонотерапия, лазеротерапия) свидетельствуют о возможности и необходимости проведения реабилитационных мероприятий в период ранней реконвалесценции.

Для этого существует адекватный арсенал лекарственных препаратов и лечебных физиотерапевтических методов, влияющих на микроциркуляцию, воспаление, отек тканей в области очага и репарацию, способствующих снижению бактериальной обсемененности организма в целом и санации очага.

Существует необходимость объективизации эффективности этих методов с использованием оценки микробной флоры в очаге бактериологическим методом и методом ПЦР, а также состояния очага методами термометрии и ЛДФ, представленных в данном исследовании.

Дополнительно существует необходимость дифференцированного диспансерного наблюдения и реабилитации больных после выписки из стационара, особенно больных, имеющих неблагоприятные остаточные явления при выписке из стационара, лиц, имеющих выраженный сезонный характер рецидивов, а также болеющих частыми, не менее трех за последний год, рецидивами рожи.

Эти мероприятия должны проводиться врачами кабинетов инфекционных заболеваний поликлиник с привлечением при необходимости врачей других специальностей [45, 51, 52, 53, 54, 100] с целью обучения больных, предупреждения возможных рецидивов, предотвращения усугубления различных фоновых заболеваний, способствующих возникновению рожи.

ВЫВОДЫ

1. Среди госпитализированных больных рожей в настоящее время преобладают лица старших возрастных групп (52,9%), женщины (56,9%), с поражением нижних конечностей (74,9%), с геморрагическими проявлениями (42,4%) и длительной репарацией очага (в среднем - 10,2 суток). При эритематозных формах преобладают среднетяжелые рецидивы заболевания, а при других формах рожи - среднетяжелая первичная форма болезни; частота буллезно-геморрагических форм рожи снижается в последние годы (16,6%), однако, они дают наибольшее число гнойных осложнений (48,2%).

2. Особенности клинической картины заболевания, выраженность интоксикации и воспаления, скорость репарации очага и возникновение осложнений у больных рожей определяется составом микробной флоры в области местного воспалительного очага; ведущее место среди культивируемых микроорганизмов занимают стафилококки (до 63%), а стрептококки (*S.pyogenes*, *S.pneumoniae* и *S.dysgalactiae* подтип *equisimilis*) найдены в 9% случаев; при выявлении бактериологическим методом *S.aureus*, а в ПЦР с гибридационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени также MRSA и MRCoNS штаммов стафилококков отмечается тяжелое течение рожи с выраженной интоксикацией и воспалением.

3. Термография области очага при роже позволяет в ранние сроки заболевания объективно оценить размер области воспаления, подтвердить определяющие тяжесть течения заболевания и риск развития осложнений симптомы лимфаденита и лимфангита, выявить осложнения (флебиты, формирование абсцессов) до начала их клинических проявлений и проследить динамику очага в ходе лечения.

4. Оценка микрогемодинамики в области очага у больных рожей методом лазерной доплеровской флоуметрии свидетельствует о застойном типе микроциркуляции в остром периоде заболевания, достоверно коррелирующих с тяжестью интоксикации и идентичных при первичной, рецидивирующей и повторной роже.

5. Включение общей магнитотерапии в курс лечебных мероприятий в период ранней реконвалесценции способствует быстрому купированию локального воспалительного процесса, снижению отека пораженной конечности, улучшению трофики тканей, усилению микроциркуляции, уменьшению болевого синдрома у 80% пациентов и устранению нарушений микрогемодинамики по данным ЛДФ.

6. Применение синего света в терапии больных рожей способствует коррекции нарушений микроциркуляции в области местного воспалительного очага по данным ЛДФ в сравнении с больными рожей при традиционной терапии, однако, при термографии области очага значительных различий в снижении температуры в динамике заболевания не выявлено.

7. Включение местной озонотерапии в комплекс лечебных мероприятий у больных различными формами рожи способствовало усилению микроциркуляции и ускорению репаративных процессов в местном воспалительном очаге, что клинически проявлялось в достоверном уменьшении длительности существования эритемы, геморрагий, регионарного лимфаденита, выраженности отека по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию, и подтверждалось данными ЛДФ.

8. У больных рожей установлен волнообразный характер изменения Т-клеточной реактивности по показателям теста миграции лейкоцитов при стимуляции специфическими антигенами *S.pyogenes* (полисахаридом, комплексом поверхностных белков и L-антигеном в различных концентрациях); быстрый переход из фазы ускорения миграции в разгар заболевания в фазу торможения в период ранней реконвалесценции свидетельствует о формировании иммунного ответа, соответствует благоприятному циклическому течению заболевания.

9. Т-клеточно-зависимая миграция лейкоцитов на отдельные антигены стрептококка характеризуется выраженными отличиями в зависимости формы рожи: динамика миграции от ускорения к торможению на 4-6 день от начала заболевания наблюдается преимущественно при эритематозно-геморрагических формах первичной и рецидивирующей рожи на поверхностные белки и L-антиген, угнетение миграции на полисахарид и поверхностные белки наблюдается при буллезно-геморрагической первичной рожи, а гиперергические реакции ускорения миграции - при буллезно-геморрагической рецидивирующей роже.

10. Низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает нормализующее влияние на показатели миграции в основном при эритематозно-геморрагических формах рожи, способствуя формированию клеточного иммунного ответа в виде ускоренного перехода миграции в фазу торможения, при этом лучший эффект лазеротерапии в коррекции иммуносупрессии на специфические поверхностные белки *S.pyogenes* выявлен у больных первичной рожей лица; при первичной роже конечностей иммуномодулирующий эффект лазера различался в зависимости от примененного для стимуляции антигена, а эффект при буллезно-геморрагической форме рожи отсутствовал.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании результатов исследований можно рекомендовать широкое использование у госпитализированных больных рожей бактериологического исследования микрофлоры тканей местного воспалительного очага, при этом высеv *S. aureus* может свидетельствовать о высокой обсемененности очага, что приводит к замедленной репарации тканей и возникновению осложнений.

Полимеразная цепная реакция с гибридационнo-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени более информативная при использовании для выявления *S. pyogenes* в тканях местного воспалительного очага при роже, чем бактериологическое исследование. Проведение ПЦР также целесообразно в случаях тяжелого, затяжного течения рожи и низкой эффективности традиционной антибактериальной терапии с целью выявления штаммов MSSA, MRSA и MRCoNS и коррекции терапии целевыми антибиотиками.

Скрининговый тест Т-клеточно-зависимой миграции лейкоцитов *in vitro* со специфическими антигенами *S. pyogenes* рекомендуется использовать в качестве метода выбора больных рожей (с ускорением миграции в разгар заболевания, свидетельствующим об активации антигенреактивных Т-клеток и макрофагов) для проведения лазеротерапии с целью получения выраженного терапевтического эффекта, а также оценки иммунного ответа при роже и прогноза возникновения рецидивов.

Термографию и метод лазерной доплеровской флоуметрии следует широко использовать у больных рожей для оценки местного воспалительного процесса и микрогемодинамики в остром периоде заболевания и в целях объективного контроля эффективности проводимой терапии у больных рожей, в том числе с применением физиотерапевтических методов (магнитотерапии, местной озонотерапии, терапии синим светом, лазеротерапии и др.) в периоде ранней реконвалесценции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧС	- амплитудно-частотный спектр
Б	- комплекс поверхностных белков <i>S. pyogenes</i>
ГЗТ	- гиперчувствительность замедленного типа
ГСА	- гемолитический стрептококк группы
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМ	- индекс миграции (лейкоцитов)
ИМм	- индекс миграции по максимальному показателю
ИМс	- индекс миграции по средней из всех показателей
ИЭМ	- индекс эффективности микроциркуляции
ЛДФ	- лазерная доплеровская флоуметрия
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации (по Кальф-Калиф)
М	- миграция лейкоцитов
МАЛ	- миграционная активность лейкоцитов
МИФ	- макрофаг-ингибирующий фактор
НИЛИ	- низкоинтенсивное лазерное излучение
П	- полисахарид <i>S. pyogenes</i>
ПЦР-РВ	- полимеразная цепная реакция в реальном времени
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
СТКМ	- скрининговый тест клеточной активности
УФО	- ультрафиолетовое облучение
ХВН	- хроническая венозная недостаточность
ХНЛС	- хроническая недостаточность лимфатической системы
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
L- антиген	- антиген L-форм стрептококка группы А
MRCоNS	- метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки
MRSA	- метициллинустойчивые <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	- метициллинчувствительные <i>Staphylococcus aureus</i>
Staph. spp.	- бактерии рода <i>Staphylococcus</i>
Str. spp.	- бактерии рода <i>Streptococcus</i>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулов Р.Х. Применение электрофоретического насыщения антибиотиком лимфатической системы в комбинации с лазеротерапией у больных рожей: автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 /Рамиль Хамитович Абдулов. - М., 2004. – 17 с.
2. Аитов К.А. Некоторые показатели липидов сыворотки крови у больных различными формами рожи: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 / Курбандурды Аитов. -М., 1992. - 22 с.
3. Аитов, К.А., Малов И.В., Малов В.А. Рожа: метод. пособие. - Иркутск: Изд-во ИГМУ, 2003. – 29 с.
4. Амбалов Ю.М. Патогенетические и прогностические аспекты рожи: автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук: 14.00.10 / Юрий Михайлович Амбалов. -М, 1996. -47 с.
5. Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Коваленко А.П. [и др.] Способ предупреждения рецидивов рожи: патент 2354144 Российская Федерация. Заявка: 2007139495, 24.10.2007. Опубликовано 10.05.2009. Бюл. № 13.
6. Амбалов Ю.М. Анализ качества распознавания рожи на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи: материалы конференции /Амбалов Ю.М., Пшеничная Н.Ю., Коваленко А.П. // «Успехи современного естествознания». - 2005.- №10. - С. 33
7. Амбалов Ю.М. Использование клинических, иммуногенетических и иммунологических показателей для прогноза развития рецидивирующей формы рожи нижних конечностей /Амбалов Ю.М., Левина Л.Д., Коваленко А.П. // Врачебное дело. -1992. -№ 9. - С.60-65.
8. Анохина Г.И. Патогенетическое и клиническое значение инфекционной антигенемии и иммунных комплексов у больных рожей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 /Галина Ивановна Анохина. - Москва, 1990. -21с.
9. Аширова А.Б. Нарушение микробиоценозов основных биотопов у больных рожей, прогнозирование ее рецидивирующего течения: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.09 /Альбина Бариевна Аширова. - Москва, 2012. -21 с.
10. Базанова Е.А. Цитотоксический эффект лимфоцитов на аутологические моноциты крови в присутствии антигена стрептококка группы А у больных первичной рожей / Базанова Е.А., Нечаева И.П., Лаврентьева И.Н., Бухова В.П //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. –1986. -№ 4. -С.61-65.

11. Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека /И.В.Бархатов // Казанский медицинский журнал. -2014. -Т. 95. - №1. - С.63-69
12. Бат У.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика рожи в Монголии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук:14.02.02; 14.01.09 / Улзий Саруул Бат. - Иркутск, 2010. -23 с.
13. Бекеева С.К. Перенесенная в анамнезе мастэктомия и рожа верхней конечности /С.К.Бекеева // Научный альманах. -2017. - № 3-3 (29). - С. 288-290
14. Беклемишев Н.Д. Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях). /Н.Д.Беклемишев. - М.: Медицина, 1986. –С. 52-77
15. Белая О.Ф. Реактивность Т-клеток на антигены стрептококка при лазеротерапии больных рожей / Белая О.Ф., Потекаева С.А., Волчкова Е.В., Паевская О.А., Зуевская С.Н., Анохина Г.И., Юдина Ю.В., Айвазян С.Р. // Эпидемиология и инфекционные болезни. -2019. - Т. 24. - № 2. -С 69 - 76
16. Белая О.Ф., Белая Ю.А., Кудрявцева Л.Ю. Способ оценки реактогенности и иммунологической безопасности вакцины: Патент: RUS 2086983, 10.04.1995. Заявка: 9595105401, 10.04.1995.
17. Белецкая Л.В. Экспериментальная стрептококковая инфекция /Белецкая Л.В., Верболович П.А., Полосухина Т.Я. -Алма-Ата: Наука, 1978. -279с
18. Белобородов В.Б. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: современные особенности антибактериальной терапии /В.Б.Белобородов //Consilium Medicum. -2017.- Т.19.- № 7. -С. 7-12
19. Белобородов В.Б. Особенности антибактериальной терапии инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторной практике /В.Б.Белобородов //Справочник поликлинического врача. - 2018.- № 4.- С. 12-17.
20. Блинникова Е.И. Поверхностные белки клеточной стенки стрептококка группы А: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. / Елена Исааковна Блинникова. - Москва, 1989. - 24 с.
21. Брико Н.И. Чувствительность к антибиотикам и молекулярно-генетические свойства штаммов *Streptococcus pyogenes*, выделенных от больных с инфекцией мягких тканей и ангинами /Брико Н.И., Глушкова Е.В., Клейменов Д.А. [и др.] //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 2017. - №3. - С. 19-26.
22. Бриль Г.Е. Модификация низкоинтенсивным лазерным излучением отношений в системе эндотелиальная клетка - тромбоцит //Бриль Г.Е., Гаспарян Л.В. /Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине. – Санкт-Петербург, 2003. -Т.1. - С.62-63

23. Бугаева И.О. Изменение гистоморфологии тимуса и лимфатических узлов под влиянием инфракрасного лазерного излучения //Бугаева И.О., Бриль Г.Е., Богомолова Н.В. /Лазерная медицина. -2003. -Т.7. -Вып.2. -С.23-26.
24. Бугаева И.О. Изменение продукции цитокинов и фагоцитарной активности под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения: сборник трудов X Международной научно-практической конференции по квантовой медицине /Бугаева И.О., Бриль Г.Е., Богомолова Н.В. Москва, 1-5 декабря 2003. -Москва. -2004. -382с.
25. Буйлин В.А. Лазерная терапия инфекционных больных: сборник трудов Шестой международной научно-практической конференции по квантовой медицине / Буйлин В.А., Покровский В.Н., Оболенская О.Р. -Москва, 2000. -С.204-205
26. Вайнагий О.М. Структурные изменения в лимфатическом узле под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения / О.М.Вайнагий //Лазерная медицина. -1998. –Т.2. – Вып.1. -С.31-34
27. Владимирова Л.В. Нарушения в иммунной системе при эритематозно-геморрагической роже и их коррекция: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. -Саранск, 1999.-17с.
28. Гаврилова Г.А. Клиническое и патогенетическое значение L-форм гемолитического стрептококка группы А у больных рожей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 /Галина Александровна Гаврилова. -М.,1987. - 21с.
29. Гальперин Э.А., Рыскинд Р.Р. Рожа. - Москва: Медицина, 1976. -268с.
30. Гилмуллина Ф.С. Естественный ингибирующий фактор в патогенезе иммунных дисфункций при роже и их коррекция ксимедоном: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 /Файруза Саубановна Гилмуллина. – Казань, 1997. – 22 с.
31. Гланц С. Медико-биологическая статистика. -Москва: Практика. -1999. -490с.
32. Гордиенко С.М. Влияние микробной сенсibilизации и реакции гиперчувствительности замедленного типа на продукцию интерлейкина-1 и генерацию цитотоксичности моноцитов и естественных киллеров. /С.М.Гордиенко //Бюллетень экспериментальной биологии. -1986. -Т.102. -№9. -С.324-329
33. Горобченко А.Н. Функциональная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов у больных шигеллезом Флекснера /Горобченко А.Н., Малов В.А., Грачев С.В. [и др.] //Сб. научных трудов. Инфекционная клиническая больница № 2. -Москва, 2007. -С.47-51
34. Диагностика, лечение и профилактика рожи в Москве: методические рекомендации / Комитет здравоохранения Правительства Москвы. -Москва, 2001. -20 с.

35. Добриянец Л.Н Лечебные и физические факторы в практике врача. /Добриянец Л.Н., Добриянец А.И., Бордаков П.В. //Военная медицина. -2016. -№4. -С.7-13
36. Донцов Д.В. Роль кислотности кожных покровов в патогенезе рожи и предупреждения ее рецидивов: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.01.09 /Денис Владимирович Донцов. -Ростов-на-Дону, 2009. -22 с.
37. Дубовикова Т.А. Нитроксидергический профиль и состояние свертывающей системы крови при геморрагических формах рожи: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.01.09 /Татьяна Анатольевна Дубовикова. - Новосибирск, 2012. -22с.
38. Дубовикова Т.А. Современные тенденции клинического течения рожи как формы первичной стрептококковой инфекции /Т.А.Дубовикова //Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2011. - №18. - С.106 - 109
39. Дунаевский О.А., Постовит В.А. Особенности течения инфекционных болезней у лиц пожилого и старческого возраста. -Ленинград, 1982.- С. 268
40. Дунда Н.И. Клинико-иммунологическая характеристика и оценка эффективности лечения рожи: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.00.10, 14.00.36 /Наталья Иштвановна Дунда. -Москва. 2008. -25с.
41. Егоров В.Е. Лазерная терапия при рожистом воспалении /Егоров В.Е. Девяткин А.В., Липатова И.О. //Кремлевская медицина, 1999. - №3. -С. 32-34.
42. Емельянов А.С., Витковский Ю.А., Емельянова А. Н, Пушкарев Б.С. Способ прогнозирования риска развития рожи: патент на изобретение RU 2683314 С1, 28.03.2019. Заявка № 2018117402 от 10.05.2018. Опубликовано 28.03.2019. Бюл. №10.
43. Емельянов А.С. Современные аспекты прогнозирования рожи / Емельянов А.С., Емельянова А. Н, Витковский Ю.А. //Забайкальский медицинский вестник. -2018. -№ 4. -С. 9-13
44. Еровиченков А.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостаза и их коррекция у больных рожей: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.10 /Александр Анатольевич Еровиченков. -Москва, 2003. -41с.
45. Еровиченков А.А. Особенности современной клиники, диагностики и лечения рожи /А.А.Еровиченков //Российский медицинский журнал. -2002. -№ 6. -С. 40 - 43.
46. Еровиченков А.А. Современные аспекты терапии рожи/ А.А.Еровиченков //Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 14(2). – С.73-77.
47. Еровиченков А.А. Особенности современной клиники рожи /Еровиченков А.А, Брико Н.Н., Горобченко А.Н. //Врач. - 2004.- № 2.- С.32-34.
48. Еровиченков А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика рожи в г. Москве в последние годы / Еровиченков А.А., Брико Н.И, Малышев Н.А. Потеева С.А. [и др.]. //Инфекционные болезни. -2015. - Т.13. -№1. -С.46-52

49. Еровиченков А.А. Современные молекулярно-биологические методы в изучении этиологии буллезно-геморрагической формы рожи нижних конечностей / Еровиченков А.А., Домонова Э.А., Потекаева С.А. [и др.] //Инфекционные болезни. -2016. -Том 14. -№2. -С.6–12.
50. Еровиченков А.А. Состояние микроциркуляторного русла у больных геморрагическими формами рожи /Еровиченков А.А., Куликов А.Г., Кузовлева Е.В., Потекаева С.А., Михайленко О.С. / Инфекционные болезни. -2014. -Том 12. -№ 2. -С. 64-67
51. Еровиченков А.А. Рожа: клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей /Еровиченков А.А., Малов В.А., Лиенко А.Б. [и др.]. -Москва: Медицина, -2001. -46с.
52. Еровиченков А.А. Диагностика, лечение и профилактика рожи в г. Москве: методические рекомендации № 17 /Еровиченков А.А., Потекаева С.А., Алленов М.Н. [и др.]. //Правительство Москвы. Департамент здравоохранения. - Москва, 2008. -26 с.
53. Еровиченков А.А. Лечение рожи: современные аспекты /Еровиченков А.А., Потекаева С.А., Анохина Г.И. //Фарматека. -2010. -№ 4. -48–51
54. Еровиченков А.А. Актуальные аспекты современной клиники, лечения и реабилитации больных рожей / Еровиченков А.А., Потекаева С.А., Анохина Г.И. [и др.] //Фарматека. -2012. -№ 20 (253). -С. 62-67.
55. Еровиченков А.А. Рожа-междисциплинарная проблема здравоохранения /Еровиченков А.А., Пшеничная Н.Ю., Павелкина В.Ф. //Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. -Москва. 2017. -С. 96
56. Ефремова О.А. Новые подходы к комплексному лечению рожистого воспаления в хирургической практике: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.17 / Ольга Анатольевна Ефремова. - Уфа, 2010. – 22 с.
57. Ефремова О.А. Комплексное лечение рожистого воспаления /Ефремова О.А., Р.Р. Фаязов, Д.И. Мехдиев, [и др.] //Сибирский медицинский журнал. (Иркутск)– 2009. – № 8. – С. 68-71
58. Жамбурчинова А.Н. Характеристика репродуктивной сферы у женщин с первичной рожей /А.Н.Жамбурчинова //Актуальные проблемы инфекционной и неинфекционной патологии. - Ростов-на-Дону, 2005. - С.74-75
59. Жаров М.А. Рожа: клиника — эпидемиологическая характеристика, совершенствование методов лечения и прогнозирования течения болезни: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.10 /Михаил Афанасьевич Жаров. -Москва, 2007. -290 с.
60. Загидуллина А.И. Патогенетическое значение процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и системы гемостаза, коррекция их нарушений методом

озонотерапии при роже: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук /Альбина Ильгизаровна Загидуллина. - Санкт-Петербург, 2005. – 207 с.

61. Загидуллина А.И. Влияние системной озонотерапии на локальный отек при роже нижних конечностей / Загидуллина А.И., Фазылов В.Х. //Практическая медицина. -2006. -№ 4. - С. 37-40

62. Зеленый И.И. Эффективность реамберина в коррекции синдрома оксидативного стресса у больных с флегмонозной и гангренозной формами рожи на фоне сахарного диабета 2-го типа /Зеленый И.И., Фролов В.М., Пересадин Н.А. //Вестник хирургии им. И.И.Грекова, - 2012. - Т. 171. -№ 6. -С.54-58

63. Змызгова А.В., Максимов В.А. Клинические аспекты озонотерапии. -Москва, 2003. - 287с.

64. Инструкция по применению аппарата лазерного терапевтического на арсениде галлия (длина волны 0,89 мкм) «Узор» в медицине: методические рекомендации. - Москва.,1990. -48 с.

65. Инфекционные болезни: национальное руководство /под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. -2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2019. 1104 с. (Серия «Национальные руководства»)

66. Инфекционные болезни: учебник [Алексеева Г.К. и др] /под редакцией Н.Д. Ющука, Ю.А. Венгерова. -2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2016. -704 с.: ил.

67. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение. / Я.Я.Кальф-Калиф //Врачебное дело. -1941. -№1. -С. 31-35.

68. Карандашов В.И. Лечение оптическим излучением длительно незаживающих ран и язв нижних конечностей /Карандашов В.И., Толстых П.И., Тамразова О.Б., Зубов Б.В. //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. -2010. -№ 4. -С. 39-44.

69. Клиническая иммунология и аллергология /Пер. с нем. Под ред. Л. Иегера, в 3-х томах. -Москва.: Медицина, 1990. –Т.1. -527с.

70. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинко-морфологические аспекты изучения /В.И.Козлов //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2006.-№1. -С.84-101

71. Колаева Н.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение в терапии больных геморрагической рожей и его влияние на некоторые показатели гемостаза: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 /Наталья Викторовна Колаева. - Москва, 1998. -22 с.

72. Кошелева И.В., Майорова А.В. Динамика показателей свободно- радикального окисления и эффективности микроциркуляции в процессе озонотерапии /Кошелева И.В., Майорова А.В. //Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. -2014. -№3. -С. 3-14.

73. Кравченко И.Э. Генетические особенности антиоксидантной системы у больных рожей и их роль в развитии заболевания /Кравченко И.Э., Емене Ч.Ч., Ризванов А.А //Практическая медицина. -2019. – Т. 17. -№ 8. -С.48-53
74. Кравченко И.Э. Генетические особенности системы ацетилирования у больных рожей. /Кравченко И.Э., Кадкина В.А., Айбатова Г.И. [и др.] //Инфекционные болезни. -2018. - Т. 16. -№ 1. -С. 44-50
75. Криворучко И.В. Повышение эффективности фармакотерапии буллезных форм рожи на основе классификационно-прогностического моделирования: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ирина Владимировна Криворучко. - Воронеж, 2009. -24 с.
76. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., ред. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. -Москва: Издательство «Медицина», 2005.
77. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: руководство для врачей. -Москва, 2013.
78. Кузовлева Е.В. Возможности общей магнитотерапии в реабилитации пациентов с геморрагическими формами рожи /Е.В.Кузовлева //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. -2014. -Том 91. -№ 4. -С.38-42
79. Кузовлева Е.В., Еровиченков А.А., Куликов А.Г., Потеева С.А. [и др.] Опыт использования общей магнитотерапии в лечении больных рожей: Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 25-27 марта 2013. -С. 225.
80. Кузовлева Е.В. Комплексное лечение геморрагических форм рожи: возможности системных методов физиотерапии /Кузовлева Е.В., Куликов А.Г. //Медицинский вестник МВД». -2021. -№ 3 (112). -С. 57-61
81. Кузовлева Е.В. Опыт применения общей магнитотерапии в комплексном лечении рожи /Кузовлева Е.В., Куликов А.Г., Еровиченков А.А. //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. -2013. -№ 3. -С.15-18
82. Куликов А.Г. Оценка эффективности общей магнитотерапии в коррекции микроциркуляторных нарушений / Куликов А.Г., Кузовлева Е.В., Еровиченков А.А., Михайленко О.С. //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. -№ 6. -С. 26-30
83. Куликов А.Г., Ярустовская О.В., Еровиченков А.А., Кузовлева Е.В., Потеева С.А. Способ лечения больных рожей Патент на изобретение RUS 2477157. 10.03.2013. Заявка 2011152739/14 от 23.12.2011 г.
84. Куликов А.Г. Применение общей магнитотерапии в клинической практике: учебное пособие. /Куликов А.Г., Ярустовская О.В., Герасименко М.Ю. [и др]. -М.: РМАНПО, 2017. -52 с.

85. Лаврентьева Н.Н. Состояние функции моноцитов и некоторые показатели клеточного иммунитета у больных рожей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 /Неля Николаевна Лаврентьева. -Челябинск, 1990. -23с.
86. Лаврешин П. М. Диагностика и лечение рожи / Лаврешин П. М., Рыбалко А. Е., Тотфалушин А. А //Российский медицинский журнал. -2009. -№ 2. -С. 33-35
87. Лазарев В.В., Отораева Б.И. Способ лечения рожи: патент на изобретение RU 250253009.10.2012. Заявка: 2012143169/14, 09.10.2012. Опубликовано 27.12.2013. Бюл. №36
88. Лазерная терапия и профилактика широкого круга заболеваний: Методическое пособие по применению аппарата лазерной терапии РИКТА® /под ред. к.м.н. Фёдорова Ю. Г. — 2-е изд., испр. и доп. - М., МИЛТА - ПКП ГИТ, 2018. — 258 с., илл.
89. Лазеротерапия геморрагической рожи: методическое пособие для врачей /Под ред. Еровиченкова А.А. -М., 2001. - 23с.
90. Линькова Н.И. Особенности клинического течения и комплексное лечение рожистого воспаления на фоне хронической венозной недостаточности нижних конечностей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.01.17 /Наталья Игоревна Линькова. -Санкт-Петербург, 2012. – 20 с.
91. Лищук Н.Г. Применение циклоферона в комплексной терапии рожи: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.00.25 / Наталья Геннадьевна Лищук. -Курск, 2009. – 21 с.
92. Лопач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. -К.: МОРИОН. -2000. -320 с.
93. Малолетнева Н. В. Клинико-патогенетическое значение провоспалительных цитокинов и морфофункционального состояния нейтрофилов периферической крови у больных рожей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 /Наталья Викторовна Малолетнева - М., 2005. - 23 с.
94. Манаева Д.А. Оценка характера течения и эффективности терапии рожи при цитохимическим признакам активации нейтрофильных лейкоцитов и уровню цитокинов: диссертация на соискание ученой степени кандидата наук: 14.01.09, 14.03.03 /Дарья Александровна Манаева. -Санкт-Петербург, 2012. – 145 с.
95. Маржохова А.Р. Показатели синдрома интоксикации у больных рожей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.01.09 /Асият Руслановна Маржохова. - М., 2015. -27 с.
96. Маржохова М.Ю. Показатели свободнорадикального окисления у больных первичной рожей / Маржохова М.Ю., Афашагова М.М., Ахохова А.В. //Фундаментальные исследования. -2005. -№ 2. -С. 95-96

97. Маржохова М.Ю. Оценка степени интоксикации и прогноз по уровню интегрального индекса интоксикации при некоторых инфекционных заболеваниях /Маржохова М.Ю., Нагоева М.М., Афашагова М.М. [и др.] //Архив внутренней медицины. – 2016. -Т. 6. -№ 2. -С. 46-50
98. Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Грибкова И.А. Руководство по озонотерапии. - Н.Новгород, "Вектор-ТиС", 2008. -326 с.
99. Медицинская реабилитация: учебник. (Под ред. проф. А.В.Епифанова, проф. Е.Е.Ачкасова, проф. В.А.Епифанова). – 2015. - 672 с.
100. Медицинская реабилитация: учебник /Г.Н.Пономаренко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 360с.
101. Медуницын Н.В. Повышенная чувствительность замедленного типа. -М.: Медицина, 1983. -159с.
102. Мельников М.А. Эндолимфатическая фотодинамическая терапия в лечении больных вторичным лимфостазом нижних конечностей на фоне рожистого воспаления: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.01.17 /Михаил Александрович Мельников. -Самара, 2010. – 19 с.
103. Методические указания «МУ 4.2.2039.-05.4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. /Утв. Роспотребнадзором 23.12.20050].
104. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями /Утв. Минздравом СССР 17.12.1984 N 04-723/3
105. Методические указания МУ 3.1.1885-04 Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. -2004 г.
106. Методическое пособие по применению аппарата лазерной терапии РИКТА-ЭСМИЛ. Лечение и профилактика широкого круга заболевания / под ред. к.м.н. Федорова Ю. Г. -4-е изд., испр. и доп. -М., МИЛТА-ПКП ГИТ, 2018. -226 м., илл.
107. Миненков А.А. Основные принципы и тактика озонотерапии: пособие для врачей /Миненков А.А., Филимонов Р.М., Покровский В.И. [и др.] - Москва, 2001.
108. Миноранская Н.С. К анализу клинического течения различных форм рожи /Миноранская Н.С., Бердников Д.С., Сергеева И.В. //Сибирское медицинское обозрение. -2005. -№ 2-3. -С. 56-59.
109. Миронова Е.Н. Основы физической реабилитации. /Е.Н.Миронова. МОО «Академия безопасности и выживания», 2016. - 257 с., ил.
110. Митрофанова М.Ю. Состояние гемостаза и эндотелиальная дисфункция у больных рожей /Митрофанова М.Ю., Полякова А.М., Астрина О.С., Малеев В.В. //Инфекционные болезни. --2008. -Т. 6. -№ 3. -С. 52-55.

111. Михайленко О.С. Применение фототерапии в комплексном лечении больных рожей /Михайленко О.С., Еровиченков А.А., Куликов А.Г., Потекаева С.А., Анохина Г.И., Шабалина О.Ю. //Материалы VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 30 марта-1 апреля 2015. -С.225-226

112. Михайленко О.С. Микрогемодинамические нарушения у больных рожей и их коррекция физическими методами: диссертация на соискание ученой степени кандидата наук: 14.01.09 /Ольга Сергеевна Михайленко. -Москва, 2016. – 118 с.

113. Михайленко О.С. Использование местной озонотерапии в комплексном лечении больных различными формами рожи /Михайленко О.С., Еровиченков А.А., Потекаева С.А. [и др.]. //Инфекционные болезни. -2015. -Т. 13. -№ 3. -С. 71-75. – 24 с.

114. Морозов А.М. Медицинская термография: возможности и перспективы. /Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А., Панова А.В. //Казанский медицинский журнал. – 2018. -Т. 99. -№ 2. -С. 264-270.

115. Московская Т.В. Изменение активности протеолитических систем и уровня адипокинов при роже (патогенетическая концепция нарушений и оптимизация терапии): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинский наук:14.01.09 /Татьяна Викторовна Московская. -Ростов-на-Дону, 2016. – 24 с.

116. Московская Т.В Биохимические аспекты патогенеза и предикторы развития тяжелых форм рожи нижних конечностей /Московская Т.В., Пшеничная Н.Ю., Кучеренко И.Б. //Медицинский вестник Юга России. -2014. -№ 3. -С.120-125.

117. Московская Т.В. Фагоцитарная активность у больных рожей нижних конечностей /Московская Т.В., Пшеничная Н.Ю., Кучеренко И.Б., Шишканова Л.В. //Академический журнал Западной Сибири. -2014. -Т.10. -№ 5. -С.72.

118. Набор реагентов для выявления и количественного определения ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL» /ИНСТРУКЦИЯ по применению (Утв. Приказом Росздравнадзора № 2183-Пр/12 от 29.10.2012 г. //https://www.amplisens.ru/upload/iblock/4d5/MRSA-skrin-titr-FL.pdf

119. Немчанинова О.Б. Микозы стоп у пациентов с рецидивирующей рожей нижних конечностей: особенности течения сочетанной патологии /Немчанинова О.Б., Позднякова О.Н., Лыкова С.Г., Шишкина М.А. //Современные проблемы науки и образования. -2018. -№ 6. -С. 138-146.

120. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 г. № 535

121. Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности: методические указания МУ 1.3.2569-09 М. /Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации. -Москва, 2010.

122. Основы реабилитации: учебник для медицинских училищ и колледжей /Под ред. проф. В.А.Епифанова, проф. А.В. Епифанова.-Москва: «ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 416 с.

123. Особенности клиники и диагностики рожи: методические рекомендации № 18. ДЗ г. Москвы (Под общей редакцией д.м.н., проф. Н.Ф.Плавунова). -2017. -30 с.

124. Пак Е.Ю. Микоз стоп у больных рецидивирующим рожистым воспалением нижних конечностей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.00.11 / Евгения Юрьевна Пак. -Санкт-Петербург, 2012. – 17 с.

125. Пак С.Г. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии /Пак С.Г., Белая О.Ф., Малов В.А. [и др.] //Журнал инфектологии, -2009. -Т. 1. -№ 1. -С. 9-17

126. Плавунов Н.Ф. Заболевания, протекающие с кожными проявлениями, в практике врача-инфекциониста на этапе оказания скорой медицинской помощи /Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Нагибина М.В., Проскурина Л.Н. //Скорая медицинская помощь. -2015. -Т. 16. -№ 4. -С. 22 - 27.

127. Плавунов Н.Ф. Особенности клиники и дифференциальной диагностики рожи. Обзор. /Плавунов Н.Ф., В.А. Кадышев, Т.Я. Чернобровкина, Л.Н. Проскурина //Архивъ внутренней медицины. -2017. -№ 5. -С. 327-339

128. Плавунов Н.Ф. Диагностическое значение экзантем при инфекционных заболеваниях на догоспитальном этапе /Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Чернобровкина Т.Я. [и др.] //Архивъ внутренней медицины. -2016. -Т. 6. -№ 3. -С. 36–41.

129. Покровский В.И. Распространенность и клиничко-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококком группы А в России /Покровский В.И., Брико Н.И., Клейменов Д.А. //Терапевтический архив. –2009. -Т. 81. -№ 11. -С.5-9

130. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. -Москва: ООО ГЭОТАР-Медиа, 2006 - 544 с.

131. Поляк А.И. Значение иммунологических механизмов в развитии кожных поражений при роже /Поляк А.И., Амбалов Ю.М., Коваленко А.П. [и др.] //Стафилококковые инфекции: Росс. сб. науч. тр. -Санкт-Петербург, 1991. -С.134-141.

132. Постовит В.А. Особенности клинического течения рожи у больных пожилого и старческого возраста /Постовит В.А., Мельк М.В.//Советская медицина. -1981. -№ 9. -С.100-104.

133. Потекаева С.А. Особенности клинического течения рожи на фоне метаболического синдрома: Материалы II Ежегодного Всеросс. Конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 2010 /Потекаева С.А., Еровиченков А.А., Анохина Г.И. [и др.] //Инфекционные болезни. - 2010. -Т. 8. -№ 1. - С. 252-253.

134. Потекаева С.А., Котив С.И., Кузовлева Е.В. [и др.] Новые аспекты использования магнитотерапии в лечении больных рожей: Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 28-30 марта 2011.-С. 300.

135. Притулина Ю.Г., Шенцова В.В., Криворучко И.В. Способ оценки эффективности коррекции воспалительного процесса на фоне лечения больных буллезными формами рожи: Патент на изобретение RUS 2373541 22.10.2007. Заявка: 2007139186/15, 22.10.2007. Опубликовано 20.11.2009. Бюл. №32.

136. Пшеничная Н.Ю. Качество распознавания рожи: клинико-экономический анализ, стратегия оптимизации: материалы конференции //Успехи современного естествознания, 2005. - № 3. -с. 58-60.

137. Пшеничная Н.Ю. Роль неспецифических и специфических факторов резистентности кожи в патогенезе рожистого воспаления и коррекция их нарушений: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук /Наталья Юрьевна Пшеничная. – М., 1996. – 24 с.

138. Пшеничная Н.Ю. Анализ диагностических ошибок, совершаемых врачами амбулаторно-поликлинического звена (апз) при распознавании рожи: материалы конференции» /Пшеничная Н.Ю., Амбалов Ю.М., Донцов Д.В. [и др.] //Успехи современного естествознания». -2006. - № 5. -С. 64-65.

139. Расулов М.М. Устойчивость к антибиотикам микроорганизмов, взятых из длительно незаживающих ран и облученных светом различных длин волн /Расулов М.М., Моторина И.Г., Юшков Г.Г. [и др.] //Антибиотики и химиотерапия. – 2015. -Т. 60. -№ 3-4. -С.20-23

140. Ратникова Л.И. Динамика некоторых иммунологических показателей при лечении рецидивирующей рожи новым иммуностимулятором биметиллом /Л.И.Ратникова //Микробиология. -1991. -№ 9. -С.55-58.

141. Ратникова Л.И. Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных геморрагическими формами рожи. /Ратникова Л.И., Дубовикова Т.А. //Журнал инфектологии. - 2012. -Т. 4. -№ 1. -с. 53–57

142. Ратникова Л.И. Гендерные особенности рожи /Ратникова Л.И., Дубовикова Т.А., Шип С.А., Жамбурчинова А.Н. //Эпидемиология и инфекционные болезни. -2011. -№ 4. -С. 36–40

143. Рожа (клиника, диагностика, лечение): учебное пособие для врачей / А.А. Еровиченков, И.В. Кошелева, Л.В. Погорельская, А.Г. Куликов, Е.В. Кузовлева; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» – Москва: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 51 с.

144. Руководство по инфекционным болезням /под ред. Ю. В. Лобзина, Козлова С.С., Ускова А. Н. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2000. — 936 с.

145. Рыбалко А.Е. Комплексный подход к диагностике и лечению осложненной форм рожи. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.00.27,03.00.07 /Александр Евгеньевич Рыбалко. -Ставрополь, 2009. – 21 с.

146. Рыскинд Р.Р. Рожа у больных старших возрастных групп /Рыскинд Р.Р., Самополкин К.Н., Лиенко А.Б. //Клиническая геронтология. -1997. -№ 1. - С.43-48

147. Савельев В.П. Выделение и характеристика поверхностных белков стрептококка группы А /Савельев В.П., Блинникова Е.И., Битко С.А., Дегтерева О.П. //Биохимия. -1987. -Том 52. – Вып.11. -С.1875-1880

148. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. -Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001. -256 с.

149. Скачкова Т.С. Сравнение результатов молекулярно-биологических и бактериологических методов для выявления метициллин-резистентных штаммов стафилококка при бактериемии /Скачкова Т.С., Лашенкова Н.Н., Фомина В.С. [и др.] //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2021. -Том 11. -№ 1. -С. 48-51

150. Скачкова Т.С. Разработка и апробация набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК метициллинчувствительного и метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus*, а также метициллинрезистентных коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» /Скачкова Т.С., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А. [и др.] //Клиническая лабораторная диагностика. -2013. -№6. - С.42-45

151. Современная эпидемиология инфекционных болезней. -2-е изд. –Стокгольм, 2004. - 270с.

152. Суслов А.П. Скрининговый тест клеточной миграции из микрокультур ин витро |Суслов А.П., Головин В.П., Скворцов В.Т., Коронцвит Т.А. // Иммунология. -1989. -№ 2. -С.73-76.

153. Суслов А.П. Продукция факторов, регулирующих подвижность макрофагов, в ранние сроки смешанной культуры лимфоцитов /Суслов А.П., Харкевич Д.Д. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -1981. -№ 4. -С.466.

154. Троицкий В.И. Сравнительный анализ клинического течения и микробного пейзажа у больных с различными формами рожи: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.09 / Троицкий Василий Иванович. -Москва, 2015. – 138 с.

155. Троицкий В.И., Белая О.Ф., Потекаева С.А., Свистунова Т.С., Домонова Э.А., Зуевская С.Н., Паевская О.А. Сравнение бактериологического метода и ПЦР по выявлению микроорганизмов у больных рожей //Материалы VII Международной научно – практической конференции: академическая наука - проблемы и достижения, 28-29 сентября 2015 г, с. 35 – 37.

156. Троицкий В.И. Разнообразие выявляемых возбудителей у больных рожей /Троицкий В.И., Еровиченков А.А., Потекаева С.А. [и др.]. //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2015. -Т. 20. -№ 2. -С.34-37.

157. Фазылов В. Х. Иммунологические аспекты патогенеза рожистого воспаления в сочетании с микробной экземой /В.Х.Фазылов //Российский журнал кожных и венерических болезней: Научно-практический журнал. -2000. - № 5. -С.13-14

158. Фазылов В.Х. Нарушение гемостаза и иммунитета при формировании рецидивирующей рожи, их терапевтическая коррекция: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.10 Вильдан Хайруллаевич Фазылов. -Санкт-Петербург,1996. -46с.

159. Фазылов В.Х. Озонотерапия в клинике инфекционных болезней /Фазылов В.Х., Галева Н.В., Загидуллина А.И., Таиров И.Н. //Практическая медицина. – 2013. -Т. 74. -№ 5. -С. 47-51

160. Фазылов В.Х., Гилмуллина Ф.С., Загидуллина А.И. Рожа: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. // Медицина и здравоохранение. – 2004. -Т. 4. -№ 9. -С. 3-7

161. Физиотерапия воспаления и боли (патофизиологические аспекты и методики лечения): монография /С.Г. Абрамович, В.А. Дробышев, Г. Н. Пономаренко, Л. А. Шпагина и др. – Иркутск: ИНЦХТ, 2021. – 198 с.

162. Физиотерапия и курортология /Под. Ред.В.М.Боголюбова. -Бином,2018, книги 1,2,3

163. Филина Е.И. Ультраструктурные изменения лейкоцитов периферической крови при лечении рожи с использованием метода внутрисосудистой фотомодификации крови: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 03.03.04, 14.01.09 /Елена Ивановна Филина. - Новосибирск, 2010. – 22 с.

164. Филина Е.И. Эффективность внутрисосудистого УФО крови при лечении больных с тяжелыми формами рожи: Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 2010 /Филина Е.И., Добровольский А.В., Алексеева М.В. //Инфекционные болезни. -2010. -Т.8. -№1. -С.341.
165. Фокина Е.Г. Протеин С и хроническая венозная недостаточность при роже нижних конечностей /Е.Г.Фокина //Лечащий Врач. -2015. -№ 11. -С. 7–12
166. Фокина Е.Г. Скрытый гемолиз при роже /Е.Г.Фокина. //Тромбоз, гемостаз и реология. -2016. -№ S3 (67). -С. 434-435.
167. Фокина Е.Г. Рожа нижних конечностей: картина возбудителей микозов стоп и ногтей (клинико – лабораторное наблюдение) /Фокина Е.Г., Потекаева С.А., Пилипчук Н.Г., Буренина Н.Ю. //Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2015. -Т. 2. -№8. -С. 55 – 59.
168. Фокина Е.Г. Нужна ли антимикробная терапия при роже? /Фокина Е.Г., Астрина О.С., Алешина Н.И., Митрофанова М.Ю. //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. -2015. -№ 5. -С. 33–43.
169. Фокина Е.Г. Психоз у пациента с рожей: биохимическая интерпретация клинического наблюдения /Фокина Е.Г., Потекаева С.А. // Врач - -2014. -№1. -С. 67-69.
170. Фокина Е.Г. Этиология микозов при роже нижних конечностей / Фокина Е.Г., Потекаева С.Н., Пилипчук Н.Г., Буренина Н.Ю. //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. -№ 4. -С.23-26
171. Фокина Е.Г. Лабораторная оценка рожистого воспаления /Фокина Е.Г., Рослый И.М., Потекаева С.А. //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. -2014. - № 1. -С.28–32
172. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Патогенез и диагностика рожистой инфекции. -Воронеж: изд-во ВГУ, 1986. -160 с.
173. Харитонов В.В. Лимфогенные методы в комплексном лечении рожистого воспаления. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.01.17 / Виталий Викторович Харитонов. -Москва, 2010. –24 с.
174. Хасанов А.Г. Современные методы лечения рожи /Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г. //Медицинский вестник Башкортостана – 2013. -Т. 8. -№ 5. -С.108-112
175. Храмцов М.М. Современные методы лечения и профилактики рожи /Храмцов М.М., Шипилов М.В., Манькова М.И.//Клиническая медицина. -1998. -№ 4. -С.17-21.
176. Черкасов, В.Л. Рожа /Ленинград: Медицина, 1986. -200 с.
177. Черкасов В.Л. Рожа /Руководство по внутренним болезням. Том Инфекционные болезни /под ред. В.И. Покровского. -Москва, 1996. -С.135-150.

178. Черкасов В.Л. Иммунопатологические механизмы повреждения кожи у больных рожей /Черкасов В.Л., Белецкая Л.В., Анохина Г.И., Самотолкин К.Н. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1989. -№ 11. –С.64-68

179. Черкасов В.Л. Рожа. Клиника, диагностика, лечение /Черкасов В.Л., Еровиченков А.А.//Русский медицинский журнал. -1999. -№ 8. -С.359-366

180. Черкасов В.Л. Лазеротерапия геморрагических форм рожи и её влияние на некоторые показатели гемостаза /Черкасов В.Л., Еровиченков А.А., Анохина Г.И. [и др.] //Эпидемиология и инфекционные болезни. -1998. -№ 6. -С. 44-46.

181. Черкасов В.Л. Дифференциальная диагностика рожи /Черкасов В.Л., Рыскинд Р.Р., Самотолкин К.Н. //Клиническая медицина. -1984. -Т.62.-№ 11. -С.103-107.

182. Черная Т.Т. Эффективность воздействия излучения гелий-неонового лазера при лечении больных рожей /Черная Т.Т., Заболоцкая С.И. // Врачебное дело. - 1988. -№ 9. -С.110-112.

183. Чернышев О.Б. Роль лимфовенозной микроциркуляции в развитии рожистого воспаления /Чернышев О.Б., Шатиль М.А., Петров А.В. [и др] //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2011. - Т.10. - № 1. - С.7 - 11

184. Чернышев О.Б. Иммунокоррекция рожистого воспаления на фоне заболевания вен и лимфатических сосудов нижних конечностей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.01.17 / Олег Борисович Чернышев. - Санкт-Петербург, 2010. – 20 с.

185. Шенцова В.В., Комплексное лечение рожи с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения и озонотерапии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 / Виктория Викторовна Шенцова. -Воронеж, 2008. –24 с.

186. Шип С.А. Особенности синтеза оксида азота и состояние процессов свободнорадикального окисления у больных рожей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 14.01.09 /Степан Александрович Шип. -Москва, 2010. – 24 с.

187. Шляпников С.А. Рожистое воспаление: взгляд на нестареющую проблему /С.А.Шляпников //Вестник хирургии. - 2004. -№ 4. - С.71-74.

188. Юдина Ю.В. Миграционная активность лейкоцитов на парциальные антигены стрептококка у больных рожей: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 / Юлия Владимировна Юдина. - Москва, 2005. – 197 с.

189. Юдина Ю.В. Миграционная активность лейкоцитов как показатель гиперчувствительности замедленного типа у больных рожей /Юдина Ю.В., Белая О.Ф., Паевская О.А., Зуевская С.Н. //Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. -Том 62. -№ 4. - С. 240-245

190. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням: в 2 т./Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР - Медиа. -2016. -Том 1. -С. 456-474
191. Ющук Н.Д. Иммуногенетические аспекты рожистой инфекции /Ющук Н.Д., Фролов В.М., Гайдаш И.С. [и др.] //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1991. - № 3. -С.57-59.
192. Abdullah Z., Knolle P.A. Scaling of immune responses against intracellular bacterial infection //EMBO J. -2014. -Vol. 33. -№ 20). -P.2283-2294. DOI: 10.15252/embj.201489055
193. Abrahamian F.M., Talan D.A., Moran G.J. Management of skin and soft-tissue infections in the emergency department //Infect Dis Clin North Am. -2008. -Suppl 1. –Vol. 22 -№ 1. –P. 89-116. DOI: 10.1016/j.idc.2007.12.001
194. Aguado JM, San-Juan R, Lalueza A, et al. High vancomycin MIC and complicated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia //Emerg Infect Dis. -2011. -Vol. 17. - P.1099-102. DOI: 10.3201/eid1706.101037
195. Alamiri, F., Chao, Y., Baumgarten, M., Riesbeck, K., & Hakansson, A. P. A role of epithelial cells and virulence factors in biofilm formation by *Streptococcus pyogenes* in vitro //Infection and immunity. 2020. Oct. - 88(10): e00133-20. DOI:10.1128/iai.00133-20
196. American Physical Therapy Association. Regenerative Rehabilitation. Practice and Patient Care. Available at: <http://www.apta.org/RegenerativeRehab> /Accessed October 17, 2014
197. Amin A.N, Cerceo E.A., Deitelzweig S.B. et.al. Hospitalist perspective on the treatment of skin and soft tissue infections //J Mayo Clin Proc. -2014; -89(10). –P. 1436-51. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.04.018
198. Austin E, Geisler AN, Nguyen J, Kohli I, Hamzavi I, Lim HW, Jagdeo J. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light //J Am Acad Dermatol. -2021 May. - 84(5):1219-1231. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.048. Epub 2021 Feb 25. PMID:33640508.
199. Balaji K, Thenmozhi R, Prajna L, Dhananjeyan G, Pandian SK. Comparative analysis of emm types, superantigen gene profiles and antibiotic resistance genes among *Streptococcus pyogenes* isolates from ocular infections, pharyngitis and asymptomatic children in South India //Infect Genet Evol. -2013. -19. -P.105-112. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.06.018
200. Barnett TC, Bowen AC, Carapetis JR. The fall and rise of Group A *Streptococcus* diseases //Epidemiol Infect. -2018. -V. 147. -№1. -P.6. DOI: 10.1017/S0950268818002285
201. Bacher M., Meinhardt A., Lan H.Y. et al. MIF expression in the rat brain: implications for neuronal functional //Mol.Med. -1998. –Vol.4. -P.217-230. PMC 2230367
202. Bacher M., Metz C.N., Calandra T. et al. An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation //Proc. Natl. Acad. Sci. USA -1996. -Vol.93. -P.7849-7854. DOI: 10.1073/pnas.93.15.7849

203. Bartholomeeusen S., Vandenbroucke J., Truyers C., Buntinx F. Epidemiology and comorbidity of erysipelas in primary care //Dermatology (Basel). -2007. -V. 215(2). – P.118-122. DOI: 10.1159/000104262
204. Behfar A, Terzic A, Perez-Terzic CM. Regenerative principles enrich cardiac rehabilitation practice //Am J Phys Med Rehabil. -2014. -V.93. -№11, suppl 3. -S169–S175. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000147
205. Belczak CE, Pereira de Godoy JM, Quilici Belczak S, de Moraes Silva MA, Caffaro RA Erysipelas as an aggravating factor for impaired lymphatics in saphenectomy patients //Quilici.Int Angiol. -2017 Aug. -V.36. -№4. -P.382-385. DOI: 10.23736/S0392-9590.17.03446-0.
206. Belyaeva OA, Shendrik VG, Kuznetsova LV. Indicator of phagocytic activity of monocytes and cytokine profile in patients with erysipelas of varying severity //Klin Khir. -2016. №7. -P.54-57. [In Ukrainian]. PMID:30256595
207. Berge A., Bjorck L. Streptococcal cysteine proteinase releases biologically active fragments of streptococcal surface proteins //J. Biol. Chem. -1995. -Vol.270. -P.9862-9867. DOI: 10.1074/jbc.270.17.9862
208. Bernard P. Management of common bacterial infections of the skin //Curr Op Inf Dis. -2008. -V.21. –P.122-128. PMID: 18317033
209. Berman HF, Tartof SY, Reis JN, Reis MG, Riley LW. Distribution of superantigens in group A streptococcal isolates from Salvador, Brazil //BMC Infect Dis -2014. -V.14. -P.294-300. DOI: 10.1186/1471-2334-14-294
210. Bernard P., Bedane C., Mouneier M. et al. Bacterial dermohypodermal infection: Incidence and actual place for a streptococcal origin //Ann Dermatol Ventrlool. –1995. –Vol. 122. -No 8. –P.495-500.
211. Bernard P, Christmann D, Morel M. [Management of erysipelas in French hospitals: a post-consensus conference study] //Ann Dermatol Venereol. -2005 Mar. -Vol.132. -№3. P.213-217. DOI: 10.1016/s0151-9638(05)79249-8. French.
212. Binnick AN, Klein RB, Baughman RD. Recurrent erysipelas caused by group B streptococcus organisms //Arch Dermatol. -1980. -V. 116. №7. -P.798-799. PMID: 6772113
213. Besedovsky H.O., del Rey A., Klusman I. at al. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis //J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. -1991. -Vol.40. -№4-6. -P.613-618. DOI: 10.1016/0960-0760(91)90284-c.
214. Bjornsdottir S, Gottfredsson M, Thorisdottir AS, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study //Clin Infect Dis. -2005. -Vol.41. -№10. -P.1416–1422. DOI: 10.1086/497127

215. Bischoff A. Before the problem becomes elephantine. How to solve lymphatic congestion //MMW Fortschr Med. -2012 Nov 15. -V.154. -№20. -P.14-17. DOI: 10.1007/s15006-012-1421-4. DOI: 10.1007/s15006-012-1421-4
216. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence // Lancet Infect. Dis. -2003. -V.3. -P. 191–200. DOI:10.1016/S1473-3099(03)00576-0
217. Bisno AL, Stevens DL. Chapter 198. Streptococcus pyogenes. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., 2009 [http://www. Mdconsult.com/](http://www.Mdconsult.com/)
218. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues //New England Journal of Medicine. -1996. -Vol.334. -№4. -P.240–246. DOI.org/10.1056/NEJM199601253340407
219. Bläckberg A, Trelk K, Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation //BMC Infect Dis. -2015. 15:402. doi: 10.1186/s12879-015-1134-2.
220. Bocci V. Does ozone really "cure" cancer? //Int J Cancer. –2008. V.123. -P.1222; author reply. DOI: 10.1002/ijc.23631.
221. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Bacterial diseases. In: Dermatology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; -2017. P.1187–1120.
222. Bonnetblanc J.M., Bedane C. Erysipelas: recognition and management //Am. J. Clinic Dermatol. -2003. -Vol.04. -№3. -P.157-163. DOI: 10.2165/00128071-200304030-00002.
223. Borges G.A., S.T. Elias, S.S. Da, P.O. Magalhaes, S.B. Macedo, A.P. Ribeiro, et al. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy //J. Craniomaxillofac. Surg. -2017. V.45. -P.364–370. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.01.005
224. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. //Clin Infect Dis. -2008. -V.46 Suppl 5. -P.S344-349. DOI: 10.1086/533590
225. Braidy N., M. Izadi, A. Sureda, N. Jonaidi-Jafari, A. Banki, S.F. Nabavi, et al. Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: focus on diabetes and spinal pain //J. Cell. Physiol. -2018 Apr. V.233. -№4. -P.2705–2714. DOI: 10.1002/jcp.26044
226. Brindle R, Williams OM, Barton E, Featherstone P. Assessment of Antibiotic Treatment of Cellulitis and Erysipelas: A Systematic Review and Meta-analysis //JAMA Dermatol. -2019 Jun 12. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.0884.
227. Brindle R, Williams OM, Davies P, Harris T, Jarman H, Hay AD, et al. Adjunctive clindamycin for cellulitis: a clinical trial comparing flucloxacillin with or without clindamycin for the treatment of limb cellulitis //BMJ Open. -2017. V.7: e013260. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013260
228. Brinkmann, V., Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria //Sci. -2004. -V.303. -P. 1532–1535. DOI: 10.1126/science.1092385

229. Brishkoska-Boshkovski V, Dimitrovska I, Kondova-Topuzovska I. Clinical Presentation and Laboratory Characteristics in Acute and Recurrent Erysipelas. Open Access //Maced J Med Sci. - 2019 Mar 14. -V.7. №5. -P.771-774. DOI:10.3889/oamjms.2019.213. eCollection 2019 Mar 15.
230. Brishkoska-Boshkovski V., Kondova-Topuzovska I., Damevska K., and Petrov A. Comorbidities as risk factors for acute and recurrent erysipelas. //Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. -2019. -V.7. - № 6. -P. 937–942. DOI: 10.3889/oamjms.2019.214.
231. Bruun T, Oppegaard O, Kittang BR, Mylvaganam H, Langeland N, Skrede S. Etiology of cellulitis and clinical prediction of streptococcal disease: a prospective study //Open forum infectious diseases. -2015. -V.3. -№1. -ofv181. DOI: 10.1093/ofid/ofv181. eCollection 2016 Jan.
232. Buchanan, J. T. Simpson AJ, Aziz RK, Liu GY, Kristian SA, Kotb M, Feramisco J, Nizet V. DNase expression allows the pathogen group A Streptococcus to escape killing in neutrophil extracellular traps //Curr Biol. -2006 Feb 21. -V.16. -№4. -P.396-400. DOI: 10.1016/j.cub.2005.12.039.
233. Caban M., Hall L. Chapter 131. Lymphedema: in Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation. Elsevier Inc. -2015. -P. 676-680.
234. Cannon J., Dyer J., Carapetis J., and Manning L. Epidemiology and risk factors for recurrent severe lower limb cellulitis: a longitudinal cohort study //Clinical Microbiology and Infection. -2018. -V.24 - № 10. -P.1084–1088. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.023
235. Castro SA, Dorfmüller HC. 2021 A brief review on Group A Streptococcus pathogenesis and vaccine development //R. Soc. Open Sci. 2021 Mar 10. -V.8. -№3. -P.201991. DOI:10.1098/rsos.20199
236. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2012) Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis emm sequence data base. <http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepblast.htm>.
237. Chambers HF. Editorial commentary: cellulitis, by any other name //Clin Infect Dis.-2013. V.56. -P.1763–1764. DOI: 10.1093/cid/cit126
238. Chartier C., Grosshans E. Erysipelas: an update //Int J Dermatol. -1996. -V.35. -P.779-81. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1996.
239. Chlebicki M.P., Oh C.C. Recurrent cellulitis: risk factors, etiology, pathogenesis and treatment //Curr Infect Dis Rep. -2014. -V.16(9). –P.422. DOI: 10.1007/s11908-014-0422-0
240. Clark, S. R. Ma AC, Tavener SA, McDonald B, Goodarzi Z, Kelly MM, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. Nat. Med. 2007,13, 463–469. DOI: 10.1038/nm1565
241. Cogen A.L., Yamasaki K., Sanchez K.M. et al. Selective Antimicrobial Action Is Provided by Phenol-Soluble Modulins Derived from Staphylococcus epidermidis, a Normal Resident of the Skin. // J Invest Dermatol - 2009. DOI: 10.1038/jid.2009.243

242. Cogen A.L, Yamasaki K., Muto J. et al. Staphylococcus epidermidis antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulins-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A Streptococcus //PLoS One. -2010. –V. 5. -№1. –P. e8557. DOI: 10.1371/journal.pone.0008557
243. Cohen J., Abraham E. Microbiologic finding and correlations with serum tumor necrosis factor-alpha in patients with severe sepsis and septic shock //J. Infect.Dis. -1999. -V.180. -P.116-121. DOI: 10.1086/314839.
244. Cohen-Poradosu R., Jaffe J, Lavi D. et al. Group G streptococcal bacteremia in Jerusalem //Emerg Infect Dis. – 2004. –V.10. – P.1455–1460. DOI: 10.3201/eid1008.030840
245. Commons R, Rogers S, Gooding T, Danchin M, Carapetis J, Robins-Browne R, et al. Superantigen genes in group A streptococcal isolates and their relationship with *emm* types //J Med Microbiol. -2008. -V.57. -P.1238-1246. DOI: 10.1099/jmm.0.2008/001156-0
246. Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N. et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis //Clin Infect Dis. -2003. -V.36. -№1. -P.53-59. DOI: 10.1086/345476
247. Courtney HS, Hasty DL, Dale JB. Anti-phagocytic mechanisms of Streptococcus pyogenes: binding of fibrinogen to M-related protein //Mol Microbiol. -2006. -V.59. -P.936-947. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04977x
248. Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis/ erysipelas of the lower leg: a series with community follow-up //Br J Dermatol. -2006. -V.155. -№5. -P.947–950. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07419x
249. Cox NH, Knowles MA, Porteus ID. Pre-septal cellulitis and facial erysipelas due to *Moraxella* species //Clin Exp Dermatol. -1994. -V.19. -P.321-323. DOI: 10.1111/j.1365-2230.994.tb01204.x
250. Cranendonk D. R., Lavrijsen A. P. M., Prins J. M, and Wiersinga W. J., Cellulitis: current insights into pathophysiology and clinical management //Netherlands Journal of Medicine. -2017. -V. 75. -№ 9. -P.366–378 PMID: 29219814
251. Cranendonk DR, Opmeer BC, Prins JM, Wiersinga WJ. Comparing short to standard duration of antibiotic therapy for patients hospitalized with cellulitis (DANCE): study protocol for a randomized controlled trial //BMC Infect Dis. -2014 May 5. -V.14. -P.235. DOI: 10.1186/1471-2334-14-235.
252. Crickx B. Erysipelas: evolution under treatment, complications //Ann. Dermatol. Venereol. -2001. -Vol.128. -P.358-362. PMID: 11319365
253. Cross E.L.A., Jordan H, Godfrey R, Onakpoya I J, Shears A, Fidler K, Peto T E A., Walker A S, Lewelyn M J L. Route and duration of antibiotic therapy in acute cellulitis: A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and harms of antibiotic treatment //Journal of Infection. -

2020. -V.81. -P.521–531 DOI:10.1016/j.jinf.2020.07.030

254. Cunningham M.W. Molecular Mimicry, Autoimmunity and Infection: The Crossreactive Antigens of Group A Streptococci and their Sequelae //Microbiol Spectr. -2019 July. -V.7. -№4. -P.:1-51. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0045-2018

255. Cunningham M. W. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections //Clinical Microbiology Reviews. -2000. -V.13. -№.3. -P.470-511. DOI: 10.1128/CMR.13.3.470

256. Dai T, Gupta A., Murray C.K, Vrahas M.S., George P. Tegos G.P., and Michael R. Hamblin M.R. Blue light for infectious diseases: *Propionibacterium acnes*, *Helicobacter pylori*, and beyond? //Drug Resist Updat. -2012 August. -V.15. -№4. -P.223–236. DOI: 10.1016/j.drug.2012.07.001

257. Dalal A, Eskin-Schwartz M, Mimouni D, Ray S, Days W, Hodak E, Leibovici L, Paul M. “Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis,” Cochrane Database of Systematic Reviews. -2017. -V.6, Article ID CD009758. DOI: 10.1002/14651858.CD009758.pub2

258. Dale, J. B., Washburn, R. G., Marques, M. B. & Wessels, M. R. Hyaluronate capsule and surface M protein in resistance to opsonization of group A streptococci //Infect. Immun.- 1996. -V.64. -P.1495–1501. DOI: 10.1128/iai.64.5.1495-1501.1996.

259. Dauby N, Miendje Deyi VY, Delforge V, Martiny D, Mekkaoui L, Hallin M, et al. *Streptococcus pyogenes* infections with limited emm-type diversity in the homeless population of Brussels, 2016-2018 //Int J Infect Dis. -2019. -V.81. -P.52-56. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.01.026

260. David CV, Chira S, Eells SJ et al. Diagnostic accuracy in patients admitted to hospitals with cellulitis //Dermatol Online J. -2011. -V. 17. -P.1. PMID: 21426867

261. Davies M.R., McMillan D.J., Beiko R.G. et al. Virulence profiling of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* isolated from infected humans reveals 2 distinct genetic lineages that do not segregate with their phenotypes or propensity to cause diseases //Clin Infect Dis - 2007 - V. 44. – P.1442 – 1454. DOI: 10.1086/516780

262. DebRoy S, Li X, Kalia A, Galloway-Pena J, Shah BJ, Fowler VG, et al. Identification of a chimeric emm gene and novel emm pattern in currently circulating strains of emm4 Group A *Streptococcus* //Microb Genom. -2018 Nov. -V.4. -№11. e000235. DOI: 10.1099/mgen.0.000235. Epub 2018 Nov 9.

263. Denis O., Simonart T. Involvement of *Staphylococcus aureus* in erysipelas //Dermatology. -2006. –V. 212. -№.1. -P.1-3. DOI: 10.1159/000089013.

264. Dequidt L, Jullie ML, Seneschal J, Werfel T, Taïeb A. Recurrent erysipelas of the face with hyperimmune reaction to group C streptococcus //Br J Dermatol. -2018 Aug. -V.179. №2. - P.524-525. doi: 10.1111/bjd.16538. Epub 2018 May 29.

265. De Oliveira DM, Hartley-Tassell L, Everest-Dass A, Day CJ, Dabbs RA, Ve T, et al.

Blood group antigen recognition via the Group A Streptococcal m protein mediates host colonization //MBio. -2017. -V.8. -P.2237-2249. DOI: 10.1128/mBio.02237-16.

266. DiNubile M.J., Lipsky B.A. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep //J Antimicrob Chemother -2004 -53(Suppl 2). -P.1137-1150. DOI: 10.1093/jac/dkh202

267. Doern C.D., Roberts A.L., Hong W., Nelson J, Lukomski S., Swords W.E., Reid S.D. Biofilm formation by group A Streptococcus: a role for the streptococcal regulator of virulence (Srv) and streptococcal cysteine protease (SpeB) //Microbiology. -2009155. -P.46-52. DOI: 10.1099/mic.0.021048-0

268. Dryden M.S. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology //Int J Antimicrob Agents. - 2009. – V. 34 (Suppl 1). - P.S2 – S7. DOI: 10.1016/S0924-8579(09)70541-2.

269. Dupuy A., Benchikhi H., Roujeau J-C. et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study //BMJ. -1999.-Vol.318. -№4. -P.1591-1594. DOI: 10.1136/bmj.318.7198.1591.

270. Edelsberg J., Taneja C., Zervos M. et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections //Emerg Infect Dis. - 2009. – V.15. – P. 1516 – 1518. DOI: 10.3201/eid1509.081228

271. Edwards, R. J. Taylor GW, Ferguson M, Murray S, Rendell N, Wrigley A, et al. Specific C-terminal cleavage and inactivation of interleukin-8 by invasive disease isolates of *Streptococcus pyogenes* // J. Infect. Dis. -2005. -V.192. -P. 783–790 DOI: 10.1086/432485

272. Ekelund K., Skinhøj P., Madsen J. et al. Invasive group A, B, C and G streptococcal infections in Denmark 1999 – 2002: epidemiological and clinical aspects //Clin Microbiol Infect. - 2005. –V.11. –P. 569–576. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01169.x

273. Elvis A.M., Ekta J.S. Ozone therapy: A clinical review //J. Nat Sci Biol Med. -2011 Jan-Jun. -V.2. -№1. -P.66–70. DOI: 10.4103/0976-9668.82319.

274. Emene C., Rizvanov A.A., Kravchenko I.E., Zamergrad M.V. The Group A Streptococcus (GAS) and Oxidative Stress Interaction / «BioNanoScience» (CIIIA). -2017. -Tom 7. - №1. -P.233-236 Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s12668-016-0327-5>. DOI: 10.1007/s12668-016-0327-5.

275. Emene CC, Kravchenko IE, Aibatova GI, Rizvanov A A. Analysis of Serum Cytokines and Single-Nucleotide Polymorphisms of SOD1, SOD2, and CAT in Erysipelas Patients. //Hindawi Journal of Immunology Research. Volume 2017, Article ID 2157247, 14pages. DOI:10.1155/2017/2157247

276. Empinotti J.C., Uyeda H., Ruaro R.T. et al. Pyodermitis //Ann Bras hermatol. -2012. –V. 87. -№2. –P.277-284. DOI: 10.1590/s0365-05962012000200013

277. Esposito S, Noviello S, Leone S. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(2):109–115. doi: 10.1097/QCO.0000000000000239
278. Enwemeka CS, Williams D, Hollosi S, Yens D, Enwemeka SK. Visible 405 nm SLD light photodestroys methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in vitro // *Lasers Surg Med.* -2008. -V.40. -P.734–737. DOI: 10.1002/lsm.20724
279. Eriksson B., Jorup-Rönstrom C., Karkkonen K., et al. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects // *Clin. Infect. Dis.* -1996. -V.23. -№5. -P.1091–1098. DOI: 10.1093/clinids/23.5.1091.
280. Eriksson BKG, Karkkonen K, Jorup-Rönström C, Wretling B. Frequent colonization of beta-haemolytic streptococci at various body sites including the perineum and anal canal during erysipelas and cellulitis // *Infect Dis Ther.* -2019. -V.51. -№7. -P.534–540. DOI: 10.1080/23744235.2019.1606934
281. Fernie-King, B. A. D J Seilly, C Willers, R Würzner, A Davies, P J Lachmann Streptococcal inhibitor of complement (SIC) inhibits the membrane attack complex by preventing uptake of C5b7 onto cell membranes // *Immunology.* -2001. -V.103. -P.390–398. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2001.01249.x.
282. Fernandez-Miranda JC, Pathak S, Engh J, Jarbo K, Verstynen T, Yeh FC, et al. High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications // *Neurosurgery.* -2012 Aug. -V.71. -№2. -P.430-53. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182592faa.
283. Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations.* Oklahoma City, OK: University of Oklahoma Health Sciences Center; -2016. -V. 42. -P.193–204. DOI:10.1093/femsre/fux057
284. Figtree, M., Konecny P., Jennings Z., C Goh, S A Krilis, S Miyakis. Risk stratification and outcome of cellulitis admitted to hospital // *J Infect.* -2010. -Vol. 60. -№6. -P.431-439. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.03.014
285. Fisher JM, Feng JY, Tan SY, Mostaghimi A. Analysis of readmissions following hospitalization for cellulitis in the United States // *JAMA Dermatol.* -2019. -V.155. -№6. -P.720–723. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.4650
286. Fischer, Koch H. U., Haas R. Improved Preparation of Lipoteichoic Acids // *Biochem.* -1983. -Vol.133. -P.523-530. DOI: 10.1111/j.1432-033.1983.tb07495.x
287. Fischetti V.A. Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior // *Clin Microbiol Rev.* – 1989. – V.2. – P.285 – 314. DOI: 10.1128/CMR.2.3.285
288. Freitas A, Rodrigues JFM. Elephantiasis nostras verrucosa secondary to recurrent erysipelas. // *BMJ Case Rep Published Online First.* DOI: 10.1136/bcr-2017-221014

289. Frost HR, Sanderson-Smith M, Walker M, Botteaux A, Smeesters PR. Group A streptococcal M-like proteins: from pathogenesis to vaccine potential //FEMS Microbiol. Rev. -2018 Mar 1. -V.42. -№2. -P.193-204. DOI: 10.1093/femsre/fux057.

290. Fuchs, T. A. Alexander Brill, Daniel Duerschmied, Daphne Schatzberg, Marc Monestier, Daniel D Myers Jr, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis //Proc. Natl Acad. Sci. USA/ -2010 Sep 7. -V.107. -№36. -P.15880-15885. DOI: 10.1073/pnas.1005743107

291. Fuller A.T. The formamide method for the extraction of polysaccharides from haemolytic streptococci //Brit. J. Exp. Pathol. -1938. -Vol.19. -№2. -P.130-139.

292. Fuursted K, Stegger M, Hoffmann S, Lambertsen L, Andersen PS, Deleuran M et al Description and characterization of a penicillin-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *Equisimilis* clone isolated from blood in three epidemiologically linked patients //J Antimicrob Chemother. -2016. -V. 71. -№12. – P.3376–3380. DOI:10.1093/jac/dkw320

293. Gabillot-Carré M, Roujeau JC Acute bacterial skin infections and cellulitis //Curr Opin Infect Dis.-2007.-V.2 -№2. P.118-23. Review DOI: 10.1097/QCO.0b013e32805dfb2d.PMID: 17496568

294. Gao Z., Tseng C.H., Pei Z. et.al. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota //Proc Natl Acad Sci USA. –2007.–V.104. -P.2927–2932. DOI: 10.1073/pnas.0607077104

295. Garza ZCF, Born M, Hilbers PAJ, van Riel NAW, Liebmann J. Visible Blue Light Therapy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities //Curr Med Chem. -2018. -V.25. -№40. -P.:5564-5577. DOI: 10.2174/0929867324666170727112206. PMID: 28748760.

296. Giesbrecht K., Förmer Sandra, Sähr Aline, Heeg Klaus and Hildebrand Dagmar, Streptococcal Pyrogenic Exotoxin A-Stimulated Monocytes Mediate Regulatory T-Cell Accumulation through PD-L1 and Kynurenine //Int. J. Mol. Sci. -2019. -V. 20. -P. 3933. DOI:10.3390/ijms20163933

297. Goldmann O. Rohde M., Chhatwal G.S., Medina E. Role of macrophages in host resistance to group A streptococci //Infect.Immun. -2004; -V.72. -№5. -P.2956-2963. DOI: 10.1128/IAI.72.5.2956-2963.2004.

298. Gomelsky M, Hoff WD. Light helps bacteria make important lifestyle decisions //Trends Microbiol. -2010. -V.19. -P.441–448. DOI: 10.1016/j.tim.2011.05.002.

299. Guberman D., Gilead L.T., Zlotogorski A., Schamroth J.J. Bullous erysipelas: A retrospective study of 26 patients //Am Acad Dermatol. -1999. -V.41(5 Pt 1). -P. 733-737. DOI: 10.1016/s0190-9622(99)70009-5

300. Guffey JS, Wilborn J. In vitro bactericidal effects of 405-nm and 470-nm blue light //Photomed Laser Surg. -2006. -V. 24. -P.684–688. DOI: 10.1089/pho.2006.24.684

301. Guillaumet-Adkins A., Y. Yanez, M.D. Peris-Diaz, I. Calabria, C. Palanca-Ballester //J. Sandoval, Epigenetics and oxidative stress in aging, *Oxidative Med. Cell. Longev.* -2017. 9175806. DOI: 10.1155/2017/9175806
302. Gunderson C.G., Cherry B.M., and Fisher F. Do Patients with Cellulitis Need to be Hospitalized? A Systematic Review and Meta-analysis of Mortality Rates of Inpatients with Cellulitis. //J Gen Intern Med. -2018. -V.33. -№9. -P.1553–1560 DOI: 10.1007/s11606-018-4546-z]
303. Gunderson CG., Cellulitis: definition, etiology and clinical features //Am J Med. -2011. - V.124. -№12. -P.1113-1122. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.06.028
304. Gunderson C.G., Martinello R.A. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas / J Infect. -2012. –V. 64. -№2. –P.148-155. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.11.004
305. Hashmi J.T., Huang Y-Y., Sharma S.K., Kurup D.B., Taboada L.D., Carroll J.D., Hamblin M.R. Effect of Pulsing in Low-Level Light Therapy Lasers // Surg Med. -2010 August. -V.42 -№.6ю -P.450–466. DOI:10.1002/ism.20950
306. Hakkim, A., Barbara G. Fürnrohr, Kerstin Amann, Britta Laube, Ulrike Abu Abed, Volker Brinkmann, Martin Herrmann, Reinhard E. Voll, and Arturo Zychlinsky. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis //Proc. Natl Acad. Sci. USA. -2010. - V.107. -P. 9813–9818. DOI: 10.1073/pnas.0909927107.
307. Hanses F. Bacterial skin and soft tissue infections //Z Rheumatol. -2017 Nov. -V.76. -№ 9. -P.745-751. DOI: 10.1007/s00393-017-0378-1. [Article in German]
308. Harrington J.T. Macrophage migration from agarose droplet: a micro method for the assay of delayed hypersensitivity in the mouse //Cell.Im. Mus. -1974. -Vol.172. –P.4536-4542.
309. Harriott MM, Noverr MC. Candida albicans and Staphylococcus aureus form polymicrobial biofilms: effects on antimicrobial resistance //Antimicrob. Agents Chemother. -2009. - V.53. -P.3914-3922. DOI: 10.1128/AAC.00657-09
310. Heagerty A.H.M. Cellulitis and erysipelas/in Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies, Fourth Edition/Mark G. Lebwohl, Warren R. Heymann, John Berth-Jones, and Ian Coulson, Saunders an imprint of Elsevier. -2014 –P. 130-132.
311. Heinig B, Lotti T, Tchernev G, Wollina U. Hereditary Lymphedema of the Leg – Open Access MACED //J Med Sci. A Case Report. -2017 Jul. -V.19. №5(4). -P.451-453. DOI: 10.3889/oamjms.2017.082. eCollection 2017 Jul 25.
312. Hirsch T, Wahl U. Practical Approaches for Post-Operative and Post-Traumatic Lymphoedemas //Zentralbl Chir. -2017 Jun. -V.142. №3. -P.287-296. DOI: 10.1055/s-0042-110792. Epub 2016 Jul 18. Review. German.

313. Horstmann R.D., Sievertsen H.J., Knobloch J., Fischetti V.A. Antiphagocytic activity of streptococcal M protein: selective binding of complement control protein factor H //Proc Natl Acad Sci USA. -1988. - V. 85. - P.1657–1661. DOI: 10.1073/pnas.85.5.1657
314. Humar D., Datta V., Bast D.J. et al. Streptolysin S and necrotising infections produced by group G streptococcus //Lancet. -2002. -V.359. -№9301. -P.124-129. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07371-3
315. Humeau A., Steenbergen W, Nilsson H, Stromberg T. Laser Doppler perfusion monitoring and imaging: novel approaches //Med. Biol. Eng. Comput. -2007. -V.45. -P.421-435. DOI: 10.1007/s11517-007-0170-5
316. Ibrahim F, Khan T, Pujalte GGA. Bacterial Skin Infections //Care Clin. Office Pract. - 2015. -V.42. -P.485-99.
317. Ikebe T, Okuno R, Sasaki M, Kanda Y, Otsuka H, Kawahara R et al. Molecular characterization and antibiotic resistance of Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis isolated from patients with streptococcal toxic shock syndrome //J Infect Chemother: official journal of the Japan Society of Chemotherapy. – 2017. -V. 24. -№2. -P.117–122. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.09.013
318. Ikebe T, Tominaga K, Shima T, Okuno R, Kubota H, Ogata K et al. Increased prevalence of group A streptococcus isolates in streptococcal toxic shock syndrome cases in Japan from 2010 to 2012 //Epidemiol Infect. -2015. -V.143. -№4. -P.864–872. DOI: 10.1017/S0950268814001265.
319. Inghammar M., Rasmussen M., and Linder A., “Recurrent erysipelas-risk factors and clinical presentation” //BMC Infectious Diseases. -2014. -V.14. - №1. -P270. DOI:10.1186/1471-2334-14-270.
320. Ioffe I, Zelenyi I, Meleshchenko A, Meleshchenko N, Karpenko P. Indexes of cytokine profile of blood in patients with complicated erysipelas //Georgian Med News. -2018 Jan. -V.274. - P.13-18. PMID:29461220
321. Jorup-Ronstrom C, Britton S. Recurrent erysipelas: predisposing factors and costs of prophylaxis //Infection. -1987. -V.15. -№2. -P.105–106. DOI: 10.1007/BF01650206
- 322 Jackson MA. Skin Infections. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Saunders, an im-print of Elsevier Inc. – 2014. -P.772-22.
323. Jendoubi F, Rohde M, Prinz JC. Intracellular Streptococcal Uptake and Persistence: A Potential Cause of Erysipelas Recurrence //Front Med (Lausanne). -2019 Jan 29. -V..6. -P.6. DOI: 10.3389/fmed.2019.00006. eCollection 2019.
324. Johansson E, Claesson R, van Dijken JW. Antibacterial effect of ozone on cariogenic bacterial species //J Dent. -2009. -V.37. №6. -P.449- 453. DOI: 10.1016/j.jdent.2009.02.004

325. Johnson K.E., Kiyatkin D.E., An A.T. et al. PCR offers no advantage over culture for microbiologic diagnosis in cellulites //Infection. -2012. -V.40. -№5. -P.537-541. DOI: 10.1007/s15010-012-0289-7
326. Karakonstantis S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845187/> - affiliation-1 Is Coverage of *S. Aureus* Necessary in cellulitis/erysipelas? A Literature Review //Infection. -2020 Apr. -V.48. -№2. -P.183-191. DOI: 10.1007/s15010-019-01382-7. Epub 2019 Dec 16.
327. Karlsson M, Tarp B. Facial erysipelas requiring intubation //Ugeskr Laeger. -2016 Jul 25. -V.178. -№ 30. -pii: V67852. Danish. PMID:27460575
328. M. Karppeleinen, T. Siljander, J. Aittoniemi et al. Predictors of recurrent cellulitis in five years. Clinical risk factors and the role of PTX3 and CRP //Journal of Infection. -2015. V70. -№. 5. -P. 467–473. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.11.002
329. Keast DH, Despatis M, Allen JO, Brassard A. Chronic oedema/lymphoedema: under-recognised and under-treated //Int Wound J. -2015 Jun. -V.12. -№3. -P.328-33. DOI: 10.1111/iwj.12224. Epub 2014 Feb 12. Review.
330. Kleinpenning MM, Smits T, Frunt MH, van Erp PE, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM. Clinical and histological effects of blue light on normal skin //Photodermatol Photoimmunol Photomed. -2010. -V.26. -P.16–21. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2009.00474.x.
331. Kessenbrock, K. Markus Krumbholz, Ulf Schönemarker, Walter Back, Wolfgang L Gross, Zena Werb, Hermann-Josef Gröne, Volker Brinkmann, and Dieter E Jenne Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis //Nat. Med. -2009. -V.15. -P.623–625
332. Khaksari K., Nguyen T., Hill B., Quang T., Perreault J., Gorti W., Malpani R., Blick E. Cano T.G., Shadgan B., Gandjbakhche A.H. Review of the efficacy of infrared thermography for screening infectious diseases with applications to COVID-19 //Journal of Medical Imaging. -2021. 010901-1-15. - V. 8(S1). DOI: 10.1117/1.JMI.8.S1.010901
333. Khan RMA, Anwar A, Pirzada ZA. Streptococcus pyogenes strains associated with invasive and non-invasive infections present possible links with *emm* types and superantigens //Iran J Basic Med Sci. -2020/ -V.23. -P.133-139. DOI: 10.22038/IJBMS.2019.38635.9164
334. Ki V., Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care // Can J Infect Dis Med Microbiol. - 2008. - V.19 – P.173 – 184. DOI: 10.1155/2008/846453
335. Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 6. Art. No.: CD004299. DOI: 10.1002/14651858.CD004299.pub2.

336. Kleinpenning MM, Smits T, Frunt MH, van Erp PE, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM. Clinical and histological effects of blue light on normal skin //Photodermatol Photoimmunol Photomed. -2010. -№26. -P.16–21. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2009.00474.x

337. Klotz C, Courjon J, Michelangeli C, Demonchy E, Ruimy R, Roger PM. Adherence to antibiotic guidelines for erysipelas or cellulitis is associated with a favorable outcome //Eur J Clin Microbiol Infect Dis. -2019 Apr. -V.38. -№4. -P.703-709. DOI: 10.1007/s10096-019-03490-6. Epub 2019 Jan 26.

338. Komatsu Y, Okazaki A, Hirahara K, Araki K, Shiohara T Differences in clinical features and outcomes between group A and group G Streptococcus-induced cellulitis //Dermatology Basel, Switzerland. -2015. -V.230. -№3. -P.244–249. DOI: 10.1159/000371813

339. Kosior E, Reich A. Evaluation of Antibiotic Treatment on the Duration of Hospitalization of Patients with Erysipelas and Bacterial Cellulitis //Dermatol Ther (Heidelb). -2019 Mar. -V.9. -№1. -P.159-166. DOI: 10.1007/s13555-018-0276-8. Epub 2018 Dec 7.

340. Koster J. B, Kullberg B. J., and Van Der Meer J. W., Recurrent erysipelas despite antibiotic prophylaxis: an analysis from case studies // Netherlands Journal of Medicine. -2007. -V.65. -№ 3. -P. 89–94. PMID: 17387234

341. Kozłowska D, Myśliwiec H, Kiluk P, Baran A, Milewska AJ, Flisiak I. Clinical and epidemiological assessment of patients hospitalized for primary and recurrent erysipelas //Przegl Epidemiol. -2016. -V.70. -№4. -P.575-584. English, Polish. PMID:28221013

342. Kucuksezer U.C., E. Zekiroglu, P. Kasapoglu, S. Adin-Cinar, E. Aktas-Cetin, G. Deniz, A stimulatory role of ozone exposure on human natural killer cells. //Immunol. Investig. -2014. -V.43. -P.1–12. DOI: 10.3109/08820139.2013.810240.

343. Kwak YG, Choi S-H, Kim T, Park SY, Seo S-H, Kim MB, et al. Clinical guidelines for the antibiotic treatment for community-acquired skin and soft tissue infection //Infect Chemother. -2017. -№49. -P.301–325. DOI: 10.3947/ic.2017.49.4.301.

344. Lagi F, L. Ottino, E. Mantengoli, A. Distefano, et al. Early discharge criteria in patients with acute bacterial skin and skin structure infections in a large tertiary-care teaching hospital in Florence, Italy. //Eur J Clin Microbiol Infect Dis. -2019 Sep. -V.38. -№9. -P.1781-1785. DOI: 10.1007/s10096-019-03609-9. Epub 2019 Jun 20.

345. Lamb L., Morgan M. Skin and soft tissue infections in the military //J R Army Med Corps. -2013. -V.159. -P.215–223. DOI: 10.1136/jramc-2013-000134.

346. Larru B., Gerber J.S. Cutaneous Bacterial Infections Caused by Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes in Infants and Children //Pediatr Clin N Am. - 2014. - V.61. - P.457-478. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.12.004.

347. Lau K, Höger PH. Skin diseases associated with obesity in children //Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. -2013 Apr. -V.56. -№4. -P.539-542. DOI: 10.1007/s00103-012-1641-x. German
348. Lazzarini L, Conti E, Tositti G, de Lalla F. Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. //J Infect -2005. -№51. -P.383–389. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.12.010
349. Lee J.H., R. Uhl J.R.; Cockerill II F.R.I, Weaver A.L., Orvidas L.J. Real-Time PCR vs Standard Culture Detection of Group A -Hemolytic Streptococci at Various Anatomic Sites in Tonsillectomy Patients //Arch Otolaryngol Head Neck Surg. -2008 Nov. -V.134. -№11. -P.1177-1181. DOI:10.1001/archotol.134.11.1177.
350. Leung T. NH, Hon KL, Leung A.KC. Group A *Streptococcus* disease in Hong Kong children: an overview 3. //Hong Kong Med J -2018 Dec. -V.24. -№6. -P.593–601. Epub 9 Nov 2018 DOI: 10.12809/hkmj187275
351. Li W-J, Chiang H, Kuo T-F, et al. Evaluation of articular cartilage repair using biodegradable nanofibrous scaffolds in a swinemodel: a pilot study // J Tissue Eng Regen Med. -2009. -№3. -P.1–10. DOI: 10.1002/term.127.
352. Li K, Liu N, Fu L, Wang L, Chen J, Liang C, Zhang Y. Therapeutic effect of heating and bandage treatment for chronic lymphedema of extremities accompanied with erysipelas: a report of 80 cases //Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi. -2015 Jan. -V.31. -№1. -P.39-42. Chinese. PMID:26027323
353. Li, P. Li M, Lindberg MR, Kennett MJ, Xiong N, Wang Y. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps //J. Exp. Med. -2010. -№207. -P.1853–1862. DOI: 10.1084/jem.20100239
354. Lina G., Boutite F., Tristan A. et al. Bacterial competition for human nasal cavity colonization: role of Staphylococcalagr alleles //Appl. Environ. Microbiol. -2003. –V.69. –P.18–23. DOI: 10.1128/AEM.69.1.18-23.2003.
355. Linke M, Booken N. Risk factors associated with a reduced response in the treatment of erysipelas //J Dtsch Dermatol Ges. -2015 Mar. -V.13. -№3. -P.217-225. Epub 2015 Feb 23. English, German. doi: 10.1111/ddg.12575
356. Lintges M, van der Linden M, Hilgers RD, Arlt S, AlLahham A, Reinert RR, et al. Superantigen genes are more important than the emm type for the invasiveness of group A *Streptococcus* infection. //J Infect Dis. -2010. № 202. -P.20-28. DOI: 10.1086/653082.
357. Lipovsky A, Nitzan Y, Gedanken A, Lubart R. Visible light-induced killing of bacteria as a function of wavelength: implication for wound healing //Lasers Surg Med. -2010. -№42. -P467–472. DOI: 10.1002/lsm.20948

358. Lipsky B.A., Weigelt J.A., Gupta V. et al. Skin, soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: epidemiology and microbiological, clinical and economic outcomes //Infect Control Hosp Epidemiol. -2007. – V.28. - P.1290 – 1298. DOI: 10.1086/520743

359. Long V. The Myth of Erysipelas-Fire, Water, and Blood //JAMA Dermatol. -2017 Jan 1. - V.153. -№1. -P.48. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.0101.

360. Maclean M, Macgregor SJ, Anderson JG, Woolsey GA. The role of oxygen in the visible-light inactivation of *Staphylococcus aureus* //J Photochem Photobiol B. -2008b. -№92. -P.180–184. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2008.06.006.

361. Maclean M, MacGregor SJ, Anderson JG, Woolsey G. Inactivation of bacterial pathogens following exposure to light from a 405-nanometer light-emitting diode array //Appl Environ Microbiol. -2009. -№75. -P.1932–1937. DOI: 10.1128/AEM.01892-08

362. Majcherczyk P.A., Rubli E., Heumann D. et al. Teichoic acids are not required for *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* cell walls to trigger the release of tumor necrosis factor by peripheral blood monocytes //Infect. Immun. -2003. –Vol.71. –№.7. –P.3707-3713. DOI: 10.1128/IAI.71.7.3707-3713.2003.

363. Marcelin JR, Challener DW, Tan EM, Lahr BD, Baddour LM. Incidence and effects of seasonality on nonpurulent lower extremity cellulitis after the emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* //Mayo Clin Proc. -2017. -№92. -P.1227–33. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.04.008

364. Margolis E., Yates A., Levin B.R. The ecology of nasal colonization of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*: the role of competition and interactions with host's immune response //BMC Microbiol. -2010. –V.10. – P.59. DOI: 10.1186/1471-2180-10-59.

365. Marks LR, Mashburn-Warren L, Federle MJ, Hakansson AP. *Streptococcus pyogenes* biofilm growth *in vitro* and *in vivo* and its role in colonization, virulence, and genetic exchange //J Infect Dis. --2014. -№210. -P.25-34. DOI: 10.1093/infdis/jiu058

366. Mason JM, Thomas KS, Crook AM, Foster KA, Chalmers JR, Nunn AJ, Williams HC. Prophylactic antibiotics to prevent cellulitis of the leg: economic analysis of the PATCH I & II trials. //PLoS One. -2014 Feb 14. -V.9. –№2. -P. e82694. DOI: 10.1371/journal.pone.0082694. eCollection 2014.

367. Matysik A, Kline KA. 2019. *Streptococcus pyogenes* capsule promotes microcolony-independent biofilm formation //J Bacteriol. -2019 Aug 22. -V.201. -№18. -P. e00052-19. DOI: 10.1128/JB.00052-19

368. Matés JM, Segura JA, Alonso FJ, Márquez J. Roles of dioxins and heavy metals in cancer and neurological diseases using ROS-mediated mechanisms. //Free Radic Biol Med. -2010 Nov 15. - V.49. -9. -P.1328-41. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.07.028.

369. Maxwell-Scott H, Kandil H. Core training Diagnosis and management of cellulitis and erysipelas //Br J of hospital Medicine. -2015. -V.76. -№8. -P.114-117. Published Online: 8 Aug 2015 DOI.10.12968/hmed.2015.76.8.

370. McCaig L.F., McDonald L.C., Mandal S., Jernigan D.B. Staphylococcus aureus - associated skin and soft tissue infections in ambulatory care //Emerg Infect Dis. - 2006. – V.12. – P.1715 – 1723. DOI: 10.3201/eid1211.060190.

371. McHenry CL, Wu J, Shields RK. Potential regenerative rehabilitation technology: implications of mechanical stimuli to tissue health //BMC Res Notes. -2014. -№7. -P.334. DOI: 10.1186/1756-0500-7-334.

372. McKee P.H., Calonje E., Granter S. Infectious diseases of the skin. In: McKee PH. Pathology of the Skin with Clinical Correlations. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; -2005.-P.872-75.

373. McMillan D.J., Bessen D.E., Pinho M. et al. Population genetics of Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis reveals widely dispersed clones and extensive recombination //PLoS One. - 2010. – V.5. – P.e11741. DOI: 10.1371/journal.pone.0011741.

374. McMillan DJ, Drèze PA, Vu T, Bessen DE, Guglielmini J, Steer AC et al. Updated model of group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. //Clin. Microbiol. Infect. -2013. -V.19. -E222–E229. DOI:10.1111/1469-0691. 12134

375. Medina E, Goldmann O, Toppel AW, Chhatwal GS. Survival of Streptococcus pyogenes within host phagocytic cells: a pathogenic mechanism for persistence and systemic invasion //J. Infect. Dis. -2003. -V.187. -P.597–603. DOI:10. 1086/373998

376. Meehan M, Murchan S, Gavin PJ, Drew RJ, Cunney R. Epidemiology of an upsurge of invasive group A Streptococcal infections in Ireland, 2012-2015 //J Infect. -2018. -№77. -P.183-190. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.05.010

377. Mehta A., Rodriguez C., Sheath K. et al. Control of methicillin resistant Staphylococcus aureus in a tertiary care Centre- A five year study //J. Med. Microbial. -1998. –V.16. – P. 31-34.

378. Michael Y, Shaukat NM. Erysipelas. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-2020 Apr. 27. PMID:30335280 Free Books & Documents

379. Miller J Michael, Binnicker Matthew J, Campbell Sheldon, Carroll Karen C, Chapin Kimberle C, et al. Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology //Clin Infect Dis. -2018 Sep 15. -V.67. -№6. -P. e1–e94. Published online 2018 Jun 28. DOI: 10.1093/cid/ciy381

380. Moet G.J., Jones R.N., Biedenbach D.J. et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004) //Diagn Microbiol Infect Dis -2007. -V.57. -№1. -P.7-13. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.05.009.

381. Mohanty S, Behera B, Sahu S, Praharaj AK. Recent pattern of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Eastern India and the emergence of reduced susceptibility to vancomycin //J Lab Physicians. -2019. -V.11.-P.340-345: DOI: 10.4103/JLP.JLP_39_19.

382. Mokni M, Dupuy A, Denguezli M, et al. Risk factors for erysipelas of the leg in Tunisia: a multicenter case-control study. *Dermatology*. 2006;212(2):108–112. doi: 10.1159/000090649

383. Molinari G, Chhatwal GS. Invasion and survival of *Streptococcus pyogenes* in eukaryotic cells correlates with the source of the clinical isolates //J. Infect. Dis. -1998. -V.177. -№6. -P.1600–1607. DOI:10.1086/515310

384. Moran GJ, Krishnadasan A, Mower WR, Abrahamian FM, LoVecchio F, Steele MT, et al. Effect of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole vs cephalexin alone on clinical cure of uncomplicated cellulitis: a randomized clinical trial //JAMA. -2017. -V.317. -P.2088–2096. DOI: 10.1001/jama.2017.5653.

385. Morris A. D. Cellulitis and erysipelas //Clinical Evidence. -2008. -V.01. -P.:1708 PMID: PMC2907977

386. Müller D.P., Hoffmann R., Welzel J. Microorganisms of the toe web and their importance for erysipelas of the leg //J Dtsch Dermatol Ges. -2014. -V.12. -№8. -P.691-695. DOI: 10.1111/ddg.12374

387. Murray A.H. Differential diagnosis of a red face //J. Cutan. Med. Surg. - 1998. – №6. - Suppl. 4. -P.11-15. PMID: 9873123

388. Mussi M, Gaddy JA, Cabruja M, Arivett BA, Viale AM, Rasia R, Actis LA. The opportunistic human pathogen *Acinetobacter baumannii* senses and responds to light //J Bacteriol. - 2010. -V. 192. -P.6336– 6345. DOI: 10.1128/JB.00917-10.

389. Nair N., Biswas R, Götz F, Biswas L. Impact of *Staphylococcus aureus* on pathogenesis in polymicrobial infections //Infect Immun.-2014. -V.82. -№6. -P.2162-2169. DOI:10.1128/IAI.00059-14

390. Nathan C.F., Karnovsky M.L., David J.R. Alterations of macrophage functions by mediators from lymphocytes //J.Exp.Med. -1971. -V.133. -P.1356-1376. DOI: 10.1084/jem.133.6.1356.

391. Newberger Ryan, Gupta Vikas. *Streptococcus Group A*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.2020 Aug 10. NBK559240 Review

392. Norland R., Muchnick M., Harmon Z., Chin T., Kakar R.S. Opportunities for Regenerative Rehabilitation and Advanced Technologies in Physical Therapy: Perspective from Academia. *Physical Therapy*. - April 2016. -V.96. -№4. -P.550-557. DOI: 10.2522/ptj.20150057

393. NICE. Cellulitis and erysipelas: antimicrobial prescribing. Draft for consultation. In: Nice guideline. -2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10131/documents>
394. Nygren D, Nilson B, Rasmussen M. Case of Recurrent Erysipelas Caused by *Streptococcus mitis* Group //Case Rep Infect Dis. -2018 May 30.2018:5156085. DOI: 10.1155/2018/5156085. eCollection 2018.
395. Obaitan I, Dwyer R, Lipworth AD et al. Failure of antibiotics in cellulitis trials: a systematic review and meta-analysis //Am J Emerg Med. -2016. -V.34. -P.1645–1652. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.05.064.
396. Oehler E, Porteu-Barbedet S. Erysipelas //Rev Prat. - 2017 Nov 20. -V.67. №9. -P.991-996. French. PMID: 30516910
397. Oh CC. Cellulitis and erysipelas: prevention //BMJ Clin Evid. -2015 Nov 18. pii: 1708. PMID:26580894
398. Oh C.C., Henry Chung Hung Ko, Haur Yueh Lee, Nasia Safdar, Dennis G. Maki, Maciej Piotr Chlebicki. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: A systematic review and meta-analysis //Journal of Infection. -2014. -V.69. -P. 26e34 DOI.10.1016/j.jinf.2014.02.011]
399. Okada N, Pentland AP, Falk P, Caparon MG. M protein and protein F act as important determinants of cell-specific tropism of *Streptococcus pyogenes* in skin tissue //J Clin Invest. -1994 Sep. -V.94. -№3. -P.965-977. DOI: 10.1172/JCI117463.
400. O'Neill AM, Thurston TLM, Holden DW. Cytosolic replication of group A *Streptococcus* in human macrophages //mBio. -2016. -V.7. -P. e00020-16. DOI:10.1128/mBio.00020-16
401. O'Seaghda M, Wessels MR. Streptolysin O and its co-toxin NAD-glycohydrolase protect group A *Streptococcus* from Xenophagic killing //PLoS Pathog. -2013. -V.9. -№6. -P. e1003394. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003394. Epub 2013 Jun 6.
402. Ortiz-Lazo E, Arriagada-Eggen C, Poehls C, Concha-Rogazy M. An update in the treatment and management of Cellulitis //Actas Dermosifiliogr Actions. -2019 Mar. -V.110. №2. -P.124-130. DOI: 10.1016/j.ad.2018.07.010. Epub 2018 Oct 31.
403. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, Lederman M, Parmar S, Filbin MR, et al. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: a randomized controlled trial //Clin Infect Dis. -2013. -V.56. -P.1754–1762. DOI: 10.1093/cid/cit122.
404. Patel M., S.I. Lee, R.K. Akyea, D. Grindlay, N. Francis, N.J. Levell, P. Smart, J. Kai, and K.S. Thomas. A systematic review showing the lack of diagnostic criteria and tools developed for lower-limb cellulitis //British Journal of Dermatology. -2019. -V.181. -P.1156–1165. DOI 10.1111/bjd.17857

405. Paveenkittiporn W, Nozawa T, Dejsirilert S, Nakagawa I, Hamada S. Prevalent emm types and superantigen gene patterns of group A Streptococcus in Thailand //Epidemiol Infect. -2016. -V.144. -P.864-869
406. Pavlotsky F, Amrani S, Trau H. Recurrent erysipelas: risk factors //J Dtsch Dermatol Ges. -2004. -V.2 -№.2. -P.89–95. DOI: 10.1017/S0950268815001880
407. Peden D.B. The role of oxidative stress and innate immunity in O (3) and endotoxin-induced human allergic airway disease. //Immunol. Rev. -2011. -V.242. -P.91–105. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01035.x
408. Pereira de Godoy Henrique Jose, Budtinger Filho Ricardo, Guerreiro Godoy Maria de Fatima, and Pereira de Godoy JoséMaria. Evolution of Skin during Rehabilitation for Elephantiasis Using Intensive Treatment //Case Reports in Dermatological Medicine. Volume 2016, Article ID 4305910, 4 pages DOI.10.1155/2016/4305910
409. Pfalzgraff A, Brandenburg K, Weindl G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. Front Pharmacol. 2018;9 [Internet]. [cited 2019 Sep 2]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00281/full>.
410. Pitché P, Diatta B, Faye O, Diané BF, Sangaré A, Niamba P, et al. Risk factors associated with leg erysipelas (cellulitis) in sub-Saharan Africa: A multicentre case-control study //Ann Dermatol Venereol. -2015 Nov. -V.142. -№11. -P.633-638. DOI: 10.1016/j.annder.2015.08.003. Epub 2015 Sep 9. French.
411. Polydorou O, Halili A, Wittmer A, et al. The antibacterial effect of gas ozone after 2 months of in vitro evaluation //[J]. Clin Oral Investig. -2012 -V.16. -№2. -P. 545-550 DOI: 10.1007/s00784-011-0524-0 (101-45)
412. Popugailo A, Rotfogel Z, Supper E, Hillman D, Kaempfer R. Staphylococcal and Streptococcal Superantigens Trigger B7/CD28 Costimulatory Receptor Engagement to Hyperinduce Inflammatory Cytokines //Front Immunol. -2019 Apr 30. -V.10. -P.942. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00942. eCollection 2019
413. Portolés MT, Ainaga MJ, Pagani R The induction of lipid peroxidation by E. coli lipopolysaccharide on rat hepatocytes as an important factor in the etiology of endotoxic liver damage //Biochim Biophys Acta. -1993 Nov 28. -V.1158. -№3. -P.287-292. DOI: 10.1016/0304-4165(93)90027-6.
414. Proft T, Fraser JD. Bacterial superantigens //Clin Exp Immunol. -2003. -V.133. -P.299-306. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02203.x
415. Proske S., Uter W., Schwanitz H.J. Lymphedema of the hand following recurrent erysipelas secondary to fissured irritant contact dermatitis //Contact ermatitis. -2000. –V.2. -№6. -P.368-369. PMID: 10871118

416. Quilici Belczak CE, Pereira de Godoy JM, Quilici Belczak S, de Moraes Silva MA, Caffaro RA. Erysipelas as an aggravating factor for impaired lymphatics in saphenectomy patients //Int Angiol. -2017 Aug. -V.36. -№.4. -P.382-385. DOI:10.23736/S0392-9590.17.03446-0. Epub 2015 Sep 4.
417. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: a review //JAMA. -2016. -V.316. -P.325–337. DOI: 10.1001/jama.2016.8825. (502)
418. Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases //J. Biochem. Mol. Biol. -2003. -V.36. -P.95–109. DOI: 10.5483/bmbrep.2003.36.1.095.
419. Rantala S. Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis bacteremia: an emerging infection //Eur J Clin Microbiol Infect Dis. -2014. –V.33. -№8. –P.1303-1310.DOI: 10.1007/s10096-014-2092-0
420. Rantala S., Vuopio-Varkila J., Vuento R. et al. Clinical presentations and epidemiology of beta-haemolytic streptococcal bacteraemia: a population-based study //Clin Microbiol Infect. – 2009. – V.15. –P.286–288. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.02672.x.
421. Rato M.G., Nerlich A., Bergmann R. et al. Virulence gene pool detected in bovine group C Streptococcus dysgalactiae subsp. dysgalactiae isolates by use of a group A S. pyogenes virulence microarray //J Clin Microbiol. – 2011. – V.49. – P.2470 – 2479. DOI: 10.1128/JCM.00008-11
422. Ray G.T., Suaya J.A. and Baxter R. Incidence microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study //BMC Infectious Diseases. -2013.-V.13.-P.252-226. DOI: 10.1186/1471-2334-13-252.
423. Ray G.T., Suaya J.A., Baxter R. Trends and characteristics of culture-confirmed staphylococcus aureus infections in a large U.S. Integrated health care organization //J Clin Microbiol. - 2012.–V.50. –P.1950–1957. DOI: 10.1128/JCM.00134-12.
424. Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Microbiology of skin and soft tissue infections in the age of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus //Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. -2013. -V.76. -P.24-30. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.020.
425. Raya-Cruz M., Ferullo I., Arrizabalaga-Asenjo M. et al. Skin and soft-tissue infections in hospitalized patients: epidemiology, microbiological, clinical and prognostic factors //Enferm.infecc. Microbiol. Clin. -2014. –V.32(3) –P.152-159. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.03.004
426. Reglinski M, Sriskandan S, Turner CE. Identification of two new core chromosome-encoded superantigens in *Streptococcus pyogenes*; speQ and speR //J Infect -2019. -V.78. -P.358-363. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.02.005
427. Riestra AM, Valderrama JA. Dynamic Interactions of Group A Streptococcus with Host Macrophages //Methods Mol Biol. -2020. -V.2136. -P.199-222. DOI: 10.1007/978-1-0716-0467-0_15

428. Rob F, Hercogová J. Benzathine penicillin G once-every-3-week prophylaxis for recurrent erysipelas a retrospective study of 132 patients //J Dermatolog Treat. -2018 Feb. -V.29. -1. -P.39-43. DOI: 10.1080/09546634.2017.1329507. Epub 2017 May 30.
429. Roda Â, Pinto AM, Filipe AR, Travassos AR, Freitas JP, Filipe P. Clinical and Laboratory Factors Associated with Prolonged Hospital Stay among Patients with Cellulitis/Erysipelas //Acta Med Port.- 2019 Jun 28. -V.32. -№6. -P.448-452. DOI: 10.20344/amp.10735. Portuguese.
430. Roger T., David J., Glauser M.P., Calandra T. MIF regulates innate immune responses through modulation of Toll-like receptor 4 //Nature. -2001. -V.414. -P.920-924. DOI: 10.1038/414920a.
431. Rohrer S., Bischoff M., Rossi J., Berger-Bächi B. Mechanisms of methicillin resistance. In: A.C. Fluit and F.-J. Schmitz, Editors (2003).
432. Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, et al. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study //Dermatology. -2004. -V.209. -№4. -P.301–307. DOI: 10.1159/000080853.
433. Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome //Clin Infect Dis. -2007. -V.44. -P.777–784 DOI: 10.1086/511872.
434. Sadowska, M.; Narbutt, J.; Lesiak, A. Blue Light in Dermatology //Life. -2021. -V.11. -P. 670. DOI. 10.3390/life11070670
435. Sagai M., V. Bocci, Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress? //Med. Gas Res. -2011. -V.1. -P.29. DOI: 10.1186/2045-9912-1-29.
436. Sanders CJ, Bruijnzeel-Koomen CA. [The practice guideline 'Bacterial skin infections' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners; a response from the perspective of dermatology //Ned Tijdschr Geneeskd. -2008 Jul 19. -V.152. -№29. -P.1604-5. PMID: 18998265 Dutch.
437. San Juan R, Viedma E, Chaves F, Lalueza A, Fortún J, Loza E, et al. High MICs for vancomycin and daptomycin and complicated catheter related bloodstream infections with methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* //Emerg Infect Dis -2016 -V.22. -P.:1057-1066. DOI: 10.3201/eid2206.151709.
438. Sapuła M., Krankowska Dagny, Wiercińska-Drapało A. In Search of Risk Factors for Recurrent Erysipelas and Cellulitis of the Lower Limb: A Cross-Sectional Study of Epidemiological Characteristics of Patients Hospitalized Due to Skin and Soft-Tissue Infections Interdiscip Perspect //Infect Dis. -2020 May 7. 2020:1307232. DOI: 10.1155/2020/1307232. eCollection 2020.

439. Saxena S., Thompson P., Birger R.M. et al. Increasing skin infections and *Staphylococcus aureus* complications in children, England, 1997 – 2006. // *Emerg Infect Dis.* - 2010. – V.16. – P. 530 – 533. DOI: 10.3201/eid1603.090809.
440. Schwartz B, Schuchat A, Oxtoby MJ, Cochi SL, Hightower A, Broome CV. Invasive group B streptococcal disease in adults. A population-based study in metropolitan Atlanta // *JAMA* 1991. -V.266. -P.1112–1114. PMID: 1865545
441. Shih JJ, Krusienski DJ, Wolpaw JR. Brain-computer interfaces in medicine. // *Mayo Clin Proc.* -2012. -V.87. -P.268–279. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.12.008.
442. Shikandan S., Cohen J Gram-positive sepsis. Mechanisms and differences from gram-negative sepsis // *Infect. Dis. Clin. North Am.* -1999. -Vol.13. -N.2. -P.397-412. DOI: 10.1016/s0891-5520(05)70082-9.
443. Shulman, S. T. Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* -2012. -V.55. -P. e86–102. DOI: 10.1093/cid/cis629.
444. Smeesters PR, McMillan DJ, Sriprakash KS. The streptococcal M protein: a highly versatile molecule. *Trends Microbiol.* -2010. -V.18. -P. 275–282. DOI: 10.1016/j.tim.2010.02.007
445. Sočan K, Sočan M. Trends in the epidemiology of erysipelas in Slovenia // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* -2018 Mar. -V.27. -№1. -P.1-4. PMID:29589637
446. Thanomsub B., V. Anupunpisit, S. Chanphetch, T. Watcharachaipong, R. Poonkhum, C. Srisukonth, Effects of ozone treatment on cell growth and ultrastructural changes in bacteria // *J. Gen. Appl. Microbiol.* -2002. -V.48. -P.193–199. DOI: 10.2323/jgam.48.193.
447. Stahlman S, Williams VF, Oh GT, Millar EV, Bennett JW. Skin and soft tissue infections, active component, U.S. Armed Forces, 2013-2016 // *MSMR.* -2017 Jul. -V.24. -№7. -P.2-11. PMID:28731725
448. Stefani S., Varaldo P. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe // *Clin. Microbiol. Infect.* -2004. –V.9. -№12. -P.1179-1186. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2003.00698.x.
449. Steurer J. [Clindamycin vs. trimethoprim-sulfamethoxazole: equally effective in skin infections] // *Praxis (Bern1994).* -2015 Jun 3. -V.104. -№12. -P.645-646 German DOI 10.1024/1661-8157/a002027.
450. Stevens D. L., Bryant A. E., Ferretti J.J., Stevens D. L, Fischetti V. A. Impetigo, Erysipelas and Cellulitis In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.

451. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America //Clin Infect Dis. -2014. -V.59. -№2. -P.e10-55. DOI: 10.1093/cid/ciu444.

452. Stevens DL, Bryant AE. Impetigo, Erysipelas and Cellulitis. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes* Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. 2016 Feb 10. PMID: 26866211

453. Stevens DL. Cellulitis and erysipelas. In: Netter's Infectious Diseases Elaine C. Jong and Dennis L. Stevens, Saunders, an imprint of Elsevier. -2012. -P.81-86.

454. Sumby, P. Barbian KD, Gardner DJ, Whitney AR, Welty DM, Long RD, Bailey JR, Parnell MJ, Hoe NP, Adams GG, Deleo FR, Musser JM. Extracellular deoxyribonuclease made by group A *Streptococcus* assists pathogenesis by enhancing evasion of the innate immune response //Proc. Natl Acad. Sci. USA -2005. -V.102. -P.1679–1684 (2005). DOI: 10.1073/pnas.0406641102.

455. Sun, H. Ringdahl U, Homeister JW, Fay WP, Engleberg NC, Yang AY, et al. Plasminogen is a critical host pathogenicity factor for group A streptococcal infection //Science. -2004. -V.305. -P. 1283–1286. DOI: 10.1126/science.1101245

456. Sunderkötter C, Becker K., Eckmann C., Graninger W., Kujath P. and Schöfer H. Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: Skin and soft tissue infections //GMS Infect Dis. -2020. -V.8. Doc11. Published online 2020 Mar 26. DOI: 10.3205/id000055

457. Schwartz B, Schuchat A, Oxtoby MJ, Cochi SL, Hightower A, Broome CV. Invasive group B streptococcal disease in adults. A population-based study in metropolitan Atlanta. //JAMA. -1991. -V.266. -P.1112–1114. PMID: 1865545

458. Takahashi T., Ubukata K., Watanabe H. Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features //J Infect Chemother. -2011. -V.17. - P.1 – 10. DOI: 10.1007/s10156-010-0084-2

459. Tanaka M., Kinoshita-Daitoku R. Kiga K et al Group A *Streptococcus* establishes pharynx infection by degrading the deoxyribonucleic acid of neutrophil extracellular traps //Sci Rep. -2020. -V.10. -P.3251. DOI:10.1038/s41598-020-60306-w.

460. Taniyama D., Maeda T., Yoshida H., Takahashi T. Repetitive cellulitis caused by *Streptococcus agalactiae* isolates with different genotypic and phenotypic features in a patient having upper extremity with lymphedema after mastectomy and axillary lymph node dissection //IDCases. -2020. -V.20. -P. e00793. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00793.

461. Tattersall GJ. Infrared thermography: A non-invasive window into thermal physiology //Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. -2016 Dec. -V.202. -P.78-98. DOI: 10.1016/j.cbpa.2016.02.022. Epub 2016 Mar 2.
462. Thomas K, Crook A, Foster K, Mason J, Chalmers J, Bourke J, Ferguson A, Level N, Nunn A, Williams H. Prophylactic antibiotics for the prevention of cellulitis (erysipelas) of the leg: results of the UK Dermatology Clinical Trials Network's PATCH II trial. UK Dermatology Clinical Trials Network's PATCH Trial Team. //Br J Dermatol. -2012 Jan. -V.166. -№1. -P.169-178. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10586.x. Epub 2011 Dec 6.
463. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, Foster KA, Mason JM, Chalmers JR, Nasr IS, Brindle RJ, English J, Meredith SK, Reynolds NJ, de Berker D, Mortimer PS, Williams HC U. K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH I Trial Team. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis //N Engl J Med. -2013 May 2. -V.368. -№18. -P.1695–1703. DOI: 10.1056/NEJMoal206300.
464. Thornsberry C. The development of antimicrobial resistance in Staphylococcus //J. Antimicrob. Chem. -1998. – V. 21(suppl). –P. 9-16. DOI: 10.1093/jac/21.suppl_c.9.
465. Timmer, A. M. Timmer JC, Pence MA, Hsu LC, Ghochani M, Frey TG, Karin M, Salvesen GS, Nizet V. Streptolysin O promotes group A Streptococcus immune evasion by accelerated macrophage apoptosis //J. Biol.Chem. -2009. -V.284. -P.862–871. DOI: 10.1074/jbc.M804632200
466. Travagli V., I. Zanardi, G. Valacchi, V. Bocci, Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review //Mediat. Inflamm. -2010. 610418. DOI: 10.1155/2010/610418.
467. Trell K.& Rignér Sofia & Wierzbička M., Nilson Bo., Rasmussen M., Colonization of β -hemolytic streptococci in patients with erysipelas - a prospective study. //European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. -2019. -V.38. -P.1901–19 DOI:10.1007/s10096-019-03625-9:
468. Trenchs V., Hernandez-Bou S, Bianchi C. et al. Blood Cultures are not Useful in the Evaluation of Children with Uncomplicated Superficial Skin and Soft Tissue Infections //Pediatr Infect Dis J. -2015. DOI: 10.1097/INF.0000000000000768
469. Tsatsaronis, J. A., Walker, M. J., Sanderson-Smith, M. L. Host responses to group A *Streptococcus*: cell death and inflammation. //Plos Pathog. -2014. -V.10. -P.e1004266 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004266.
470. Tuffs SW, Haeryfar SMM, McCormick JK. Manipulation of innate and adaptive immunity by Staphylococcal superantigens //Pathogens. -2018. -V.7. -P.53-76. DOI: 10.3390/pathogens7020053.
471. Tusat M, Mentese A, Demir S, et al. Medical ozone therapy reduces oxidative stress and testicular damage in an experimental model of testicular torsion in rats // [J]. Int Braz J Uro. -2017. -

V.43. - № 6. -P. 1160 - 1166. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0546.

472. Uhl JR, Adamson SC, Vetter EA, et al. Comparison of LightCycler PCR, rapid antigen immunoassay, and culture for detection of group A streptococci from throat-swabs. //J Clin Microbiol. -2003. -V.41. -№1. -P.:242-249. DOI: 10.1128/JCM.41.1.242-249.2003

473. Usamentiaga R, Venegas P, Guerediaga J, Vega L, Molleda J, Bulnes F.G. Infrared Thermography for Temperature Measurement and Non-Destructive Testing //Sensors. -2014. -V.14. -P.12305-12348. DOI:10.3390/s140712305

474. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets // [J]. Mediators Inflamm. -1999. -V.8. -№4/5. -P.205-209. DOI: 10.1080/09629359990360.

475. Valle DL Jr., Paclibare PA, Cabrera EC, Rivera WL. Molecular and phenotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a tertiary hospital in the Philippines //Trop Med Health. -2016. -V.44. -P.3. DOI:10.1186/s41182-016-0003-z. eCollection 2016

476. Veysier-Belot C., Lejoyeux-Chartier F., Bouvet A. et al. Erysipelas, cellulitis and other severe *Streptococcus yogenes* skin infections //Presse Med. -1999. -Vol.28. -№35. -P.1959 -1965. PMID: 10598160

477. Vignes S. Lymphedema: From diagnosis to treatment. //Rev Med Interne. -2017 Feb. -V.38. -№2. -P.97-105. DOI: 10.1016/j.revmed.2016.07.005. Epub 2016 Aug 31. Review. French.

478. Villefrance M, Høgh A, Kristensen LH. Compression is important in erysipelas treatment. //Ugeskr Laeger. -2017 Oct 9. -V.179. -№41. -pii: V04170284. Review. Danish. PMID:28992840

479. Wagschal D. History and etymology of erysipelas. //Ann Dermatol Venereol. -2015 Mar. -V.142. -№3. -P.210-219. DOI: 10.1016/j.annder.2014.10.012. Epub 2015 Jan 16. French.

480. Walker, M. J. Hollands A, Sanderson-Smith ML, Cole JN, Kirk JK, Henningham A, et al. DNase Sda1 provides selection pressure for a switch to invasive group A streptococcal infection. //Nat. Med. -2007. -V.13. -P. 981–985. DOI: 10.1038/nm1612. Epub 2007 Jul 15.

481. Wang X. Emerging roles of ozone in skin diseases // [J] Journal of Central South University. Medical Science. -2018. -V.43. -№2. -P.114-123. (Wang X. Emerging roles of ozone in skin diseases. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018 Feb 28;43(2):114-123. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.002.)

482. Weng QY, Raff AB, Cohen JM et al. Costs and consequences associated with misdiagnosed lower extremity cellulitis //JAMA Dermatol. -2017. -V.153. -P.141–146. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.3816.

483. Wessels MR. Chapter 130. Streptococcal and Enterococcal Infections// in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition (Harrison's Online) The McGraw-Hill Companies, Inc. -2008, <http://www.accessmedicine.com/>.

484. Wessels, M. R., Moses, A. E., Goldberg, J. B. & DiCesare, T. J. Hyaluronic acid capsule is a virulence factor for mucoid group A streptococci. //Proc. Natl Acad. Sci. USA. -1991. -V.88. -P.8317–8321. DOI: 10.1073/pnas.88.19.8317.

485. Westerlund E, Valfridsson C, Yi DX and Persson JJ. The Secreted Virulence Factor NADase of Group A Streptococcus Inhibits P2X7 Receptor-Mediated Release of IL-1 β //Front. Immunol. -2019. -V.10. -P.1385. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01385

486. WHO. Antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>

487. Wollina U, Heinig B, Schönlebe J, Nowak A. Debulking surgery for elephantiasis nostras with large ectatic podoplanin-negative lymphatic vessels in patients with lipo-lymphedema. //Eplasty. -2014. -V. 14. -P. 81-90. PMID: PMC3944717

488. Wollina U, Langner D, Heinig B, Schönlebe J, Nowak A. Complicated Skin and Skin Structure Infection After Erysipelas: Urgent Need for Antibiosis and Surgery. //Int J Low Extrem Wounds. -2016 Mar -V.15. -№. 1. -P.68-70. DOI: 10.1177/1534734616628372.

489. Woo P.C.Y., Fung A.M.Y., Lau S.K.P. et al. Group G Beta- Hemolytic Streptococcal Bacteremia Characterized by 16S Ribosomal RNA Gene Sequencing //J. Clin. Microb. -2001. -Vol. 39. -No. 9. - P. 3147 – 3155. DOI: 10.1128/JCM.39.9.3147-3155.2001.

490. Wylie F.P., Kaplan S.L., Mason E.O., Allen C.H. Needle aspiration for the etiologic diagnosis of children with cellulitis in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* //Clin Pediatr (Phila). -2011. -V.50. -P.503-507. DOI: 10.1177/0009922810394652

491. Yang YP, Huang WX, Zhong WX, Fu YM, He PA, Zhao G, Feng QM. Bilateral Lower Limb and Abdominal Elephantiasis Due to Erysipelas. //Chin. Med. J. -2018 Apr 05. -V.131. -№7. -P.873-874. DOI: 10.4103/0366-6999.228244.

492. Yéléhé-Okouma M, Henry J, Petitpain N, Schmutz JL, Gillet P. Erysipelas without fever or biologic inflammation during tocilizumab therapy. //Ann Dermatol Venereol. -2017 Jun – Jul. -V.144. - №6-7. -P.434-437. DOI: 10.1016/j.annder.2017.03.011. Epub 2017 Apr 7. French.

493. Yeroushalmi S., Shirazi J.Y., Friedman A. New Developments in Bacterial, Viral, and Fungal Cutaneous Infections. //Current Dermatology Reports. -2020. -V.9. -P.152–165. DOI:10.1007/s13671-020-00295-1.

494. Zanardi, E. Borrelli, G. Valacchi, V. Travagli, V. Bocci, Ozone: a multifaceted molecule with unexpected therapeutic activity //Curr. Med. Chem. -2016. -V.23. -P.304–314. DOI: 10.2174/092986.7323666151221150420.

495. Zeng J., Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases (Review). //International Immunopharmacology. -2018. -V.56. -P.235–241. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.01.040.

496. Zeppa JJ, Kasper KJ, Mohorovic I, Mazzuca DM, Haeryfar SMM. Nasopharyngeal infection by *Streptococcus pyogenes* requires superantigen-responsive vbeta-specific T cells //Proc Natl Acad Sci U S A. -2017. -V.114. -P.10226-10231. DOI: 10.1073/pnas.1700858114.11