

На правах рукописи



Потекаева Светлана Александровна

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Белая Ольга Федоровна

Официальные оппоненты:

Шапкин Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского», кафедра общей хирургии, заведующий кафедрой

Орлова Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел эпидемиологии, начальник отдела

Груббер Ирина Мироновна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», заведующий лаборатория экспериментальной микробиологии, заведующий лабораторией

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Читинская государственная медицинская академия" Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» февраля 2023 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Рожа — это 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 [Еровиченков А.А. и др., 2015]. Высокая заболеваемость с тенденцией к росту отмечается в Европе и США [Jendoubi F et al., 2019].

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 [Черкасов В.Л., 1996; Еровиченков А.А., 2012; Michael Y., 2019].

Общепризнанным возбудителем рожи является β -гемолитический стрептококк группы А *S.pyogenes* [Черкасов В.Л., 1986, 1996; Покровский В.И., 2009; Национальное руководство, 2019]. В возникновении рожи большое значение имеет высокая аллергия 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 [Черкасов В.Л. и др., 1989, 1999; Фролов В.М. и Рычнев В.Е., 1986; Фазылов В.Х., 1996; Пшеничная Н.Ю., 1996; Еровиченков А.А., 2003; Blackberg A. et al., 2015].

Диагностика рожи в настоящее время осуществляется преимущественно по клинико-эпидемиологическим данным ввиду низкой высеваемости *S.pyogenes* (5%). 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.) [Denis O., Simonart T., 2006; Ekelund K. et al., 2005; Moet G.J. et al., 2007; Белобородов В.Б., 2017], 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. Диагностическая ценность современных методов (бактериологические, серологические, модификации ПЦР и др.) при роже изучена недостаточно,

но их применение может способствовать дальнейшему изучению патогенеза и иммунитета при роже, оптимизации терапии и реабилитации реконвалесцентов.

Воздействие факторов патогенности *S.pyogenes* и, возможно, других микроорганизмов у больных рожей, наряду с усилением симптомов общей интоксикации и нарушениям гемостаза [Еровиченков А.А., 2003, 2014; Митрофанова М.Ю. и др., 2008; Ратникова Л.И., 2012; Фокина Е.Г., 2015; Черкасов В.Л., 1996], оказывает выраженное влияние на формирование местного очага, приводит к нарушениям микроциркуляции крови в очаге поражения [Михайленко О.С., 2016; Шенцова В.В., 2008; Кузовлева Е.В., 2014] 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 использовались в терапии рожи (магнитотерапия, лазеротерапия, фототерапия, озонотерапия и др.) [Загидуллина А.И., 2006; Криворучко И.В., 2009, Кузовлева Е.В., 2014; Куликов А.Г. и соавт., 2013; Малолетнева Н.В., 2005; Медицинская реабилитация, 2015] 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.

Улучшения диагностики и терапии, диспансерного наблюдения и реабилитации больных рожей является актуальной комплексной проблемой, включающей изучение микрофлоры местного воспалительного очага при роже, воздействие на ткани местного очага у больных рожей с целью ускорения репарации тканей, предупреждение возникновения или прогрессирования явлений лимфостаза, восстановление иммунитета и предупреждение рецидивов рожи.

Степень разработанности темы исследования

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 патогенеза 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. Это требует включения лабораторной диагностики и соответствующей коррекции терапии рожи в круг актуальных проблем клинической практики.

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 исследования

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 местном очаге 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 микст-инфицировании.

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, приводящих 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 свидетельствуют о возможности присутствия у больных рожей, наряду с *S.pyogenes*, других видов стрептококков, 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, сопровождается 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 важна для клиники, так как характеризуют 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 не отмечено в случаях высева 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 буллезногеморрагических формах рожи, чем при других формах (эритематозной и эритематозногеморрагических 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 вероятность рецидива в ближайшие 24 мес значительно возрастает при торможении 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 рожей физиотерапевтическими методами начиная с раннего периода реконвалесценции и с использованием возможностей объективного контроля их эффективности методами оценки воспаления и микроциркуляции в очаге.

Методология и методы исследования

Проведено открытое проспективное когортное наблюдательное клиническое исследование. При выполнении работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение, статистическая обработка материала. Исследование выполнено в соответствии с Протоколом исследования, одобренным локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 16-20 от 10.06.2020 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди госпитализированных больных рожей преобладают женщины, лица старшего возраста, больные с поражением нижних конечностей, с 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 магнитотерапии, местной озонотерапии и фототерапии в улучшении клинической картины местного воспалительного очага и нормализации выявленных нарушений микроциркуляции.

4. Т-клеточной реактивностью 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

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).

Апробация результатов

Диссертация апробирована на заседании сотрудников кафедры инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет) (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Е.В. Волчкова) 08.06.2022 года, протокол № 10.

Материалы работы доложены и обсуждены 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 Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням (Москва, 2010), Московском научном обществе инфекционистов (Москва, 2010), 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 «Национальных дней лабораторной медицины России-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 Ассамблее «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).

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.

Внедрение результатов исследования 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 учебном процессе студентов 4, 5 и 6 курсов лечебного факультета, ординаторов кафедры инфекционных болезней, а также для врачей-инфекционистов, педиатров, стоматологов, проходящих обучение на кафедре инфекционных болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Анализ полученных данных положен в основу методических рекомендаций «Диагностика, лечение и профилактика рожи в г. Москве» и патента на изобретение №2477157 «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.

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, двух глав 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Характеристика пациентов

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 специализированное отделение инфекционной клинической больницы №2 ДЗ г. Москвы в 2009-2018 гг. Формы заболевания и степень тяжести заболевания определяли традиционно, в соответствии с Национальным руководством «Инфекционные болезни».

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 пациента от дальнейшего участия в исследовании, невыполнение протокола.

Все больные получали базовую дезинтоксикационную, симптоматическую, десенсибилизирующую и антибактериальную терапию, местную обработку очага. Больные

группы сравнения после консультации физиотерапевта получали также стандартную местную терапию с применением УФО на имеющийся очаг рожи курсом 5-7 процедур за время пребывания в стационаре и УВЧ при проявлениях регионарного лимфаденита. Процедуры проводились в специальных физиотерапевтических кабинетах сотрудниками больницы.

Материалы и методы исследования

Всем больным проводилось общеклиническое обследование – клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки и другие обследования по показаниям. Также в работе были использованы следующие методы: бактериологический метод, расчет показателя лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), полимеразная цепная реакция (ПЦР) с гибридационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени, выявление Т-клеточной реактивности путем определения миграционной активности лейкоцитов в скрининговом тесте клеточной миграции (СТКМ), и ряд физиотерапевтических методов - низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), термография, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), общая магнитотерапия, фототерапия синим светом, местная озонотерапия.

Бактериологические исследования выполняли в бактериологической лаборатории ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ (зав. лаб. к.м.н. Свистунова Т.С.) в соответствии с приказами и методическими указаниями. Всего бактериологическое исследование проведено у 50 больных с подтвержденным клиническим диагнозом рожи нижних конечностей, давших информированное согласие на обследование. Исследовали венозную кровь, мазки из области местного очага и пунктаты булл (всего 131 проба биоматериалов), при поступлении больных в стационар до начала применения антибиотикотерапии.

Методом ПЦР-РВ и реакцией циклического секвенирования в различных биоматериалах больных рожей (кровь, пунктат из очага местного воспаления, пунктат булл) выявляли: *Staphylococcus ssp.*, *Streptococcus spp.*, *S.pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. dysgalactiae ssp. equisimilis*, *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA), *S.capitis*, *S.hominis*, MRCoNS, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *H. influenzae*, *Proteus spp.*, *Ps.aeruginosa*, *Corynebacterium mucifaciens*, *Cloacibacterium normanense*, *E.coli*, - в отделе молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (зав. отделом к.м.н. Г.А. Шипулин).

Скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ) проводили в лаборатории НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи МЗ РФ с использованием системы «МигРоСкрин» (СП НИАРМЕДИК ПЛЮС) в соответствии с инструкцией к набору. Обследование больных проводилось в острый период (2-4 день болезни), в динамике заболевания (5-9 день болезни) и в периоде реконвалесценции (10-14 день болезни). Для стимуляции Т-клеток использовали очищенные поверхностные белки

стрептококка группы А 29-го типа, групповой полисахарид и антиген L-форм стрептококков 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.

Относительный индекс миграции менее 80% и более 120% учитывали в виде положительного результата реакции как статистически значимый в сравнении с контролем (без добавления антигена) ($\pm 20\%$). Оценивали среднюю арифметическую максимально выраженных индексов миграции (ИМм) на какую-либо из примененных *in vitro* концентраций антигена и среднюю из числа показателей индексов миграции на каждое разведение антигена в совокупности (ИМс).

Лазеротерапия проводилась в специализированном отделении рожки ИКБ №2 в кабинете 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 (аппарат “Узор”). Частота лазерного излучения колебалась от 1,5-3 кГц (минимальная глубина воздействия лазерного излучения на ткани), до 80-150 гц (максимальная глубина воздействия) Суммарная доза низкоинтенсивного лазерного воздействия за сеанс терапии не превышала 1500 Дж/м². В одной процедуре использовали сочетание высокой и низкой частоты лазерного излучения, что зависело от клинических проявлений местного воспалительного процесса: в разгар заболевания (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.

Изучение микроциркуляторного русла в местном воспалительном очаге у больных рожей нижних конечностей проводили методом термографии на аппарате «ИРТИС» (ООО «ИРТИС/IRTIS», Москва, Россия) дважды - при поступлении и перед планируемой выпиской. 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.

Первичное исследование с помощью метода ЛДФ проводилось при поступлении пациента в стационар. В динамике оценка микроциркуляции с помощью ЛДФ проводилась только на пораженной конечности, в том же участке кожи, что и первичное исследование. 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.

Курс общей магнитотерапии (УМТИ-3Ф «Колибри-эксперт») 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.

Курс местной озонотерапии (УОТА-60-01-«Медозон», Россия, г. Москва), проводили больным наряду с базисной терапией (антибактериальная, симптоматическая и дезинтоксикационная терапия, местная обработка очага). Курс местной озонотерапии начинался на 2-3-й день болезни, после купирования симптомов общей интоксикации (нормализации температуры тела), и состоял из 6-8 процедур, проводимых ежедневно. Пациенты группы сравнения получали только базисную терапию, в которую входили также УФО или УВЧ.

Фототерапию (АФС «Синий лазер», Россия, Москва) 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. 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. Всем больным предоставлялась информация о данном методе лечения и возможных осложнениях в доступной для понимания форме, после чего пациенты подписывали информированное согласие на проведение процедуры.

Расчет показателя лейкоцитарного индекса интоксикации проводили по формуле автора. Нормальные величины ЛИИ рассчитывали по показателям лейкоцитарной формулы здоровых людей и составили 0,3-1,5 ед.

Статистическая обработка материалов

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 StatPlus 2009 Professional, ПК - Microsoft Excel, численные значения полученных данных выражали в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), о достоверности установленных различий судили по $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современные особенности клинического течения рожи

На основании проведенных нами длительных 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, женщин (56,9%), но велика и доля лиц старших возрастных групп (52,9%), относительно ранние сроки госпитализации больных (в среднем - $3,7 \pm 0,16$ сут.), наиболее частая локализация очага – нижние конечности (74,9%), в среднем частые геморрагические формы рожи (42,2%), при которых сроки репарации очага превышают таковые при других формах рожи (до 10,2 суток), большее число гнойных осложнений при буллезно-геморрагических формах рожи (48,2%), медленная репарация в очаге воспаления, длительное сохранение остаточных явлений, и 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., 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). При эритематозных формах преобладали рецидивы заболевания среднетяжелого течения, а при остальных формах рожи - первичная форма болезни среднетяжелого течения, доля буллезно-геморрагических форм рожи снижается в последние годы, однако, они дают наибольшее число гнойных осложнений.

Выявление микроорганизмов бактериологическим методом у больных рожей

Бактериологическим методом культуры различных микроорганизмов при исследовании трех биопроб от больного (кровь, мазок из очага и посев содержимого булл) были выявлены у 70% больных рожей (в среднем — в 30,5% исследованных проб 3-х биоматериалов). У подавляющего числа больных результаты бактериологического исследования крови были отрицательными (лишь у одного больного отмечался высеv *S.epidermidis* из крови). При исследовании смывов с поверхности воспалительного очага различные микроорганизмы обнаружены в 71% проб, при исследовании пунктатов булл – в 12,5% проб (Таблица 1).

Таблица 1 - Результаты бактериологического исследования крови, мазков из области очага и пунктатов булл у больных рожей

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%)	

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 (миксты): *S.saprophyticus*+*S.epidermidis*, *S.aureus*+*K.pneumonie*, *S.aureus*+*S.epidermidis* и *S.aureus*+*A.baumannii*. В целом при исследовании от больного трех биопроб моноинфекция найдена у 62% больных, микстинфекция - у 8% больных.

В целом, при использовании бактериологического метода у больных рожей выявлено сравнительно небольшое число микроорганизмов, при низкой эффективности метода в выделении *S.pyogenes*. Наиболее часто выявляемыми микроорганизмами были стафилококки: *S.aureus* (25,6%), *S.epidermidis* (30,6%), а также *S.saprophyticus* (12%).

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* (в 2 раза) на поверхности очага в 40,8% случаев, частично с этим может быть связано практическое отсутствие и высева *S.pyogenes* (2,04%) с поверхности кожи очага. В противоположность этому, у 20,5% больных, в отсутствие *S.epidermidis* и *S.saprophyticus*, выявлены монокультуры *S.aureus*.

Среди обследованных больных преобладали больные с буллезно-геморрагическими формами рожи (88%), и у большинства больных выявлены стафилококки: *S.epidermidis* - у 22,7%, *S.aureus* - у 22,7%, *S.saprophyticus* - у 11,4%. *S.pyogenes* был выделен лишь у 4,6% больных, *S.dysgalacticeae equisimilis* - также у 4,6% больных. Культуры *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* найдены в двух случаях. При эритематозных формах рожи посев крови и пунктата

булл дал отрицательный результат, а при исследовании смывов из очага выделено 6 культур (3 - *S.aureus*, 2 - *S.epidermidis*, 1 - *S.saprophyticus*). Значимых различий в частоте выявления различных микроорганизмов у больных буллезно-геморрагическими и эритематозными формами рожи не выявлено.

Стафилококки во все сроки болезни выявлялись достоверно чаще, чем другие микроорганизмы (68% и 14%, соотв., $p \leq 0,05$). В различные сроки от начала заболевания (2-5 и позже 6 дня болезни) частота выявления стрептококков, стафилококков и прочих микроорганизмов практически не изменялась, как и суммарное выявление различных микроорганизмов (78,8% и 88%, соотв.).

При анализе диагностической значимости бактериологического исследования у больных рожей было выявлено, что предпочтительнее исследовать смывы с тканей местного воспалительного очага, что позволяет выявить наибольшее число микроорганизмов (71%) у наибольшего числа больных, в сравнении с исследованием крови или пунктатов булл. Но наибольшая информативность бактериологического исследования 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.

Достоверно установлено, что в случае высева с поверхности очага *S. aureus* заболевание проявляется более высокой лихорадочной реакцией организма, сопровождается высоким лейкоцитозом, увеличением числа палочкоядерных лейкоцитов, ускорением СОЭ, повышением лейкоцитарного индекса интоксикации (по Кальф-Калиф), уровней щелочной фосфатазы и мочевины крови, снижением числа лимфоцитов, большим количеством эритроцитов в моче, чем у больных с отсутствием высева *S. aureus* с поверхности очага. При этом отдельные показатели, свидетельствующие о воспалительном процессе, превышали общепринятые контрольные показатели в том числе и во второй группе, с отсутствием высева *S. aureus*.

Как известно, возникновение осложнений у больных рожей наблюдается достаточно часто, была проанализирована частота осложнений в связи с тем микроорганизмом, который был выявлен бактериологическим методом. (Таблица 2). В случае высева из области очага стафилококков частота возникновения осложнений составляла 45% (из них гнойных осложнений — 21,0%), у одного больного при высева *S. dysgalactiae spp. equisimilis* возник абсцесс, а при высева *A. baumannii* осложнений не отмечено.

Таблица 2 - Выявленные осложнения при высеве различных микроорганизмов с поверхности очага у больных рожей

Выявляемый микроорганизм	Частота осложнений, %	в том числе гнойных, %	Вид осложнения
<i>S. aureus</i>	27,0	21,0 *	Гнойно-некротич. раны
<i>S.epidermidis</i> и/или <i>S.saprophyticus</i>	18,0		Абсцесс, флегмона, гнойно-некр. раны
Без посева стафилококков	56		Абсцесс, флегмона, целлюлит, инфильтрат, пневмония, гнойно-некротические раны

Примечание: * — достоверность различий с отсутствием высева из очага (χ^2 , $p \leq 0,05$)

При отрицательных посевах с поверхности кожи в области очага частота осложнений в целом составила 56%, причем все из них были гнойными. В целом, частота гнойных осложнений при отсутствии высева с кожи в очаге превышала общую частоту гнойных осложнений у больных с посевом стафилококков. Присутствие *S.epidermidis* и/или *S.saprophyticus* (резидентных стафилококков кожи) сопровождается наименьшим числом гнойных осложнений (18%), и это может быть связано с антагонистическими свойствами эпидермальных стафилококков, представляющих нормальную флору кожи, по отношению к стрептококкам и *S.aureus*. При посеве стафилококков с кожи в области местного очага рожи встречались, в основном, эрозивно-язвенные осложнения, свидетельствующие о замедленной репарации тканей в очаге. Полученные данные имеют большое значение для оценки сопутствующей микрофлоры при роже в области очага, прогноза возможных осложнений и при необходимости – коррекции терапии на основе объективных данных о присутствии культивируемых микроорганизмов у больных рожей.

Выявление ДНК микроорганизмов методом ПЦР-РВ у больных рожей

ДНК микроорганизмов из числа исследованных найдены в 3 биосредах в 41% биопроб у 67% больных (всего ДНК 17 видов и родов бактерий). В отдельных пробах выявлены ДНК 2-3 микроорганизмов (в среднем в 8% проб).

В крови число выявленных ДНК разных микробов было низким в сравнении с другими биосредами (24,6%), в пунктах из очага местного воспаления - достоверно выше (66,7%, $p \leq 0,05$), и наиболее высокой информативность ПЦР-РВ была при исследовании содержимого булл (94,7%, $p \leq 0,05$) (Таблица 3). Это свидетельствовало о наибольшей информативности

исследования булл и пунктатов подкожной клетчатки в области местного воспалительного очага в сравнении с кровью.

Таблица 3 - Выявление ДНК разных микроорганизмов в различных биосредах у больных рожей методом ПЦР-РВ (60 больных)

Исследуемый биоматериал	Число проб	Положительных проб абс. (%)	Выявленных микробов абс. (%)
Пунктат в области очага	48	27 (56,3) *	32 (66,7) * #
Пунктат 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 различий в сравнении с кровью (χ^2 , $p \leq 0,05$);

- достоверность различий в сравнении с содержимым булл (χ^2 , $p \leq 0,05$)

ДНК различных микроорганизмов в ПЦР выявлены в 21,05% проб крови: в 4 случаях выявлена ДНК стрептококков (7%), среди них ДНК *S.pyogenes* в двух случаях (3,5%) (Таблица 4), *S. pneumoniae* и *Streptococcus spp.* (по 1,8%); ДНК стафилококков выявлены в 8 случаях (14%), среди которых - *S.hominis* в 4 случаях (7,0%), *S.capitis* в 1 случае (1,8%), MRCoNS (1,8%) и один микст – ДНК *S. Aureus* + ДНК *S. epidermidis* (1,8%). Кроме того, выявлены единичные ДНК *C. mucifaciens* и *C.normanense* (по 1,8%).

В пунктатах из очага ДНК стрептококков обнаружена в 37,5% проб, в том числе *S. pyogenes* в 31,3% проб (достоверно выше, чем в крови (χ^2 , $p \leq 0,01$), также - *S.dysgalactiae equisimilis* в 4,2%, *S.pneumoniae* в 2%; ДНК стафилококков найдены в 16,7%, в том числе *S.aureus* MSSA в 6,3% и MRSA - в 2,1%, MRCoNS - в 8,3%. Также выявлена ДНК *P. aeruginosa* и *Klebsiella spp.* (по 2,1%). В том числе, у четырех больных найдены миксты: *S.aureus* MRSA и MRCoNS; *S.pyogenes* и MRCoNS; *S.pyogenes*, MSSA и *P.aeruginosa*; *Staphylococcus spp.* и *S.pyogenes* (всего в 8% случаев). В целом частота выявления ДНК стрептококков превышала таковую стафилококков (χ^2 , $p \leq 0,05$).

В пунктатах булл у больных рожей ДНК микроорганизмов методом ПЦР были выявлены с наибольшей частотой (94,7%) в сравнении с другими биоматериалами ($p \leq 0,05$), причем стрептококки и стафилококки выявлены почти с одинаковой частотой при небольшом преобладании стрептококков (52,6% и 36,8%, соотв.). Частота выявления ДНК стрептококков и стафилококков в пунктатах булл была также достоверно выше, чем в крови ($p \leq 0,05$). (Таблица 4).

ДНК *S.pyogenes* обнаружены в 31,6% случаев, ДНК стафилококков - в 36,8%. ДНК стафилококков *S.aureus* MSSA найдены в 10,5% случаев, MRCoNS – в 21% и *Staphylococcus.spp.* – в 5,26%. В том числе, у 5 больных были отмечены 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 MRCoN; *Streptococcus spp.*, MRCoNS и *Proteus*.

Число ДНК стрептококков, ДНК стафилококков и ДНК прочих микроорганизмов на 2-5 дни от начала болезни составляло 45%, 29% и 6,5%, соответственно. Число ДНК стрептококков снижалось вдвое после 6 д.б., а ДНК стафилококков после 6 дня не выявлялись. ДНК прочих микроорганизмов оставалось без динамики (6%). В целом достоверное снижение общего числа положительных результатов выявления ДНК различных микроорганизмов отмечено после 6 дня болезни в сравнении с 2-5 д.б. ($p=0,044$).

Сводные данные о частоте выявления ДНК наиболее значимых стрептококков и стафилококков в различных биосредах у больных рожей представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Сводные данные выявления ДНК основных стрептококков и стафилококков.

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 (χ^2 , $p \leq 0,01$),

достоверность различий в сравнении с пунктатами булл (χ^2 , $p \leq 0,05$)

При буллезно-геморрагических формах рожи в ПЦР выявляется большое количество ДНК стрептококков (71,2%), в том числе *S.pyogenes* (55,8%), достоверно больше, чем при эритематозных формах (25% и 12,5%, соотв., $p \leq 0,05$). В то же время, частота выявления ДНК стафилококков достоверно не отличалась при этих формах рожи (56% и 63%, соотв.), однако, при буллезно-геморрагических формах дополнительно выявлены в единичных случаях ДНК *S.hominis*, *S.epidermidis* и *S.capitis*, а также ДНК *Klebsiella spp.* и ДНК *P.aeruginosa spp.* При эритематозных формах рожи также в единичных случаях выявлены *S.aureus* MRSA и ДНК *S.tusifaciens*. При буллезно-геморрагических формах рожи отмечается большее разнообразие выявляемых ДНК микроорганизмов, в том числе в виде микст. При микст-инфекциях во всех случаях идентифицирована ДНК стафилококков и в 14% – стрептококков.

Согласно полученным данным, ДНК *S.aureus* оказалась на втором месте по частоте выявления в ПЦР после ДНК *S.pyogenes*. При анализе клинических особенностей заболевания оказалось, что больные с выявлением ДНК *S. aureus* в биопробах по клинико-лабораторным характеристикам не отличаются от больных, у которых ДНК золотистого стафилококка не была выявлена.

В связи с тем, что в остром периоде заболевания не удалось установить отягчающего влияния присутствия ДНК стафилококков, были проанализированы осложнения при выявлении у больных ДНК разных микроорганизмов (Таблица 5).

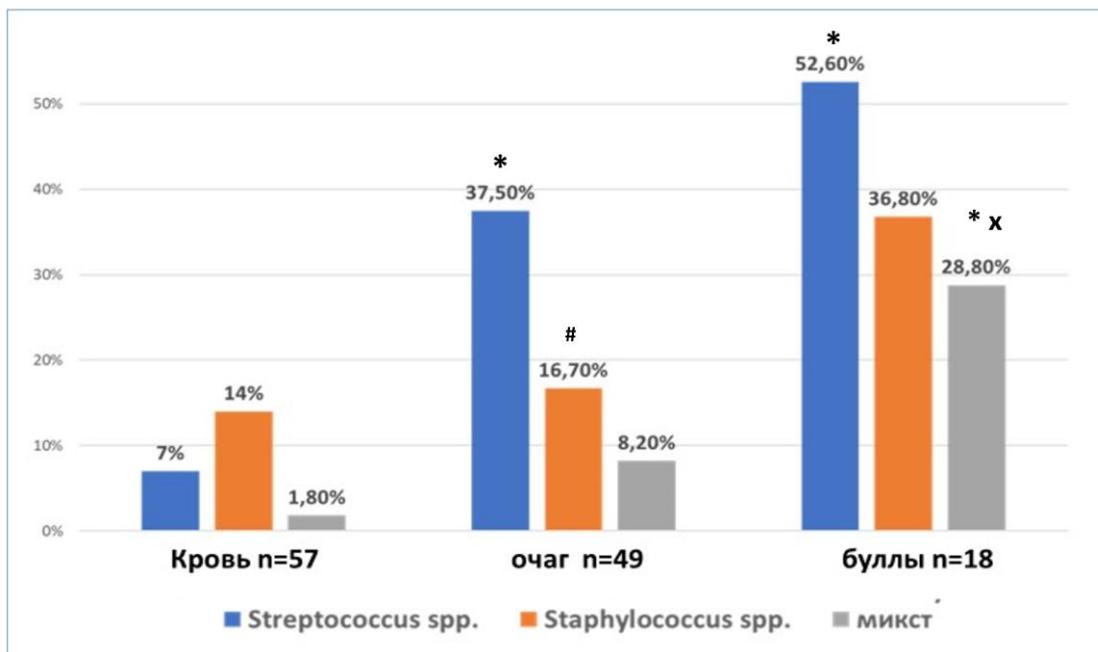
Таблица 5 – Частота и вид осложнений у больных рожей в зависимости от выявления ДНК микроорганизмов методом ПЦР-РВ

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 (χ^2 , $p \leq 0,05$)

Общее число осложнений у больных рожей было наибольшим при выявлении ДНК нескольких микроорганизмов (микст-инфекции с участием стафилококков) - 53,8%, стрептококков (моно) - 50% и ДНК других микроорганизмов (моно) - 37,5%. И эти показатели значительно превышали число осложнений в отсутствие выявления ДНК (5,3%, $p \leq 0,05$). Из общего числа осложнений гнойные осложнения встречались наиболее часто при выявлении ДНК стрептококков (моно) - 50% и при микст-инфекциях с участием стафилококков - 38,5%, а при отсутствии ДНК гнойные осложнения не выявлены.

Диагностическая значимость выявления ДНК микроорганизмов у больных рожей оценивалась нами по частоте выявления микроорганизмов в различных биоматериалах, а также по частоте выявления ДНК микроорганизмов при исследовании 2-3-х разных видов биоматериалов от одного больного. Наиболее информативно было исследование в ПЦР пунктатов из области очага или булл, а в крови ДНК наиболее значимых микроорганизмов (стрептококков и стафилококков) обнаруживались относительно редко (Рисунок 1).



Примечание: * - достоверность различий с кровью (χ^2 , $p \leq 0,05$);
 # - достоверность различий с выявлением стрептококков (χ^2 , $p \leq 0,05$);
 х – достоверность различий с очагом (χ^2 , $p \leq 0,05$)

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

При расчете числа положительных результатов ПЦР было установлено, что наиболее высокий процент выявления ДНК микроорганизмов отмечается при исследовании у больных рожей следующих комбинаций биопроб: пунктат из очага + буллы, кровь + пунктат очага. В целом, в линейке исследованных проб «кровь — пунктат из очага — пунктат булл» увеличивается общее число выявляемых ДНК микроорганизмов, число выявляемых ДНК стрептококков и стафилококков, увеличивается число микстов и разнообразие их состава, но, в основном, за счет сочетания разных стафилококков или стафилококков со стрептококками.

Ценность использования молекулярно-биологических методов (ПЦР-РВ и ПЦР-РВ в сочетании с секвенированием) при роже заключается в их высокой информативности в выявлении микробов в тканях местного очага, что важно при антибактериальной терапии.

Полученные данные убедительно показывают новые раскрывающиеся возможности использования молекулярно-биологических методов (ПЦР-РВ) в изучении этиологии рожи и устойчивости штаммов, что позволит оптимизировать спектр применяемых в терапии больных с данной патологией антибактериальных препаратов.

Термометрические и микроциркуляторные характеристики местного воспалительного очага 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.

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 $95 \pm 15 \text{ см}^2$ ($p=0,002$).

Исходно при термографическом исследовании больных в 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 $2,9 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ($p \leq 0,05$).

При термометрии пораженных конечностей не было выявлено достоверных различий показателей у больных с различными формами рожи. Достоверные различия отмечены в температуре пораженной конечности в сравнении со здоровой ($p \leq 0,05$). В 78% случаев при термографии зарегистрирован регионарный лимфаденит с лимфангитом в виде зоны гипертермии в паховой области на стороне поражения, с полосой гипертермии, отходящей от воспаленного лимфатического узла, в то время как визуально явления лимфангита отмечены были лишь у 11,4% больных.

Использование термографии при роже позволяло объективно подтвердить важные симптомы лимфаденита и лимфангит, кроме того - в более ранние сроки заболевания. Удавалось выявить осложнения (флебиты, формирование абсцессов) до их клинических проявлений, провести своевременную коррекцию терапии и 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) сохранялись зоны гипертермии, но с более низкой температурой (на $1,5-2^\circ\text{C}$ по сравнению с первичными термограммами), а в ряде случаев отмечалось уменьшение площади этих зон.

Таким образом, термография области очага при роже позволяла в более ранние сроки заболевания уточнить площадь пораженного участка 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.

Изучение микроциркуляторного русла в местном очаге у больных рожей нижних конечностей в остром периоде проведено с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), где в структуре амплитудно-частотного спектра отмечено существенное снижение относительной величины активного компонента вазомотий ($A_{\max} \cdot LF \times 100\% / M = 17,05 \pm 1,8\%$), при одновременном усилении долевого участия пассивных механизмов микрогемодинамики: дыхательного ($A_{\max} \cdot HF \ 0,3 \pm 0,03$ отн. ед.) и сердечных ($A_{\max} \cdot CF \ 0,44 \pm 0,05$ отн. ед.) компонентов вазомоторных колебаний, свидетельствующих о снижении притока и расширении венул с застойными явлениями (Таблица 5).

Таблица 5. Показатели лазерной доплеровской флоуметрии (у больных рожей при поступлении в стационар)

Показатели ЛДФ	Больные рожей, n=68		Контроль (здоровые лица, ср.-арифм. по двум конечностям, n=20)
	пораженная конечность	непораженная конечность («норма»)	
M (перф.ед.)	4,63±0,3 * ↑	2,02±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
$A_{\max} \cdot CF/LF$ (отн.ед.)	0,44±0,05 * ↓	0,24±0,02 * ↓ # ↓	0,8±0,03
$A_{\max} \cdot LF \times 100\% / M$	17,05±1,8 * ↓	26,5±1,0 * ↑ # ↑	24,0±0,05
$A_{\max} \cdot HF$ (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 показателями на пораженной конечности ($p < 0,01$).

В области эритемы на пораженной конечности выявлено повышение показателя M (в среднем до $4,63 \pm 0,3$ перф.ед.), снижение коэффициента корреляции Kv ($9,98 \pm 0,8\%$) по сравнению с соответствующей областью непораженной конечности ($2,4 \pm 0,2$) ($p < 0,05$) и с контрольной группой ($2,0 \pm 0,8$) ($p < 0,05$).

В остром периоде болезни в ЛДФ определялся гиперемически застойный тип микроциркуляции (82,4% случаев), при котором повышается миогенный тонус артериол и стаз капилляров. У 17,6% пациентов, в основном при буллезно-геморрагической форме рожи, к гиперемически застойному типу микроциркуляции присоединялись спастические изменения.

Предполагавшиеся различия в виде более выраженных нарушений микроциркуляции у больных рецидивирующей рожей не подтвердились: показатели M, Kv и ИЭМ колебались при

разной кратности рожи в пределах 4,96-5,0 перф. ед., 11-12% и 0,7-0,9 отн. ед., соответственно.

У больных буллезно-геморрагическими, эритематозными и эритематозно-геморрагическими формами рожи показатели М ($5,0\pm 0,07$; $4,98\pm 0,03$ и $4,96\pm 0,05$, соотв.) достоверно превышали показатель М у лиц контрольной группы ($1,98\pm 0,9$, $p\leq 0,05$). Показатель К_v при буллезно-геморрагической роже был достоверно ниже ($11,3\pm 0,06$), а при эритематозно-геморрагической роже - выше ($12,3\pm 0,03$), чем при эритематозной роже ($11,7\pm 0,08$, ($p<0,05$)). ИЭМ у больных буллезно-геморрагическими формами рожи ($0,7\pm 0,07$) и у больных эритематозно-геморрагическими формами рожи был достоверно ниже, чем ИЭМ у больных эритематозной формой рожи ($0,92\pm 0,03$, $p<0,05$). В целом, микроциркуляторные нарушения при буллезно-геморрагических формах рожи более выражены, чем при других формах (эритематозных и эритематозно-геморрагических формах).

У всех обследованных больных в разгар заболевания расчетный лабораторный показатель ЛИИ (в среднем, 4,4 усл.ед.) был выше нормы ($0,3\pm 1,5$, ($p<0,05$), что свидетельствовало о значительной интоксикации. У больных буллезно-геморрагическими формами рожи с выраженными нарушениями 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., $p\leq 0,01$). При сравнении микроциркуляторных нарушений (М — показателем общего микрососудистого кровотока и сигналов от воспаленных стенок микрососудов, ИЭМ - интегральным показателем 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 и ИЭМ составил -0,306, что свидетельствует о достоверной ($p<0,05$) средней обратной связи между рассматриваемыми показателями.

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, дезинтоксикационная терапия и УФО на область очага.

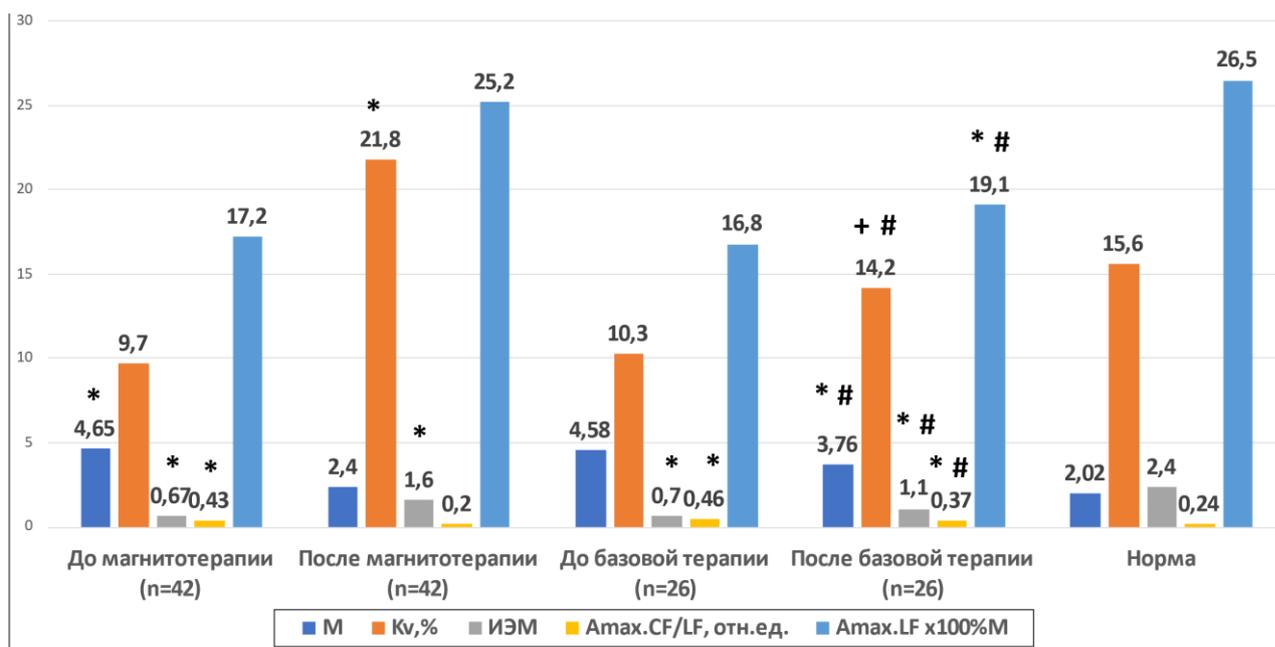
На фоне проводимой общей магнитотерапии отмечен выраженный терапевтический эффект в виде уменьшения и скорости устранения воспалительного отека у обследованных больных рожей: уменьшение окружности средней части голени, в среднем, на $3,8\pm 0,5$ см через 10 дней. В группе сравнения уменьшение отека составило, в среднем, $1,7\pm 0,3$ см через 13,5 дней ($p<0,05$).

После окончания курса лечения с применением общей магнитотерапии по данным анализа динамики термографических показателей происходило значительно более выраженное сокращение зон патологической гипертермии у больных основной группы с уменьшением температуры кожи на $1,4^{\circ}\text{C}$, чем в контрольной группе (локальное снижение температуры лишь на $0,82^{\circ}\text{C}$), причем с меньшими изменениями при буллезно-геморрагических формах рожи в сравнении с эритематозно-геморрагическими формами.

Исследование параметров микроциркуляции (по данным ЛДФ) после общей магнитотерапии показало, что значимое их улучшение происходило у 71,4% больных основной группы, тогда как в группе сравнения — лишь в 46,2% случаев: установлено снижение 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) (показатель $A_{\max CF/LF}$ снижался).

У больных основной группы к концу курса общей магнитотерапии происходило достоверное снижение изначально повышенного вследствие имеющегося воспалительного процесса показателя M с $4,65 \pm 0,3$ до $2,38 \pm 0,16$, $p < 0,05$), что приближалось к показателям M на аналогичном участке непораженной конечности ($2,02 \pm 0,15$), и значительно превосходило этот показатель у больных группы сравнения ($3,76 \pm 0,3$) на фоне базовой антибактериальной терапии и УФО.

После общей магнитотерапии установлено повышение у больных значений показателя K_v с $9,7 \pm 0,7\%$ до $21,8 \pm 1,66\%$ (норма - $15,6 \pm 2,4\%$), ($p < 0,05$), а также снижение вклада пассивных компонентов вазомоторных компонентов на фоне возрастания активных (LF) до $25,2 \pm 2,1\%$ при норме $26,5 \pm 1,3\%$ (Рисунок 2). Все эти изменения привели к повышению интегрального показателя, характеризующего состояние микрогемодинамических процессов — индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) в среднем по основной группе до $1,62 \pm 0,11$ (норма $2,4 \pm 0,19$) и, как следствие, к улучшению микроциркуляции. Изменения показателей доплерограммы в группе сравнения также свидетельствовали о некоторой положительной тенденции, однако, она была менее выраженной. Полученные данные позволяют рекомендовать общую магнитотерапию для активного использования у больных рожей.



Примечание: * - достоверность с нормальными показателями,
 #- достоверность различий соответствующих показателей между группами,
 + - достоверность различий соответствующих показателей до и после лечения

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

Фототерапия синим светом

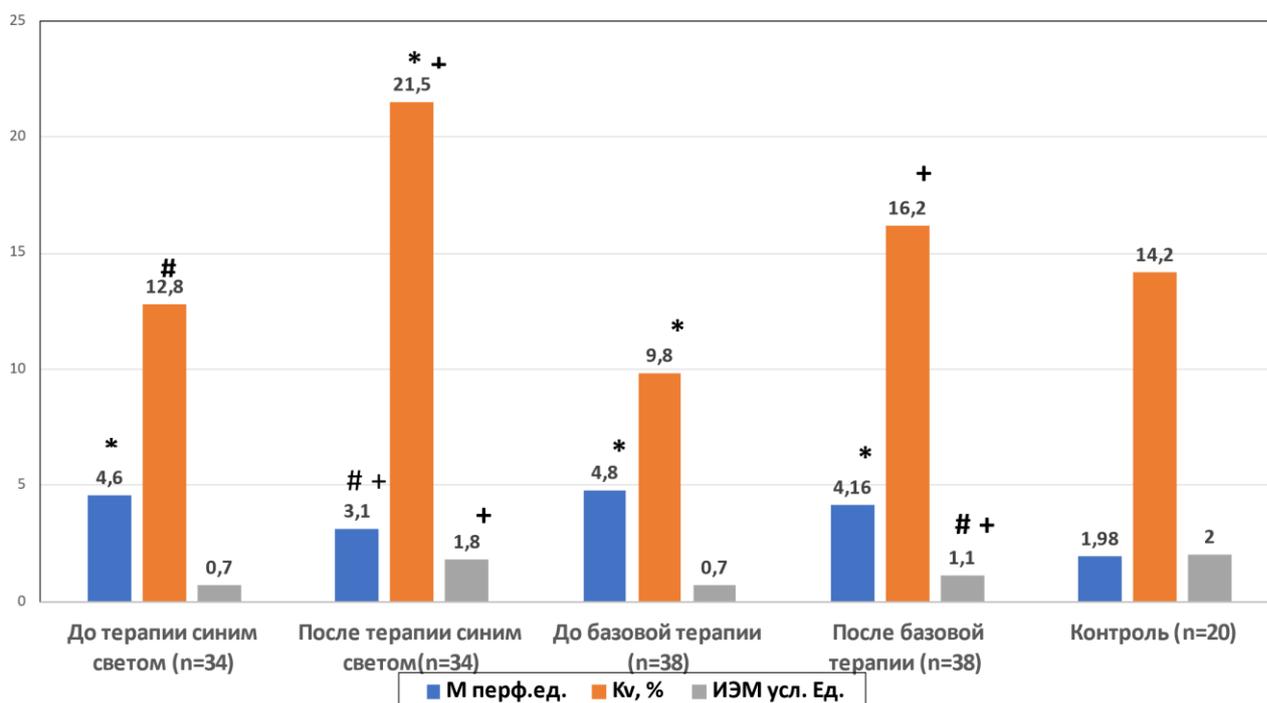
Под наблюдением находились 72 больных рожей: больные основной группы (34 человека) получали помимо базисной терапии сеансы фототерапии синим светом; больные группы сравнения только базисную терапию (38 человек) (антибактериальную, дезинтоксикационную, симптоматическую терапию). Воздействие синего света клинически оценивали по длительности сохранения эритемы, геморрагий и булл, регионарного лимфаденита, болевого синдрома. Оценку изменений микроциркуляции в очаге проводили методом ЛДФ при поступлении пациента в стационар и через 10–12 дней.

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 (12,7 и 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., $p \leq 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение

сроков регресса регионарного лимфаденита на 4 дня ($6,1 \pm 0,1$ дня) по сравнению с больными, получавшими только базисную терапию и УФО ($10,2 \pm 0,6$ дня, $p \leq 0,05$). 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 свидетельствовали о положительной динамике: достоверное снижение повышенного в остром периоде болезни показателя М с $4,6 \pm 0,3$ до $3,1 \pm 0,15$, повышение Kv с $23,8 \pm 0,7$ до $21,1 \pm 1,5$, повышение ИЭМ с $0,7 \pm 0,05$ до $1,8 \pm 0,1$, $p \leq 0,05$) (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 рожей при терапии синим светом.

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. Полученные данные свидетельствуют, что применение синего света в терапии больных рожей способствует более значительной коррекции нарушений микроциркуляции в очаге в сравнении с больными рожей при традиционной терапии.

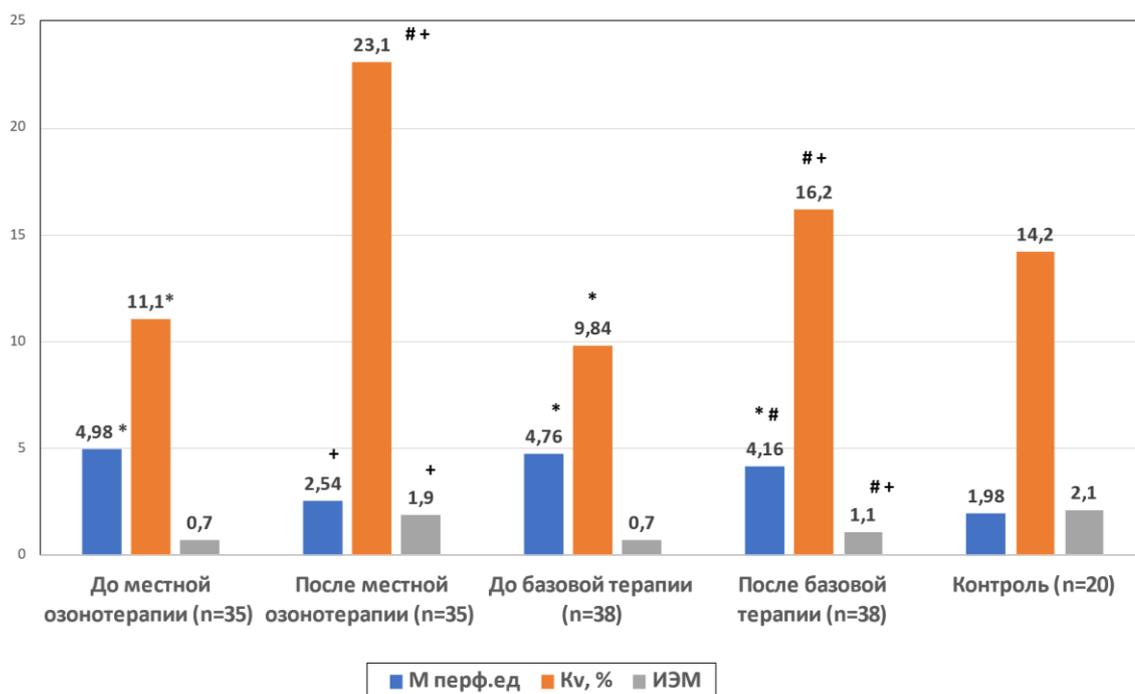
У больных буллезно-геморрагической формой рожи со значительными нарушениями циркуляции крови в местном очаге, ЛИИ до лечения был выше (5,7 ед.), чем у пациентов с эритематозными (3,6 ед.) и эритематозно-геморрагическими формами (3,92 ед.). Расчетный

коэффициент Пирсона при сравнении ЛИИ и ИЭМ по данным ЛДФ составил $(-)0,306$, что соответствует обратной средней силе связи между рассматриваемыми показателями ($p < 0,05$). Была установлена обратная связь между ЛИИ и ИЭМ, что подтверждает то, что снижение ИЭМ говорит о застойных явлениях в местном очаге и об общем угнетении микрогемодинамики. Следует также отметить, что при термографии нижних конечностей у больных основной группы и группы сравнения к концу курса лечения наблюдалось лишь некоторое снижение температуры кожи в центральной зоне местного воспалительного очага.

Местная озонотерапия

Обследованы 73 больных различными формами рожи, которые были разделены на 2 группы: 35 больных рожей основной группы помимо базисной терапии получали сеансы местной озонотерапии; 38 больных рожей группы сравнения - 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. После 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, булл и степени уменьшения отека и болевого синдрома у больных основной группы были меньше, 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, ($p \geq 0,05$); $6,3 \pm 0,5$ ($p \geq 0,05$); $7,1 \pm 0,3$ ($p \geq 0,05$); $5,1 \pm 8,5 \pm 0,2$ и $13,3 \pm 0,1$ см ($p \geq 0,05$); $11,3 \pm 0,4$ и $14,2 \pm 2$ ($p \geq 0,05$), а сроки исчезновения регионарного лимфаденита различались достоверно - $5,1 \pm 0,2$ и $10,2 \pm 0,6$ дн. ($p \leq 0,05$).

Значительное улучшение показателей ЛДФ в результате лечения на 10–12-й день пребывания в стационаре (перед выпиской) происходило у 68,6% больных основной группы, в то время как в группе сравнения улучшение наблюдалось лишь в 39,5% случаев. У больных основной группы к концу курса лечения наблюдалось снижение показателя М с $4,98 \pm 0,3$ до $2,54 \pm 0,2$ ($p \leq 0,05$), что отличалось от результатов, полученных в группе сравнения (с $4,76 \pm 0,37$ до $4,16 \pm 0,26$, $p \leq 0,05$), где эффект был менее выражен, также происходило повышение ИЭМ в основной группе с $0,7 \pm 0,06$ до $1,9 \pm 0,14$ ($p \leq 0,05$), 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, Кв, ИЭМ не отличались от соответствующих показателей у больных рожей обеих групп, полученных на здоровой конечности. (Рисунок 4).



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

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 ($33,8 \pm 0,8^\circ\text{C}$) ($p \leq 0,05$). 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.

При сравнении эффектов разных видов терапии на показатели микрогемодинамики в области местного очага рожи 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 (непораженная конечность). (Рисунок 5).

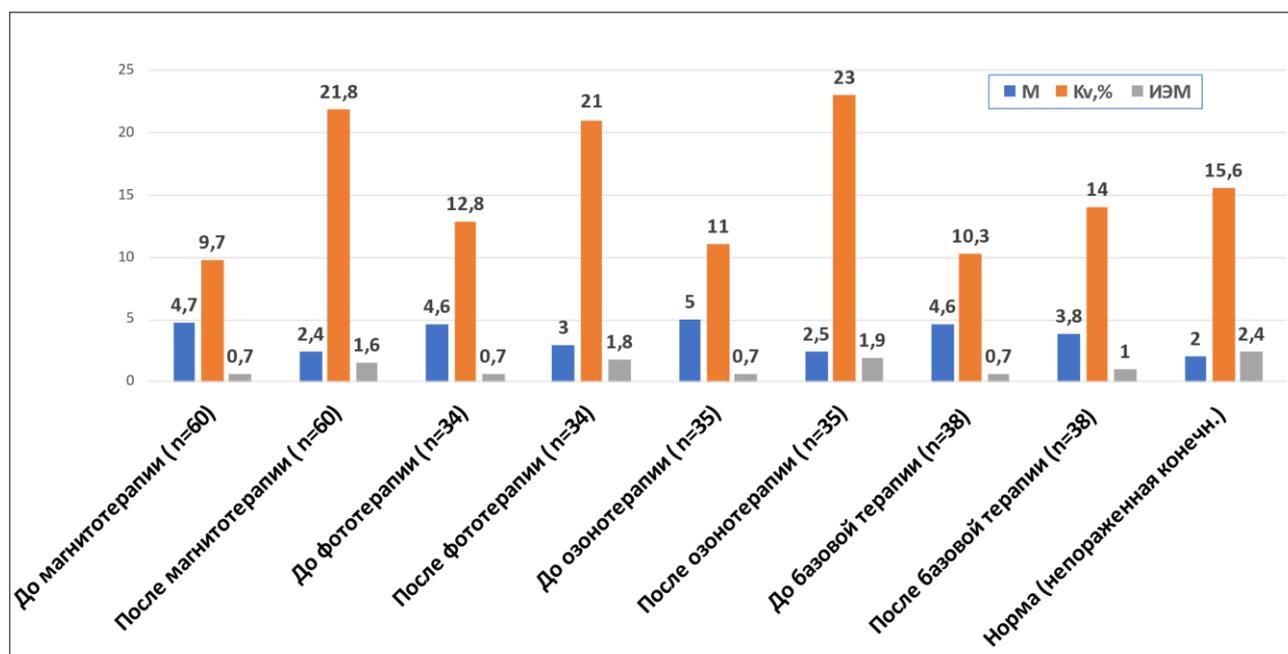


Рисунок 5 - Сравнение показателей микрогемодинамики в очаге рожи при разной терапии

В то же время, этот показатель М в группе базовой терапии снижался незначительно и оставался вдвое выше показателя М в норме. Исходно сниженный показатель Kv в группах магнитотерапии, фототерапии и озонотерапии достоверно возрастал и становился даже выше нормы (на неповрежденной конечности). 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. Полученные данные при сравнении методов магнито-, фото- и озонотерапии, таким образом, свидетельствуют о практически равном их благоприятном эффекте на микрогемодинамические показатели в очаге рожи при слабом или отсутствии эффекта после проведения только базовой терапии.

Оценка Т-клеточной реактивности у больных рожей и ее изменений при воздействии низкоинтенсивной лазерной терапии

Оценку функциональной активности Т-лимфоцитов на парциальные антигены S.pyogenes (комплекс поверхностных белков, полисахарид и L-антиген) 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. Все больные получали базисную антибактериальную терапию (пенициллин, цефазолин и др.).

Из общего числа обследованных больных у 30 человек (16-первичная рожа и 14-рецидивирующая рожа) была проведена лазеротерапия. Остальные больные получили традиционную физиотерапию (УФО на область местного очага и УВЧ на область региональных лимфатических узлов). Оценку миграции проводили как по максимальным показателям индекса миграции на какую-либо из концентраций использованных антигенов (ИМ), так и по средним арифметическим показателям индексов миграции на все использованные концентрации антигена (ИМс) с последующим расчетом средних показателей в группе больных.

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 ($\pm 20\%$). Как видно из таблицы, наиболее выраженная динамика миграции отмечается при учете ИМм, в сравнении с ИМс. (Таблица 6).

Миграция на полисахарид (П) у всех больных первичной рожой в разгар заболевания (1 неделя болезни) находилась в фазе ускорения независимо от локализации очага. После лазеротерапии средний ИМм у больных первичной рожой 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.

При стимуляции белками (Б) стрептококка у больных первичной рожой 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 рожой 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 динамике у больных рецидивирующей рожой конечностей. Полученные данные об отсутствии торможения миграции на поверхностные белки у больных рецидивирующей рожой конечностей в период ранней реконвалесценции могут свидетельствовать об угнетении иммунного ответа на белки вследствие выраженных нарушений в системе кооперации иммунокомпетентных клеток и макрофагов, что может служить основой для возникновения рецидивов рожи.

Таблица 6 - Выраженность миграции лейкоцитов периферической крови на парциальные антигены стрептококка гр. А у больных рожей

	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 лазеротерапии ($p \leq 0,05$)

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).

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 лазеротерапии. Однако, реакции Т-лимфоцитов и 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.

Показатели миграции лейкоцитов на фоне лазеротерапии (Таблица 7) у больных эритематозно-геморрагическими и буллезно-геморрагическими формами первичной и рецидивирующей рожи на фоне лазеротерапии проведено в сравнении с больными идентичными формами рожи без лазеротерапии.

Таблица 7- Миграционная активность лейкоцитов периферической крови на парциальные антигены стрептококка группы А при различных формах первичной и рецидивирующей рожи

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 лазеротерапии 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 лазеротерапии 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 снизился до торможения, а у больных без лазеротерапии повысился. При буллезно-геморрагической форме рецидивирующей рожи динамика миграции в ответ на стимуляцию полисахаридом и белками уровни I_{m_x} отличалась незначительно.

Таким образом, отмечен положительный иммуномодулирующий эффект терапии низкоинтенсивным лазерным излучением у больных рожей. 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 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 (как правило, первичной) с тенденцией миграции от ускорения к торможению. Как известно, именно такая тенденция от ускорения миграции к торможению в ходе заболевания является маркером развития благоприятной, умеренно выраженной ГЗТ.

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.

Это обуславливает необходимость дифференцированного диспансерного наблюдения и реабилитации больных после выписки из стационара врачами кабинетов инфекционных заболеваний поликлиник с привлечением при необходимости врачей других специальностей 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 преобладали среднетяжелые рецидивы заболевания, а при остальных формах рожи - первичная форма болезни среднетяжелого течения, доля 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 коррелирующим с тяжестью интоксикации и идентичным 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 отеочного синдрома 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 при буллезно-геморрагической форме рожи эффект отсутствовал.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. 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.

2. Полимеразная цепная реакция с гибридационнo-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени более информативна 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.

3. 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.

4. Термографию и метод лазерной доплеровской флоуметрии следует широко использовать у больных рожей для оценки выраженности местного воспалительного процесса и показателей микрогемодинамики при обследовании 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Потекаева С.А.** Современные клинические аспекты рожи (2001-2005 гг.) /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Пак С.Г., Быкова Р.Н., Салдугей С.А., Белоусова Г.И., Карманов М.И., Анохина Г.И., Горобченко А.Н., Нечаева И.П. //Сборник научных трудов. Инфекционная клиническая больница №2. Москва, 2007. - с.71-75.
2. **Потекаева С.А.** Современные клинические аспекты рожи (2001-2006 гг.) /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Пак С.Г., Быкова Р.Н., Салдугей С.А., Карманов М.И., Анохина Г.И., Горобченко А.Н., Нечаева И.П., Бухольц С.Ю. //5-я Научно-практическая конференция (4-5 октября 2007 г) «Инфекционные болезни и антимикробные средства». Тезисы докладов – М.: ГЕОС, 2007. -С. 17-18
3. **Потекаева С.А.** Диагностика, лечение и профилактика рожи в г. Москве. /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Алленов М.Н., Анохина Г.И., Карманов М.И., Нечаева И.П., Колаева Н.В., Быкова Р.Н., Малышев Н.А., Смагулов К.З. //Методические рекомендации (№17). Правительство Москвы. Департамент здравоохранения. -Москва, 2008. -26 с.
4. **Потекаева С.А.** Особенности современной клиники рожи. /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Пак С.Г., Бухольц С.Ю. //Материалы Международного Евро – Азиатского Конгресса по инфекционным болезням «Актуальные вопросы инфекционной патологии». Витебск, 5 – 6 июня 2008 г. -Т.1. -С.138 – 139.
5. **Потекаева С.А.** Актуальные аспекты дифференциальной диагностики рожи. /**Потекаева С.А.**, Еровиченков А.А., Салдугей С.А., Бухольц С.Ю., Чернова М.Е. //VI Научно – практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства». Тезисы докладов. Москва, 2 – 3 октября 2008 г., с.51.
6. **Потекаева С.А.** Использование Дерината в лечении больных рожей /**Потекаева С.А.**, Бухольц С.Ю., Анохина Г.И., Еровиченков А.А., Паевская О.А. // Человек и лекарство. Сборник материалов XVI Российского национального конгресса. 2009, с. 510-511.
7. **Потекаева С.А.** Дифференциальная диагностика рожи. /**Потекаева С.А.**, Еровиченков А.А., Кокорева Л.Н., Анохина Г.И., Набокова Н.Ю., Карманов М.И., Нечаева. И.П., Горобченко А.Н., Каншина Н.Н. //Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, Москва, 2009, с.175.
8. **Потекаева С.А.** Современные клинические аспекты рожи в г. Москве. /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Бухольц С.Ю., Пак С.Г. //Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 2009, с. 66.
9. **Потекаева С.А.** Лечение рожи – современные аспекты. /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Анохина Г.И. //Фарматека. 2010 г. - № 4 (198), с. 48-51.

10. **Потекаева С.А.** Дифференциальная диагностика рожи. /**Потекаева С.А.**, Еровиченков А.А., Салдугей С.А., Шванова М.С. //Клиническая геронтология. -2010. - Т. 16. - № 9 – 10. - С. 65. //Тезисы к XV Международной научно-практической конференции "Пожилой больной. Качество жизни". Москва, 2010
11. **Потекаева С.А.** Актуальные аспекты лечения рожи. /**Потекаева С.А.**, Еровиченков А.А., Чернова М.Е., Анохина Г.И., Салдугей С.А., Шванова М.С. //ГКБ № 60. Материалы научно – практической конференции «Клиническая гериатрия в многопрофильном стационаре», 2010, с. 301-309.
12. **Потекаева С.А.** Бактериальные поражения кожи в клинике инфекционных болезней. /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Брико Н.А. //Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29-31.03.2010, с.106-107.
13. **Потекаева С.А.** Особенности клинического течения рожи на фоне метаболического синдрома. /**Потекаева С.А.**, Еровиченков А.А., Анохина Г.И., Колаева Н.Ю., Набокова Н.Ю., Карманов М.И., Кокорева Л.Н., Нечаева. И.П., Горобченко А.Н., Шванова М.С., Каншина Н.Н., Шабалина О.Ю. // Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29-31 марта 2010, с. 252-253.
14. **Потекаева С.А.** Современные клинические аспекты рожи (1981-2009 гг.) /**Потекаева С.А.**, Еровиченков А.А., Салдугей С.А., Анохина Г.И., Калаева Н.Ю., Набокова Н.Ю., Карманов М.И., Кокорева Л.Н., Нечаева. И.П., Горобченко А.Н., Каншина Н.Н., Шабалина О.Ю. //Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29-31 марта 2010, с. 253.
15. **Потекаева С.А.** Озонотерапия у больных с буллезно – геморрагической формой рожи. /Новикова Е.Б., **Потекаева С.А.**, Еровиченков А.А., Куликов А.Г., Анохина Г.И., Колаева Н.В., Горобченко А.Н., Немилостива Е.А., Паевская О.А., Шабалина О.Ю., Микерин С.М., Данилкин Б.К. //Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 28-30 марта 2011, с. 272.
16. **Потекаева С.А.** 30 – летний опыт лечения рожи в Инфекционной клинической больнице № 2 г. Москвы. /**Потекаева С.А.**, Еровиченков А.А., Салдугей С.А., Мясников В.А., Пак С.Г., Сметанина С.В., Белая О.Ф., Карманов М.И., Анохина Г.И., Нечаева И.П., Колаева Н.В., Горобченко А.Н., Микерин С.М., Набокова Н.Ю., Каншина Н.Н., Шабалина О.Ю., Малолетнева Н.В., Юдина Ю.В. //Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 28-30 марта 2011, с. 299.
17. **Потекаева С.А.** Новые аспекты использования магнитотерапии в лечении больных рожей. /**Потекаева С.А.**, Котив С.И., Кузовлева Е.В., Куликов А.Г., Еровиченков А.А., Шабалина О.Ю., Анохина Г.И., Горобченко А.Н., Малолетнева Н.В., Полуэктова В.Б. //Материалы III

Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 28-30 марта 2011, с. 300.

18. **Потекаева С.А.** Использование препаратов гуминовых кислот торфа в лечении больных рожей. /**Потекаева С.А.**, Новикова Е.Б., Еровиченков А.А., Салдугей С.А., Шванова М.С., Анохина Г.И., Колаева Н.В., Карманов М.И., Нечаева И.П., Каншина Н.Н., Набокова Н.Ю., Малолетнева Н.В., Шабалина О.Ю., Кокорева Л.Н., Паевская О.А. //Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 28-30 марта 2011, с. 300 – 301.

19. **Потекаева С.А.** Современные аспекты терапии рожи в Москве. /**Потекаева С.А.**, Кузовлева Е.В., Новикова Е.Б., Куликов А.Г., Салдугей С.А., Сметанина С.В., Анохина Г.И., Колаева Н.В., Еровиченков А.А. //IX научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства». Москва, 6-7 октября, 2011 г. Тезисы докладов, с. 72 – 73.

20. **Потекаева С.А.** Актуальные аспекты реабилитации инфекционных больных на модели рожистого отделения. /Еровиченков А.А., Куликов А.Г., **Потекаева С.А.**, Кузовлева Е.В., Анохина Г.И., Карманов М.И., Нечаева И.П., Колаева Н.В., Горобченко А.Н., Шабалина О.Ю., Малолетнева Н.В., Полуэктова В.Б., Набокова Н.Ю., Каншина Н.Н. //Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 26-28 марта 2012, с. 134.

21. **Потекаева С.А.** Миграционная активность лейкоцитов у больных рожей при стимуляции малыми дозами ронколейкина. /Каншина Н.Н., Юдина Ю.В., Белая О.Ф., Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Колаева Н.В., Смирнов В.А., Смирнова А.Н. //Материалы VI Международного конгресса «Слабые и сверхслабые поля излучения в биологии и медицине» Санкт-Петербург, 2 – 6 июля 2012г. www.biophys.ru/archive/congress2012/proc-p228.pdf

22. **Потекаева С.А.** Актуальные аспекты современной клиники, лечения и реабилитации больных рожей. /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Анохина Г.И., Малолетнева Н.В., Троицкий В.И. //Фарматека. -2012. -№ 20 (253). -С. 62 – 67.

23. **Потекаева С.А.** Основные этапы изучения рожи на кафедре инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. /Еровиченков А.А., Пак С.Г., Анохина Г.И., **Потекаева С.А.**, Белая О.Ф., Колаева Н.В., Малолетнева Н.В., Шабалина О.Ю., Микерин С.М., Карманов М.И., Горобченко А.Н., Набокова Н.Ю., Нечаева И.П., Каншина Н.Н., Андрекайте Н.А., Туркадзе К.А., Юдина Ю.В., Полуэктова В.Б., Паевская О.А. //Инфекционные болезни. - 2013. -Т. 11. -Прил.№1. Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 25-27 марта 2013г., с.142.

24. **Потекаева С.А.** Современные представления об этиологии рожи. /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Домонова Э.А., Троицкий В.И., Диденко Л.В., Матосова С.В., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А., Свистунова Т.С., Малолетнева Н.В. //Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 25-27 марта 2013, с. 142.

25. **Потекаева С.А.** Современные аспекты антибактериальной терапии рожи. /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Малолетнева Н.В., Анохина Г.И., Набокова Н.Ю., Горобченко А.Н., Каншина Н.Н., Карманов М.И., Горобченко А.Н., Набокова Н.Ю., Нечаева И.П., Паевская О.А., Туркадзе К.А., Шабалина О.Ю. //Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 25-27 марта 2013, с. 143.

26. **Потекаева С.А.** Опыт использования общей магнитотерапии в лечении больных рожей. /Кузовлева Е.В., Еровиченков А.А., Куликов А.Г., **Потекаева С.А.**, Михайленко О.С., Анохина Г.И., Колаева Н.В., Малолетнева Н.В., Набокова Н.Ю., Кокорева Л.Н., Горобченко А.Н., Микерин С.М., Каншина Н.Н., Карманов М.И., Нечаева И.П., Андрейкайте Н.А., Туркадзе К.А. //Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 25-27 марта 2013, с. 225.

27. **Потекаева С.А.** Формирование смешанного микробиоценоза в воспалительном очаге у больных рожей. /Троицкий В.И., Еровиченков А.А., Свистунова Т.С., **Потекаева С.А.**, Диденко Л.В. //Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 25-27 марта 2013, с. 404.

28. **Потекаева С.А.** Особенности современной клиники рожи. /**Потекаева С.А.**, Еровиченков А.А., Троицкий В.И., Сметанина С.В. //Тезисы докладов XI научно – практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства». Москва 1 – 2 октября 2013 года, с. 49

29. **Потекаева С.А.** Изучение микробиоценоза в воспалительном очаге у больных буллезно – геморрагической рожей. /Троицкий В.И., Еровиченков А.А., Свистунова Т.С., **Потекаева С.А.**, Диденко Л.В. // Выездной Пленум правления Национального научного общества и IV Межрегиональная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики», посвященные памяти Н.Р. Иванова 26 – 27 сентября 2013 г., (Саратов). - С.140-141

30. **Потекаева С.А.** Способ лечения больных рожей. /Куликов А.Г., Ярустовская О.В., Еровиченков А.А., Кузовлева Е.В., **Потекаева С.А.** //Патент на изобретение № 2477157. Дата подачи заявки 23.12.2011, опубликовано 10.03.2013 год, Бюл. № 7. Патентообладатель - ГБОУДПО РМАПО Минздрава России (RU).

31. **Потекаева С.А.** Т-клеточная реактивность на иммуномодуляторы у больных рожей. /Юдина Ю.В., Паевская О.А., Белая О.Ф., Зуевская С.Н., **Потекаева С.А.**, Анохина Г.И., Каншина Н.Н. //Инфекционные болезни. -2014. -Т.12. -Прил. №1. Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 24-26 марта 2014, с. 358.

32. **Потекаева С.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.

33. **Потекаева С.А.** Лабораторная оценка рожистого воспаления. /Фокина Е.Г., Рослый И.М., **Потекаева С.А.** // **Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.** -2014. - №1. -С. 28-32.

34. **Потекаева С.А.** Психоз у пациента с рожей: биохимическая интерпретация клинического наблюдения. /Фокина Е.Г., **Потекаева С.А.** // **Врач.** -2014. - №1. -С. 67-69.

35. **Потекаева С.А.** Изучение микроциркуляции в воспалительном очаге у больных различными формами рожи. /Михайленко О.С., Кузовлева Е.В., **Потекаева С.А.**, Куликов А.Г., Еровиченков А.А., Анохина Г.И. // **Инфекционные болезни.** -2014. -Т.12. – Прил.№1. -С.204. Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 24-26 марта 2014.

36. **Потекаева С.А.** Комплексное изучение микробного пейзажа в очаге воспаления при буллезно – геморрагической роже. /Троицкий В.И., Еровиченков А.А., Диденко Л.В., **Потекаева С.А.**, Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А., Домонова Э.А., Матосова С.В., Свистунова Т.С. // **Инфекционные болезни.** -2014. -Т.12. -Прил.№1. -С317. Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 24-26 марта 2014.

37. **Потекаева С.А.** Особенности клинического течения рожи у пациентов старше 65 лет (рожа пожилых)/Троицкий А.И., **Потекаева С.А.**, Еровиченков А.А., Анохина Г.И., Сметанина С.В.// **Инфекционные болезни.** -2014. -Т.12. -Прил.№1. Матер. VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 24-26.03.2014, с.317-318.

38. **Потекаева С.А.** Разнообразие выявляемых возбудителей к больным рожей. /Троицкий В.И., Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Свистунова Т.С., Белая О.Ф., Волчкова Е.В. // **Эпидемиология и инфекционные болезни.** -2015. -Т.20. - № 2. -С.34-37.

39. **Потекаева С.А.** Использование местной озонотерапии с целью коррекции микроциркуляторных нарушений у больных различными формами рожи. /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.

40. **Потекаева С.А.** 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. //Матер. VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 30 марта – 1 апреля 2015, с. 225 - 226.

41. **Потекаева С.А.** Современная клинико-эпидемиологическая характеристика рожи в амбулаторной практике в г. Москве. /Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Брико Н.И., Малышев Н.А., Анохина Г.И. //Матер.VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 30.03-1.04.2015. -С. 123.
42. **Потекаева С.А.** Клинико – эпидемиологическая характеристика рожи в г. Москве в последние годы. /Еровиченков А.А, Брико Н.И., Малышев Н.А., **Потекаева С.А.**, Ковалева Е.В., Кардонова Е.В., Иванова И.В., Сеницына О.В., Пирожкова Г.Ю., Черняева Т.А., Борисенкова Л.И., Адамовская Т.В. // **Инфекционные болезни.** -2015. -Т.13. - №1. -С. 46 – 52 [Scopus]
43. **Потекаева С.А.** Использование местной озонотерапии в комплексном лечении больных различными формами рожи. /Михайленко О.С., Еровиченков А.А., **Потекаева С.А.**, Куликов А.Г., Кошелева И.В., Кузовлева Е.В. // **Инфекционные болезни.** -2015. -Т. 13. - №3. -С. 71 – 75 [Scopus]
44. **Потекаева С.А.** 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. -2015. -Т.№2. - №8. -С.55 – 59.
45. **Потекаева С.А.** Сравнение бактериологического метода и ПЦР по выявлению микроорганизмов у больных рожей./Троицкий В.И., Белая О.Ф., **Потекаева С.А.**, Свистунова Т.С., Домонова Э.А., Зуевская С.Н., Паевская О.А. //Материалы VII Международной научно – практической конференции: академическая наука – проблемы и достижения, 28 – 29 сентября 2015 г, с. 35 – 37.
46. **Потекаева С.А.** Этиология микозов при роже нижних конечностей. /Фокина Е.Г., **Потекаева С.А.**, Пилипчук Н.Г., Буренина Н.Ю. // **Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.** -2015. - №4. -С.23 – 26.
47. **Потекаева С.А.** Современные молекулярно-биологические методы в изучении этиологии буллезно-геморрагической формы рожи нижних конечностей. /Еровиченков А.А., Домонова Э.А., **Потекаева С.А.**, Свистунова Т.С., Матосова С.В., Шипулина О.Ю., Н.В.Малолетнева, Г.А.Шипулин, С.Г.Пак. // **Инфекционные болезни.** -2016. -Т.14. - №2. -С. 6 – 12 [Scopus]
48. **Потекаева С.А.** Микробный пейзаж тканей местного воспалительного очага у больных рожей. /Троицкий В.И., Белая О.Ф., Домонова Э.А., Свистунова Т.С., **Потекаева С.А.** //Сборник трудов VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2016). // **Инфекционные болезни.** -2016. -Т. 14. -№ S1. -С. 284-285
49. **Potekaeva S.** Detection of causative agents in focus in erysipelas patients by

bacteriological method and PCR method. /E. Volchkova, O. Belaia, V. Troickii, T. Svistunova, S. Potekaeva, E. Domonova. //27th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. Vienna, Austria, 22 – 25 April, 2017. -С.40-41

50. **Потекаева С.А.** Изучение этиологии рожи с использованием метода полимеразной цепной реакции с гибридизационно–флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени». /Еровиченков А.А., Домонова Э.А., **Потекаева С.А.**, Матосова С.В., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А. //Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика-2017». Сб. трудов /колл. авт., под ред. В.И.Покровского. – Т.2. – Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. – С. 330–331. <https://www.cmd-online.ru>

51. **Потекаева С.А.** Клинико-диагностическая ценность бактериологического исследования микробной флоры на поверхности местного очага у больных рожей. /Троицкий В.И., Белая О.Ф., Волчкова Е.В., Потекаева С.А., Свистунова Т.С., Домонова Э.А. //Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 27-29 марта 2017 г.) Инфекционные болезни. -2017. -Т. 15. -№ S1. -С. 281-282.

52. **Потекаева С.А.** Актуальные аспекты рожи. /Еровиченков А.А., Потекаева С.А., Анохина Г.И., Колаева Н.В., Павелкина В.Ф., Михайленко О.С., Кузовлева Е.В. //Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 26 – 28 февраля 2018, с. 73

53. **Потекаева С.А.** Реактивность Т-клеток на антигены стрептококка при лазеротерапии больных рожей. /Белая О.Ф., **Потекаева С.А.**, Волчкова Е.В., Паевская О.А., Зувская С.Н., Анохина Г.И., Юдина Ю.В., Айвазян С.Р. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. -Т. 24. - № 2. -С. 69 – 76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧС	- амплитудно-частотный спектр
Б	- комплекс поверхностных белков <i>S. pyogenes</i>
ГЗТ	- гиперчувствительность замедленного типа
ГСА	- гемолитический стрептококк группы А
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>
<i>Staphylococcus</i> spp.	- штаммы бактерий рода <i>Staphylococcus</i>
<i>Streptococcus</i> spp.	- штаммы бактерий рода <i>Streptococcus</i>