

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

На правах рукописи



Мартыненко Дарья Марковна

**Клинико-морфологическое исследование влияния новой
коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение
хронических дерматозов**

3.1.23. Дерматовенерология

3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Олисова Ольга Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор

Севергина Любовь Олеговна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР МАНИФЕСТАЦИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ	12
1.1. К вопросу о взаимосвязи коронавирусной инфекции и хронических дерматозов, современное состояние проблемы	12
1.2. Клинико-патогенетические аспекты кожных проявлений коронавирусной инфекции, манифестация и обострение дерматозов	20
1.3. Анализ наличия спайк белка в коже на фоне коронавирусной инфекции	33
1.4. Иммуносупрессивная терапия хронических дерматозов в эпоху SARS-CoV-2 инфекции	35
1.5. Озонотерапия и ее применение в медицине	38
1.6. Выводы	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Дизайн исследования	42
2.2. Характеристика участников исследования	47
2.3. Клинико-патоморфологические методы исследования	49
2.4. Методы лечения	50
2.5. Статистические методы исследования	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	58
3.1. Результаты ретроспективного исследования	58
3.2. Результаты проспективного исследования	63
3.3. Результаты оценки эффективности озонотерапии в лечении дерматозов, ассоциированных с COVID-19	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

С декабря 2019 года новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV), начала распространяться из Уханя, Китай, по всему миру. В марте 2020 года (11.03.2020) Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию этой инфекции [38]. Первый случай заболевания на территории Российской Федерации был зарегистрирован 2 марта 2020 года [21,38].

С момента своего появления SARS-CoV-2 стал причиной острого респираторного заболевания у более чем 770 миллионов человек по всему миру и привел к более 6,9 миллиона смертей по состоянию на 27 августа 2023 года [89]. В настоящее время, с учетом постоянных мутаций вируса, он представляет собой одну из самых серьезных проблем для человечества [81,89].

SARS-CoV-2 — это оболочечный одноцепочный РНК-вирус из рода Betacoronavirus, подрода Sarbecovirus [123,125]. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, связываясь с белковым рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), что приводит к снижению регуляции этих рецепторов и увеличению выработки ангиотензина-2 (AT2). Повышенный уровень AT2 увеличивает проницаемость легочных сосудов, что может вызвать повреждение легких. Около 83% рецепторов АПФ2 в высокой степени экспрессируются в альвеолярных эпителиальных клетках I и II типов, эндотелиальных клетках сосудов и клетках гладкой мускулатуры, что делает легочную ткань основной мишенью для этого вируса [123].

Вирус SARS-CoV-2 способен проникать в организм человека различными способами, но наиболее распространенным является аэрогенный путь передачи, который может привести к развитию тяжелой пневмонии. Высокие уровни ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) обнаруживаются в таких органах, как тонкий кишечник, семенники, почки, сердце, щитовидная железа, жировая

ткань и кожа, что объясняет системное поражение организма при заражении новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 [77,116].

Течение вирусной инфекции SARS-CoV-2 можно разделить на три периода: «фаза виремии», когда вирус из легких попадает в периферическую кровь; «острая фаза или фаза пневмонии», в которой у людей с ослабленным иммунитетом значительно снижается уровень Т- и В-лимфоцитов, в то время как уровень воспалительных цитокинов, особенно IL-6, и параметры свертывания крови, такие как D-димер, аномально повышаются; и «фаза восстановления», когда из-за чрезмерной активации каскада свертывания может развиваться диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) [117]. Установлено, что уровень воспалительных цитокинов в плазме крови пациентов с SARS-CoV-2 выше по сравнению со здоровыми людьми [111,117].

Тяжесть заболевания может варьировать от бессимптомного течения до тяжелой формы, причем последняя чаще наблюдается у пожилых людей и тех, кто страдает сопутствующими заболеваниями [99,105]. Кроме того, на протяжении всей пандемии у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 было зарегистрировано множество различных дерматологических проявлений. Наиболее часто наблюдались кожные поражения, напоминающие обморожение, за ними следовали макулопапулезные высыпания, крапивница, везикулёзные высыпания, а также ливедоидные и некротические поражения. Помимо этого, были зафиксированы и другие или неклассифицированные кожные высыпания [98,106].

Связь между поражением кожи и вирусом SARS-CoV-2 подтвердило исследование Schwartzberg L et al, выявив высокую экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в кератиноцитах кожи, что может объяснять дерматологические проявления данной инфекции [118].

Механизмы возникновения различных кожных проявлений SARS-CoV-2 инфекции до сих пор остаются не до конца изученными. Считается, что макулопапулезная сыпь и крапивница могут быть связаны с избытком цитокинов из-за гипервоспалительных процессов. Возможные молекулярные механизмы поражений, напоминающих обморожение, включают нарушения иммунной

регуляции, васкулит, тромбоз сосудов и неоангиогенез [121,129]. Патогенез петехиальных и пурпурных высыпаний может быть связан с незначительно выраженный воспалительным тромбогенным васкулитом и значительным отложением компонентов комплемента C5b-9 и C4d в микроциркуляторном русле кожи, а также с токсическим воздействием лекарств для лечения SARS-CoV-2. Предполагается, что молекулярные механизмы лихеноидных высыпаний зависят от тяжести течения инфекции: при более тяжелом течении они могут быть связаны с ДВС-синдромом и макротромбозами, в то время как при менее тяжелом — с образованием микротромбов под воздействием воспалительных цитокинов или проникновением вируса через АПФ2 [131]. Везикулёзные высыпания кожи могут возникать в результате «цитокинового шторма» из-за гиперактивности иммунной системы. Важно отметить, что кожные проявления у пациентов с SARS-CoV-2 могут быть и следствием прямого повреждающего действия вируса [135].

В последнее время врачи все чаще фиксируют дерматологические проявления в связи с пандемией коронавируса SARS-CoV-2 [132]. Часто кожные высыпания появляются на ранних стадиях вирусной инфекции и могут служить важными симптомами для своевременной диагностики.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы наблюдается большой научный интерес к коронавирусной инфекции и ее последствиям на различные органы и ткани организма, в том числе и на кожу.

На данный момент проведено много зарубежных исследований, посвященных кожным проявлениям инфекции SARS-CoV-2 с изучением клинических примеров манифестации и течения дерматозов при данной вирусной инфекции [127,133]. Однако ни в одном из этих исследований не изучались патоморфологические особенности изменений кожи пациентов с различными дерматозами после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Имеется ограниченный ряд иностранных научных работ, изучающих роль вирусных белков

в коже; при этом чаще данный вопрос рассматривается на примере одной определенной кожной нозологии, тогда как в нашем исследовании исследуются различные кожные патологии. В отечественной литературе нет ни одного исследования, посвященного влиянию вирусных белков SARS-CoV-2 на кожу пациентов с COVID-ассоциированными хроническими дерматозами. Также ни в одной из имеющихся научных работ не была установлена корреляционная связь между тяжестью течения кожного процесса и степенью тяжести вирусной инфекции, а также не была изучена эффективность применения озонотерапии для лечения пациентов с впервые возникшими или обострившимися дерматозами на фоне коронавирусной инфекции. Это послужило поводом для проведения данного исследования и определило его цели и задачи.

Цель и задачи исследования

Определить влияние новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинико-эпидемиологической картины впервые развившихся и хронических дерматозов у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.
2. Провести корреляционный анализ между тяжестью течения хронических дерматозов и SARS-CoV-2 инфекции.
3. Изучить гистологическую картину дерматозов после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и определить наличие белка нуклеокапсида и спайк-белка SARS-CoV-2 в биоптатах кожи пациентов с хроническими дерматозами с помощью иммуногистохимического метода.
4. Определить эффективность проведения озонотерапии в терапии впервые возникших или обострившихся дерматозов у пациентов, после перенесенной коронавирусной инфекции.

Научная новизна

1. Впервые тщательно собраны и описаны клинические случаи, обобщены и морфологически обоснованы данные влияния вируса SARS-CoV2 на дебют и течение хронических дерматозов.
2. Впервые в России проведен анализ наличия белков нуклеокапсида и спайк-белка SARS-CoV-2 в коже пациентов с манифестировавшими или обострившимися кожными нозологиями после перенесенной новой коронавирусной инфекции.
3. Впервые проведен корреляционный анализ между тяжестью течения хронических дерматозов и SARS-CoV-2 инфекции.
4. Впервые проведена оценка эффективности озонотерапии в качестве дополнительного метода лечения для пациентов с впервые возникшими или обострившимися дерматозами (псориаз, атопический дерматит, МЭЭ, болезнь Девержи, экзема, склеродермия, КПЛ, парапсориаз, гангренозная пиодермия, васкулит) после перенесенной коронавирусной инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучение клинико-морфологических особенностей изменений в коже пациентов с хроническими дерматозами на фоне коронавирусной инфекции, имеет важное значение для понимания патогенеза данной инфекции.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты могут быть использованы в современной клинической деятельности врача-дерматовенеролога для оптимизации алгоритма ведения пациентов с хроническими дерматозами, манифестировавшими или обострившимися после перенесенной SARS-CoV-2 вирусной инфекции.

Методология и методы исследования

Было проведено ретроспективное и проспективное исследование с применением эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. В ходе ретроспективного исследования проводился анализ медицинской документации дерматологических пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. В ходе проспективного исследования проведена клинико-патоморфологическая оценка кожных проявлений коронавирусной инфекции, проведен анализ наличия спайк-белка в биоптатах кожи участников исследования. В рамках морфологического анализа оценивали наличие, локализацию и особенности распределения воспалительного инфильтрата, а также состояние сосудов дермы, с целью чего проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи с антителами к спайк-белку вируса и нуклеокапсиду.

Личный вклад автора

Автор внес значительный вклад в исследование, разработав его дизайн и сформулировав цели и задачи, провел обзор как отечественной, так и зарубежной литературы по теме научной работы. В процессе исследования [39] были собраны и обработаны клинические данные пациентов, а также выполнены морфологическое и иммуногистохимическое исследования биопсийных образцов. По завершении сбора данных была осуществлена статистическая обработка полученных результатов, что позволило сделать научные выводы и выработать практические рекомендации. Кроме того, автор подготовил и опубликовал статьи, посвященные теме своей научно-квалификационной работы, которые были размещены в печатных изданиях и представлены на различных конференциях [39].

Положения, выносимые на защиту

1. После перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 инфекции могут дебютировать или обостряться различные кожные заболевания, отличающиеся у 34,8% пациентов отсутствием классических признаков заболевания, более агрессивным течением и резистентностью к проводимой терапии (39.1%).
2. Прямая корреляция между тяжестью течения инфекции SARS-CoV-2 и степенью выраженности дерматозов, которые манифестировали или обострились на фоне данной вирусной инфекции, отсутствует.
3. Дебют и обострение клинической картины хронических дерматозов обусловлено наличием вирусного белка нуклеокапсида и спайк-белка SARS-CoV-2 в биоптатах кожи пациентов, перенёвших данную вирусную инфекцию в анамнезе.
4. Применение озонотерапии в сочетании со стандартными методами терапии хронических дерматозов, ассоциированных с перенесенной новой SARS-CoV-2 инфекцией, способствует более быстрому регрессу высыпаний и ускорению процесса выздоровления таких пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, отрасли наук, в соответствии с пунктами 1-5. Пункт [39] 1 - Особенности эпидемиологии дерматозов в различных регионах Российской Федерации. Особенности дерматозов у детей, подростков и взрослых. Пункт 2 - Этиология и патогенез дерматозов. Пункт 3 - Вариабельность клинических проявлений дерматозов. Пункт 4 - Диагностика дерматозов с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Пункт 5 - Совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов. Диссертация соответствует также Паспорту научной специальности

[12] 3.3.2. Патологическая анатомия, пунктам направлений исследований 1-4. Пункт 1 - Распознавание и характеристика этиологических факторов, определяющих возникновение и развитие конкретных заболеваний (нозологических форм) [12]. Пункт 2 - Научный анализ патологических процессов, лежащих в основе заболевания. Пункт 3 - Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы). Пункт 4 - Исследование морфо- и танатогенеза заболеваний, роли различных органных, тканевых систем в становлении основного заболевания [12].

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты проведенного исследования имеют значительную степень надежности благодаря обширному объему клинических и лабораторных данных, а также применению актуальных методов статистического анализа. Выводы и рекомендации, представленные в диссертации, логично следуют из полученных данных и четко отражают цели и задачи исследования [12].

Материалы и результаты диссертации были доложены на 1149-ом, 1150-ом и 1154-ом заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А. И. Пospelова, на VI Съезде терапевтов Московской области с международным участием 30 ноября 2022 года [24], на международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» 8-9 февраля 2023 года, на научно-практической конференции «Абрикосовские чтения» 21 ноября 2024 года, а также на симпозиуме EADV в Праге 22-24 мая 2025 года. Работа участвовала в конкурсе «Всероссийская научная школа «Медицина молодая»- 2023», заняла призовое место в XIII международной научно-практической конференции «Путь в науку».

Апробация научно-квалификационной работы на соискание учёной степени кандидата медицинских наук состоялась на научно-практической конференции, проведенной на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А.

Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского [39] ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №20 от 03.05.2025 года) [39].

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 иные публикации по результатам исследования, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций [8].

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 130 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Список литературы включает 135 источников, в том числе 45 отечественных и 90 зарубежных авторов [8]. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 48 рисунками.

ГЛАВА 1. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР МАНИФЕСТАЦИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ

1.1. К вопросу о взаимосвязи коронавирусной инфекции и хронических дерматозов, современное состояние проблемы

Согласно кодификатору МКБ-10, коронавирусной инфекцией COVID-19 следует считать острые инфекционные заболевания, вызванные попаданием в организм штамма коронавируса SARS-CoV-2 [59,60]. Этот вирус передается воздушно-капельным и контактно-бытовым путем. При этом патогенез COVID-19 сопряжен с локальными или системными воспалительными реакциями, эндотелиопатией, гиперактивностью коагуляционного каскада, приводящих к развитию микро- и макротромбозов, а также – возникновению гипоксии.

Клинически заболевание протекает как в бессимптомной форме, так и в виде множественных манифестных форм с интоксикацией, лихорадкой, локальным и обширным поражением легких, а также внелегочными поражениями сосудов, сердца, почек, печени, нервной системы и др. Также COVID-19 характеризуется высоким риском развития осложнений со стороны разных органов и систем [59, 76].

Первые случаи заражения человека штаммом SARS-CoV-2 отмечены в Китае, в ноябре - декабре 2019 г. За несколько месяцев число случаев поражения людей SARS-CoV-2 по всему миру превысило 600 тысяч человек, приняв характер пандемии [123].

Следует отметить, что официальная статистика не в состоянии отобразить реальное состояние заболеваемости COVID-19 в мире, поскольку не все больные проходят тестирование на наличие вируса, тогда как именно тестирование определяет разницу между числом подтвержденных случаев и реальных заражений [130].

На сегодняшний день все страны испытывают трудности с тестированием на COVID-19, вместе с тем точная диагностика имеет решающее значение для интерпретации данных и отслеживания динамики заболеваемости.

В марте 2021 года было выявлено более 126 млн. подтвержденных случаев заболевания, при этом около 3 млн. – летальных [90]. Наиболее выраженная вспышка заболевания зафиксирована в январе 2022 года (Рисунок 1).

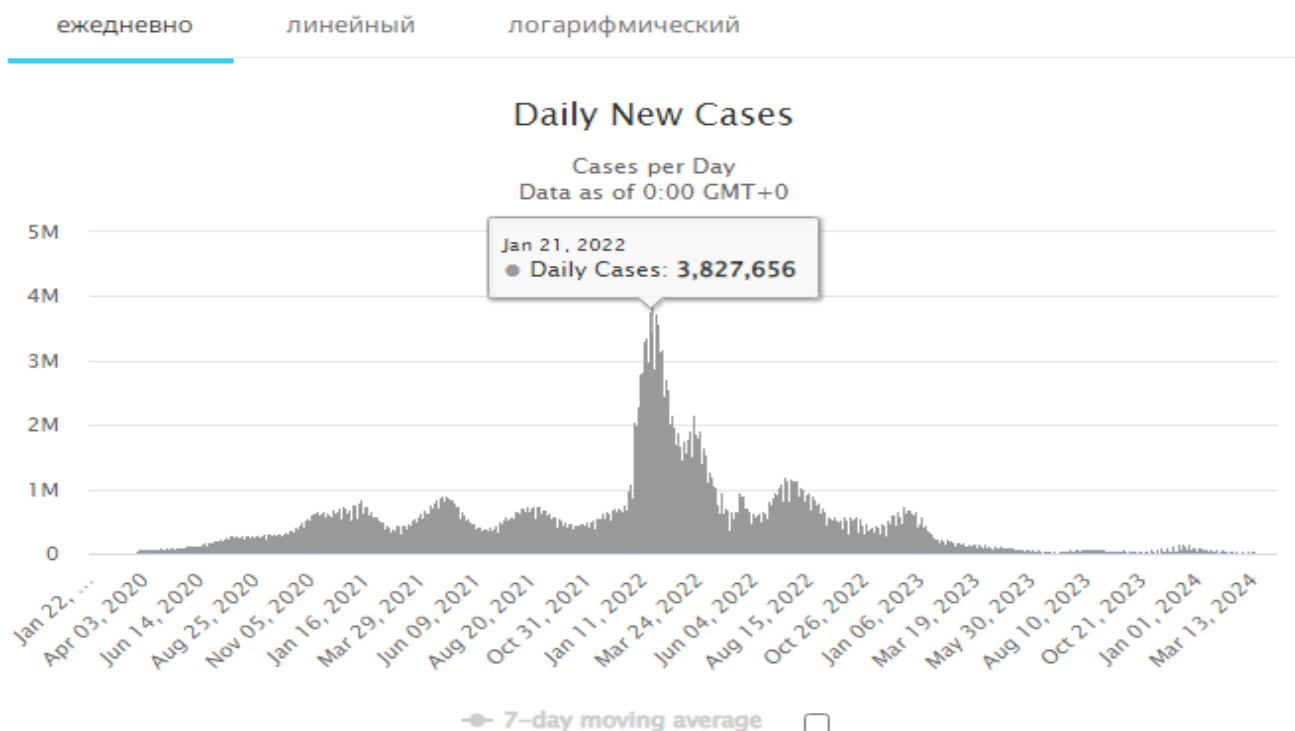


Рисунок 1 – Случаи заражения коронавирусом [89,90]

К августу 2024 года в мире было зарегистрировано уже более 775 миллионов случаев заболевания, из которых более 7 млн - летальных исходов.

Таким образом, коронавирусная инфекция 2019 года стала глобальной угрозой для здоровья и качества жизни населения всего мира, обусловив повышенное внимание медицинского сообщества и представителей других наук к диагностике, лечению и профилактике данного состояния.

В докладе академика РАН Стародубова В.А. на 26.04.2020 отмечается, что

кризис, вызванный распространением COVID-19 инфекции, может быть обусловлен, в первую очередь, негативным влиянием пандемии на экономики США, Китая и Евросоюза, как основных международных, мировых, экономических центров [37]. Опосредовано данный кризис сказывается на экономике России – по причине снижения объемов экспорта отечественной продукции в данные страны. При этом влияние коронавирусной инфекции на российское здравоохранение рассматривается в двух основных аспектах:

- социальный, связанный с возникновением экономического кризиса, вызванного пандемией;
- финансовый, состоящий в потребности системы здравоохранения в дополнительных ресурсах, направленных на борьбу с заболеванием.

Ситуация, сложившаяся в первые месяцы распространения COVID-19, показала неготовность органов здравоохранения – как в плане отсутствия разработанных механизмов борьбы с быстро распространяющейся инфекцией, информирования граждан, обеспечения массовой профилактики, так и в вопросах управления, снабжения медикаментами, транспортировки больных и наличия мест в больницах, оборудованных всем необходимым для купирования признаков болезни. Традиционные схемы, разработанные на случай эпидемии в данной ситуации оказались неэффективными, что обусловило необходимость реформирования и реорганизации всей системы здравоохранения и разработки новых протоколов ведения пациентов: от диагностики заболевания и предоставления мест в больницах - до стимулирующих выплат врачам и их обеспечения средствами индивидуальной защиты.

Таким образом, потребовалось оперативное методологическое решение вопросов о специализации, кадровом обеспечении медицинских организаций, разработки схем диагностики и лечения, снабжения оборудованием, с учетом повышения готовности к новым эпидемиологическим угрозам. Данный факт обусловил разработку новых нормативных документов и требований к созданию региональных программ модернизации. Другими словами, можно говорить о концептуальных трансформациях в этой сфере [59].

Первым этапом в понимании механизмов заражения и патогенеза заболевания стала расшифровка структуры вируса. Было установлено, что белки и ферментные комплексы, ассоциированные с активными единицами в составе SARS-CoV-2 обуславливают его высокую вирулентность, способность провоцировать как местные, так и системные воспалительные реакции, повышать активность факторов свертывания крови и запускать механизмы повреждения эндотелия сосудов, что, в свою очередь, приводит к образованию тромбов и гипоксии [44].

Клиническая картина COVID-19 инфекции варьируется от бессимптомного течения до состояний, сопровождающихся тяжелой интоксикацией с лихорадкой и поражением легких, сердца и других органов [84]. В ряде случаев развиваются серьезные осложнения, такие как: сепсис, шок, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острая дыхательная недостаточность (ОДН), тромбоцитопения, системная воспалительная реакция (СВР) и др. [84,85,95].

Основной мишенью SARS-CoV-2 являются легкие. Развитие патологического процесса включает два основных, потенциально взаимосвязанных механизма: прямое повреждение альвеол вирусом, вызывающее иммуновоспалительный синдром, и развитие тромбозов в легочных сосудах, приводящих к обструктивному тромбовоспалительному синдрому. Тяжесть заболевания определяется как вирусной нагрузкой, так и индивидуальными особенностями организма [100,105].

Коронавирусы представляют собой обширную группу микроорганизмов из отряда Nidovirales, сем. Coronaviridae и подсем. Orthocoronavirinae, среди которых 7 штаммов имеют медицинское значение – могут вызывать заболевания животных и человека и служить причиной распространения инфекции и эпидемических масштабах [107]. При этом наибольшее значение в эпидемиологическом отношении имеют 2 группы коронавирусов:

- особо опасные коронавирусы человека (к которым, в частности, относится SARS-CoV-2);
- «банальные» коронавирусы человека (HCoVNL63, HCoV OC43 и др.) [107].

Новая форма коронавирусной инфекции, вызываемая штаммом SARS-CoV-2 представляет собой наиболее опасную разновидность в связи с быстрым распространением, а также с тяжестью протекания и вариабельностью клинических проявлений. Данный вирус относится к β -коронавирусам и имеет высокое генетическое сходство с вирусом SARS-CoV-2, вызвавшим вспышку тяжелого острого респираторного синдрома в 2002-2003 гг., однако штамм SARS-CoV-2 является более вирулентным за счет быстрого связывания с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), транспортирующим вирусную частицу в клетку-хозяина [116].

В группе РНК-вирусов коронавирусы обладают наибольшим геномом и вариативностью комбинаций генов. При этом в структуре SARS-CoV-2 имеется одноцепочечная положительно заряженная РНК, а большая часть генома на 5'-конце кодирует вирусные белки, участвующие в транскрипции вирусной РНК и репликации. Небольшая часть генов (около 1/3) на 3'-конце кодирует структурные и группоспецифические вспомогательные белки [125].

Основными структурными белками коронавирусов являются:

S (Spike) – белок шипа, выполняющий основополагающую роль в процессе проникновения вируса в клетку хозяина. Он связывается с рецептором АПФ2 на поверхности клетки, чем вызывает изменение формы белка, запускающее слияние вирусной и клеточной мембран. В результате вирусная РНК попадает внутрь клетки.

E (envelope) – белок, встроенный в вирусную оболочку и участвующий в сборке новых вирусных частиц и высвобождении их из клетки. Таким образом, он во многом определяет патогенность вируса, способствуя формированию вирусной оболочки. Этот белок также обеспечивает транспорт вирусных компонентов внутри клетки, способствует выходу зрелых вирусных частиц, оказывает влияние на иммунный ответ организма, помогая вирусу «уклоняться» от факторов иммунной защиты организма.

М (membrane) - мембранный белок. Эта частица формирует основу вирусной оболочки и определяет форму вириона. Взаимодействуя с другими структурными белками вируса, М-белок координирует их сборку в полноценный вирион.

Н (nucleocapsid): связывается с вирусной РНК, образуя нуклеокапсид, который, в свою очередь, выполняет роль защитного коккона для вирусного генома, предохраняя РНК от разрушения ферментами клетки-хозяина. Участвует в процессе репликации вирусной РНК, помогая РНК-полимеразе копировать генетический материал вируса. Другими словами, N-белок обеспечивает стабильность и размножение вирусного генома [80,125].

Эти белки играют особую роль в диагностике заболевания и понимании механизмов патогенности (Рисунок 2).

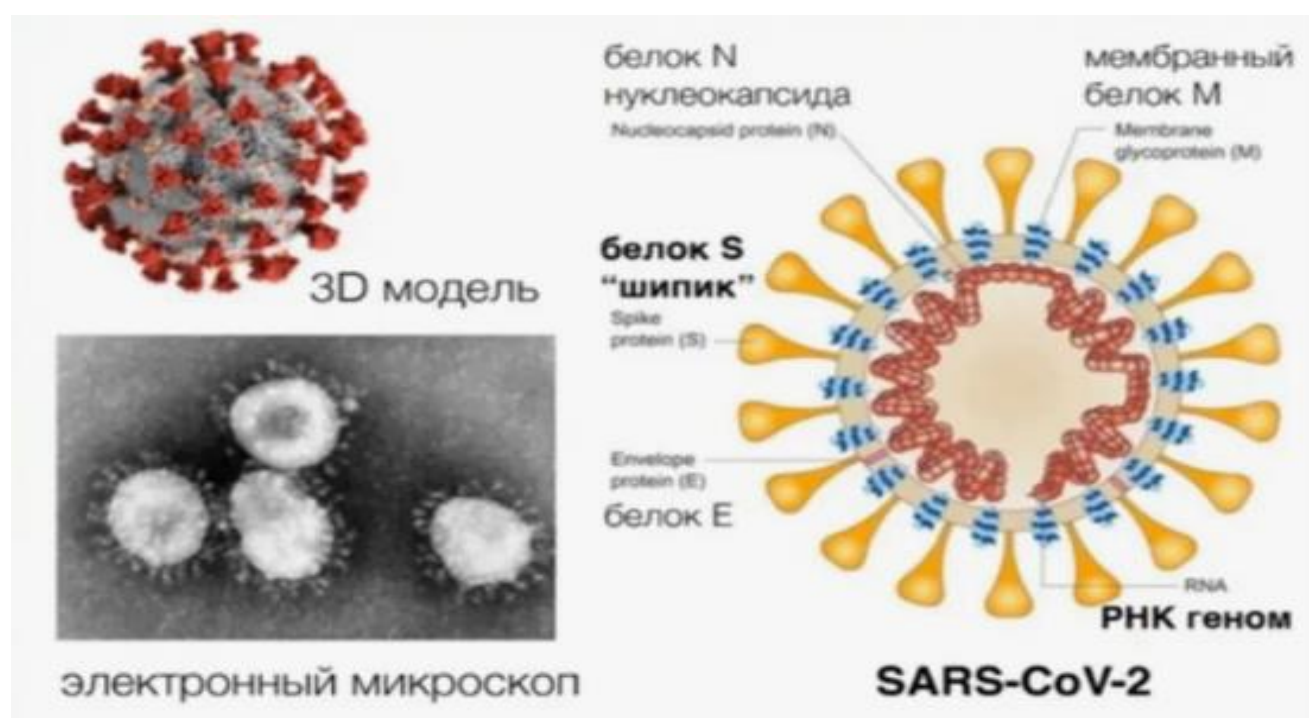


Рисунок 2 – Строение SARS-CoV-2

Особенности строения и патогенности SARS-CoV-2 обусловлены масштабными изменениями в структуре S1 субъединицы S-белка, обеспечивающими высокую трансмиссивность и значительное число иммунных коллизий, отягощающих течение заболевания [75].

Как отмечают современные ученые, высокая вирулентность SARS-CoV-2 обусловлена эффективным использованием клеточных рецепторов и протеаз для быстрого распространения [49]. Рецептор АПФ2/ АПФ2 и фуриновый сайт расщепления между субъединицами S1 и S2 являются важнейшими факторами патогенности. При этом взаимодействие S1 с АПФ2 вызывает конформационные изменения в S2, которые приводят к слиянию вирусной и клеточной мембран и высвобождению нуклеокапсида в цитоплазму клетки-хозяина. Протеолитическое расщепление S-белка, инициированное спайковым белком, является важнейшим этапом проникновения вируса [48]. В связи с чем поиск и создание ингибиторов активности данного белка составляет основную проблему современных исследований в сфере борьбы с коронавирусной инфекцией.

У большинства пациентов с COVID-19 отмечаются легкие или умеренные симптомы коронавирусной инфекции: кашель, головная боль, повышение температуры тела, слабость. Данные проявления связаны с поражением легких и верхних отделов дыхательной системы [25]. В ряде случаев отмечаются обморочные состояния, боли в грудной клетке, рвота, диарея, спутанность сознания и речи. Одним из характерных симптомов, который развивается не во всех случаях, является нарушение вкуса и обоняния [17]. При этом в 15% констатируются признаки тяжелой пневмонии, а примерно в 5% случаев – острого респираторного синдрома с полиорганной недостаточностью [17,25].

Передача SARS-CoV-2 осуществляется воздушно-капельным путем – при непосредственном контакте с инфицированным человеком или соприкосновении с контаминированными поверхностями. При соприкосновении с поверхностью клетки, частицы вируса связываются с рецептором к SARS-CoV-2 на мембране – ферментом АПФ2. Этот фермент легко и быстро экспрессируется в тканях легких, дыхательных путей, кишечника, головного мозга, миокарда, тканях эндокринной системы и некоторых других органов [23]. Градиент экспрессии АПФ-2 в дыхательной системе повышается по мере продвижения к нижним отделам, особенно ярко проявляясь на микроворсинках эпителиоцитов, при этом вирус способен быстро продвигаться через ЦНС к клеткам головного мозга, повышая

риск летального исхода заболевания [57].

Стародубов В.И. (2020) отмечает, что при осмотре пациентов на первых стадиях заболевания COVID-19 были обнаружены множественные морфологические элементы кожных поражений различной локализации, что объясняется наличием в эпителиоцитах АПФ2 рецепторов [37]. При этом Кубанов А.А. (2020) отмечает вероятность иного механизма заражения, указывая на то, что SARS-CoV-2 является по сути генерализованным вирусным васкулитом, а поражение легочной ткани – это один из вариантов осложнения, проявление ангиогенного отека, вызванного поражением сосудов [22]. Данное заболевание, по мнению ученых, проходит в своем развитии через 3 основные стадии:

1 – инкубационный период, характеризующийся отсутствием явных симптомов и локализацией вирусных частиц в носоглотке;

2 – период генерализации: вирус распространяется по сосудистому руслу, провоцирует ассоциацию вирусных частиц с АПФ2, вызывая иммунный ответ организма в виде лихорадочных состояний;

3 – возникновение полиорганной недостаточности с наиболее выраженными повреждениями микрососудистого русла [24].

В некоторых случаях внеереспираторные признаки действительно являются первыми проявлениями инфекции, вызванной SARS-CoV-2, возникающими до появления лихорадки или респираторных проявлений, в связи с чем детальный анализ внеереспираторных (в том числе - кожных) проявлений COVID-19 инфекции поможет лучше понять спектр клинических особенностей, связанных с инфекцией, позволяя оптимизировать дифференциальную диагностику дерматологических состояний.

1.2. Клинико-патогенетические аспекты кожных проявлений коронавирусной инфекции, манифестация и обострение дерматозов

Возросшее внимание ученых и врачей к особенностям проявления кожных заболеваний на фоне коронавирусной инфекции вызвано, с одной стороны, учащением случаев внеpulьсаторных проявлений данного заболевания, с другой стороны неясной этиологией и характером взаимосвязи инфицирования SARS-CoV-2 и различных высыпаний на коже. Исследователи описывают случаи изменения течения дерматологических болезней на фоне COVID-19, а также появление различных высыпаний как одного из первых симптомов коронавирусной инфекции [50,55], на основании чего возникли предположения о наличии факторов, обуславливающих взаимодействие белков, вызывающих кожные реакции, и ферментов вируса при проникновении в клетки кожного покрова или слизистых оболочек [51].

Специалисты отмечают, что дерматологические проявления COVID-19 (высыпания по типу акродерматита; папуло-сквамозные; уртикарные; папуло-везикулёзные высыпания; пузырьковые высыпания по типу герпеса) становятся все более распространенными, что обусловило введение особого термина «постковидные состояния» в 2021 году [1]. По мнению ученых, причина их возникновения заключается в изменении в иммунной системе, стрессовых состояниях и длительной изоляции. Следует также учитывать психологическое состояние пациентов, так как стрессы могут усугублять течение кожных заболеваний.

В качестве наиболее вероятных причин возникновения или изменения характера течения дерматозов на фоне COVID-19 Ortega-Quijano D. et al (2020) выделяют [114]:

- рост активности и концентрации цитокинов, вызывающих воспаление;
- инфекционно-аллергические поражения сосудов;

- аллергическая реакция на проводимое медикаментозное лечение [114].

Однако, первоочередную роль в развитии кожных проявлений COVID-19 ученые усматривают в специфике связывания белка АПФ2 с компонентами SARS-CoV-2 [88].

В исследованиях ряда ученых отмечается, что клетки с низким уровнем экспрессии АПФ2 менее подвержены поражению, в связи с чем дети более устойчивы к вирусу SARS-CoV-2 [89,99]. К тому же доказано наличие гендерных и возрастных факторов восприимчивости к вирусу: SARS-CoV-2 чаще поражает мужчин и риск заражения увеличивается с возрастом [81].

При этом вне зависимости от возраста и пола на клетках кожи выявляется относительно высокая экспрессия АПФ2, что обуславливает его высокую роль в формировании иммунной реакции. Известно, что АПФ2 участвует в превращении ангиотензина I в противовоспалительные вещества (ангиотензин II, ангиотензин 6). Кроме того, в коже АПФ2 экспрессируется в базальном слое эпидермиса, эндотелии дермальных артериол и венул, в эпителиальных клетках эккринных желез и в гиподерме, что может приводить к увеличению его концентрации в коже при развитии локальных воспалительных процессов [76].

В исследованиях Recalcati S. (2020) описаны различные поражения кожи, представляющие собой варианты манифестации новой коронавирусной инфекции COVID-19 [112]. В дальнейшем подобные факты были дополнены и расширены исследованиями Плаунова Н.Ф. (2020), Дворникова А.С. (2020) и других ученых [18,21,119].

Так, исследования кожных покровов пациентов с подтвержденным COVID-19 демонстрируют, что в более, чем 20% имеются кожные проявления болезни в дебюте (около 40%) или после госпитализации (около 60% случаев).

В исследовании Хрянина А.А. [19], Сенчуковой С.Р. [36], Плотниковой И.А. [29] преобладающими клиническими проявлениями коронавирусной инфекции выступали:

- эритематозная сыпь (80%);
- генерализованная крапивница (15%),

- пузырьковые высыпания по типу герпеса (5%).

В исследованиях приводятся данные о наиболее распространенных кожных проявлениях инфицирования SARS-CoV-2, среди них:

- крапивница,
- псевдо-обморожения,
- макуло-папулезные и везикулезные поражения,
- ливедоидные и некротические поражения,
- васкулиты [20,56,61].

Масштабное исследование, проведенное Филимонковой Н.Н. и соавт. (2021), позволило выявить и описать наиболее распространенные формы кожных проявлений при COVID-19. Среди них: кореподобная сыпь (22%), высыпания по типу ознобления (18%), крапивница (16%), эритема (13%), везикулезная сыпь (11%), папуло-сквамозная сыпь (9,9%), сетевидная пурпура (6,4%). При этом поражения, напоминающие клиническую картину ознобления, отмечены, главным образом, в случаях легкого течения болезни, тогда как в тяжелых случаях COVID-19 обнаруживались признаки сетевидной пурпуры [41].

Galvan Casas C. et al (2020) выделяют пять основных дерматологических проявлений COVID-19 [52]:

1. Зудящие везикулезные высыпания на туловище и конечностях.
2. Зудящие и болезненные отечные эритематозные очаги с единичными везикулами или пустулами.
3. Высыпания, внешне напоминающие крапивницу и поражающие, главным образом, ладони, ступни и туловище.
4. На фоне тяжелого течения заболевания также возникают перифолликулярные макулопапулезные высыпания, сопровождающиеся зудом и шелушением различной интенсивности.
5. При тяжелых формах, а также – в случае сопутствующих заболеваний и сниженного иммунитета у пожилых людей сыпь проявляется в форме ливедо или некротических изменений в акральных областях и на туловище. Эти очаги нередко

сопровожаются окклюзией сосудов и отягощают состояние больного.

Указанные поражения кожи сохранялись в течение 6-12 дней, постепенно регрессируя на фоне лечения [52].

В исследовании Потекаева Н.Н. (2020) описывается семь разновидностей кожных высыпаний при COVID-19 – с указанием особенностей этиологии и механизмов формирования и взаимодействия с компонентами SARS-CoV-2 [15]:

1. Ангииты кожи и акроваскулиты.
2. Папуло-везикулезные высыпания.
3. Папуло-сквамозные сыпи, характеризующиеся отсутствием «материнской бляшки».
4. Кореподобные сыпи.
5. Токсидермии, не имеющие прямой связи с вирусными частицами.
6. Крапивница, как симптом начала коронавируса, либо как следствие лекарственной непереносимости. Специфическим проявлением крапивницы на фоне COVID-19 является акральное расположение волдырей.
7. Артифициальные поражения лица, вызванные положением пациента лежа на животе.

De Masson A. et al (2020) выделяют шесть разновидностей кожной сыпи, возникающей при COVID-19 [50]. Среди них:

- акральная сыпь (51%), преимущественно в виде изменений кожных покровов наподобие обморожения;
- везикулезная сыпь (15%),
- кореподобная сыпь (9%),
- крапивница (9%),
- петехиальная сыпь (3%),
- сетчатое ливедо (1%),
- другие дерматологические проявления (15%) [50].

В ряде исследований отмечается увеличение случаев кожных проявлений инфекции COVID-19, до 20,4% случаев [53,64].

При этом авторы отмечают, что нередко у пациентов с COVID-19 отмечается смешанный тип высыпаний, не позволяющий однозначно констатировать принадлежность кожных проявлений тому или иному типу дерматозов. К тому же частыми симптомами заболевания у пациентов с кожными манифестациями являлись микротромбы, свидетельствующие о наличии нарушений свертываемости крови [43,76].

В исследовании Bouaziz J.D. et al (2020) также описываются проявления коронавирусной инфекции в форме эритемы, высыпаний, напоминающих ветрянку, оспу, ливедо и холодовую крапивницу. У некоторых пациентов с тяжелой формой заболевания были обнаружены неспецифические синюшные пятна с «фарфоровой» поверхностью, а также – некротическая пурпура, изменения кожных покровов по типу обморожения, эруптивная вишневая ангиома и др. [135].

Многие авторы отмечают различные сроки возникновения высыпаний: от первых часов до двух недель от момента подтверждения коронавирусной инфекции [30,134].

Олисова О.Ю. (2020) отмечает, что кожные высыпания при COVID-19 возникают одновременно или через несколько дней после начала заболевания. При этом высыпания на коже встречаются как у взрослых, так и у детей, могут носить как мономорфный, так и полиморфный характер и представлены чаще всего пятнами, папулами, волдырями, реже везикулами, пузырями [28].

Между тем, в исследованиях сотрудников кафедры кожных и венерических болезней БГМУ отмечается, что период между продромальными клиническими симптомами и кожными проявлениями может составлять от 2 до 21 суток. Иногда поражение кожи и слизистых является единственным симптомом при бессимптомном течении COVID-19. Диагностика таких обострений может осложняться тем, что выраженность симптомов имеет широкий разбег во времени проявления от 12 суток (в большинстве случаев) до 5 месяцев и более [127].

Следует отметить, что при инфицировании SARS-CoV-2 наблюдались не только вирус-ассоциированные сыпи, но манифестировали и обострялись различные хронические дерматозы. Так, комплексное обследование пациентов с

COVID-19 и членов их семей, описанное в исследовании Плотниковой И.А. и соавт., показало, у пациентов с атопическим дерматитом при заражении SARS-CoV-2 наблюдалось ухудшение клинической картины, проявляющееся в виде новых зудящих высыпаний, включая пятна, петехии, на ладонях-везикулы и папулы, которые морфологически соответствовали микротромбозам. У детей, впервые перенесших коронавирусную инфекцию или не имеющих признаков COVID-19, но контактировавших с зараженными родителями, были отмечены обострения герпетической инфекции, появление крапивницы, шелушения кожи, васкулопатии пальцев ног по типу обморожения [29].

В работах разных авторов приводятся данные об обострении псориаза, витилиго, атопического дерматита, пузырьчатки, алопеции, сопровождавших инфицирование SARS-CoV-2. При этом у пациентов со значительным повышением температуры тела во время болезни (более 38,6 °C), вероятность обострения дерматозов увеличивалась в среднем в 2,8 раза [44,83,133].

На фоне перенесенной коронавирусной инфекции, согласно другим исследованиям, дебютируют системная красная волчанка, миастения Гравис, аутоиммунный гепатит, артериит Такаясу, болезнь Кавасаки и детский мультисистемный воспалительный синдром [31,49,51,65]. Анализ ряда клинических случаев позволил авторам выделить несколько основных патофизиологических механизмов развития ковид-ассоциированных аутоиммунных нарушений, которые состоят в дисрегуляции врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к гиперпродукции широкого спектра цитокинов, кульминацией которой является развитие синдрома «цитокинового шторма». Также отмечают нарушение синтеза ИФН I типа и образованием нейтрализующих антител к ИФН- α 2b; иммуносупрессию клеточных компонентов врожденного иммунитета, с потерей толерантности к некоторым собственным антигенам; неадекватный иммунный ответ у лиц с генетической предрасположенностью; синтез аутоантител (антигенная мимикрия) [62].

Так, в исследовании Олисовой О.Ю. и соавт. (2024) отмечается наличие взаимосвязи возникновения болезни Девержи с инфицированием SARS-CoV-2

[27]. При этом анализ более ранних исследований аналогичных случаев позволяет говорить о постинфекционном характере данной разновидности болезни Девержи, среди особенностей которой наблюдается: последовательное возникновение скарлатиноподобной эритематозной сыпи, фолликулярных папул и появление симптомов классического ювенильного типа болезни Девержи с хорошим прогнозом без тенденции к рецидиву [27]. Между тем, наличие суперантигенной способности у вируса SARS-CoV-2 до сих пор остается не доказанным фактом [81].

В другом исследовании в качестве специфичного кожного проявления при COVID-19 описываются высыпания по типу многоформной экссудативной эритемы с ладонной локализацией [14]. Безболезненные, сопровождающиеся легким зудом, высыпания возникали, как правило на 1-2 неделе и постепенно регрессировали. В исследовании выдвигается версия о наличии особого патофизиологического механизма развития дерматозов на фоне COVID-19, проявляющегося в гиперчувствительности лимфоцитов, опосредованной продукцией в коже провоспалительных цитокинов, направленной на антигены SARS-CoV-2.

Следует отметить, что на сегодняшний день экзантемы являются частым признаком начинающейся коронавирусной инфекции, а в некоторых случаях служат ее единственным клиническим проявлением, приобретая при этом черты специфичного COVID-19-ассоциированного кожного поражения в виде папуло-везикулезной сыпи [51,53]. При этом считается, что экспрессия эндотелиальных клеток служит фактором запуска цитокинового шторма с вовлечением макрофагов и развитием васкулитоподобных воспалительных реакций или уртикарных поражений кожи, напоминающих состояния, возникающие при аутоиммунных заболеваниях [55,59].

По утверждению Сенчуковой С.Р. (2022) акральные поражения кожи при коронавирусной инфекции являются достаточно специфичными и, при внешнем сходстве с обморожениями, патогенетический носят иной характер. При этом спектр подобных проявлений может варьировать от эритематозных очагов до обширных патологических процессов в виде некрозов или ишемии [36].

Большинством исследователей отмечается тесная корреляция между тяжестью течения коронавирусной инфекции и формами дерматозов, возникающих на фоне болезни. Так, акроишemia наблюдается, как правило, в более тяжелых случаях, тогда как легкие формы сопровождаются умеренными высыпаниями по типу крапивницы. Также повышение уровня протромбина, фибриногена и D-димера у пациентов с тяжелой формой COVID-19 патогенетически обуславливают частые случаи нарушения свертывания крови. Гистологические исследования данных случаев показывают, как правило, наличие участков ишемического некроза, поражающего эпидермис и дерму, в дальнейшем с признаками реэпителизации и рубцевания [48].

В большинстве случаев морфологическими признаками являются участки периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрации, очаги фибриноидного некроза в стенках сосудов, образование окклюзирующих тромбов, экстравазация эритроцитов [48,57]. При этом, как отмечено в ряде исследований, кожные проявления инфицирования SARS-CoV-2 обусловлены воздействием компонентов комплемента, активацией цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток, избыточным синтезом провоспалительных цитокинов и интерферонов, аутоиммунизацией и гиперергическими реакциями [60]. Между тем, до сих пор остается открытым вопрос о том, являются ли обнаруженные кожные заболевания первичными проявлениями коронавирусной инфекции, либо это разновидность трансформации хронических дерматозов, обострившихся на фоне COVID-19.

Беляков Н.А. и соавт. (2023) отмечают, что выделение биологически активных веществ при незначительной стимуляции макрофагов, нейтрофилов и приводит к повышению проницаемости микрососудов, стазу крови, формированию отека клеточной стенки, адгезии тромбоцитов, хемотаксису и мобилизации лейкоцитов из костного мозга [30]. Эти реакции направлены на облегчение захвата и удаления вирусных частиц. Между тем, при избыточной стимуляции макрофагов и Т-клеток в крови накапливается чрезмерное количество противовоспалительных и провоспалительных медиаторов, под влиянием которых развивается системная воспалительная реакция. Возникающее на этом фоне расширение артериол

и повышение проницаемости капилляров за счет сморщивания эндотелиоцитов вызывает формирование мембраногенного отека. Изменения в эндотелии артериол, прекапилляров, венул хорошо маркируются экспрессией Е-селектина и ICAM-1. Движение крови в капиллярах существенно замедляется, при этом к тканевой гипоксии присоединяется дисциркуляторная. Указанное явление проявляется в форме фибриноидного некроза стенки с выраженным эндотелиозом, а также – в виде периваскулярных скоплений лимфоцитов, макрофагов и единичных лейкоцитов [63].

Описанные явления сопровождают первые этапы развития реакции на проникновение вирусных частиц. При массивном поражении и усиленном иммунном ответе, выраженном в изменениях со стороны сосудистого русла, развивается второй этап развития заболевания. На этом этапе запускаются альтернативные механизмы восстановления целостности функций в тканях, которые не имеют специфических морфологических признаков. На третьем этапе развивается системное поражение компонентами SARS-CoV-2 и цитокинами клеток кожи, в результате чего проявляется дисфункция эндотелия сосудов с нарушением способности сосудистой стенки предотвращать адгезию и агрегацию тромбоцитов [68]. В тяжелых формах протекания COVID-19 кожные реакции нередко ассоциированы с синдромом катастрофического повреждения сосудов микроциркуляторного русла в процессе активации фракций комплемента и возникновения прокоагулянтного состояния. При этом процессы усиленного тромбообразования обусловлены повышением уровня D-димера и увеличением протромбинового времени [70].

Цитокины, усиливая пролиферацию фибробластов, также регулируют уровень трансформирующего фактора роста- β , что приводит к снижению уровня коллагеназы и активации синтеза фибронектина, тенасцина и других белков. Кроме того, ИЛ-4, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- α подавляют секрецию интерферона- γ , который в норме подавляет синтез проколлагена. В совокупности это приводит к избыточному накоплению коллагена в дерме и активной пролиферации клеток, что способствует формированию разного рода высыпаний. Авторы доказали, что

иммуноглобулин G, индуцируя активность матриксных металлопротеиназ и экспрессию хемокинов, способен вызывать деструкцию избыточно синтезированных компонентов межклеточного матрикса. Также было установлено, что изменения межклеточного матрикса при дерматозах связаны с пролиферативной активностью клеток [69].

Трафаретность морфологических изменений микрососудов дермы и системный характер формирования микротромбов при инфицировании SARS-CoV-2 подтверждается результатами иммуногистохимических исследований. Данный факт является важным аспектом достоверной диагностики COVID-19-ассоциированной дерматологической патологии [66].

Кошелева И.В. (2020) отмечает, что при гистологическом исследовании акральных очагов при COVID-19 нередко констатируется лихеноидный дерматит с моноклеарным инфильтратом около сосудов и эккринных потовых желез, а также – микротромбы, обусловленные нарушениями в системе свертывания крови [33].

Visconti A. et al (2021) описывают сосудистые аномалии и воспалительные изменения кожи при инфекции SARS-CoV-2 с системными токсическими эффектами, обусловленными иммунным ответом. Папуло-сквамозная сыпь, наблюдаемая при коронавирусной инфекции, описывается авторами как паравирусный дерматоз – инфекционно-аллергическое поражение кожи, ассоциированное с SARS-CoV-2 [73].

Magro C. et al (2020) также отмечает, что васкулиты кожи с повреждением мелких сосудов дермы развиваются вследствие циркуляции иммунных комплексов [57]. Кроме того, воспалительная тромбогенная васкулопатия, как отмечает исследователь, характеризуется отложением компонентов комплемента C5b-9 и C4d в структурах кожи. В некоторых случаях обнаруживается совместная локализация спайковых гликопротеинов COVID-19 с C4d и C5b-9 в микроциркуляторном русле кожи, что позволяет предположить связь между повреждением сосудов и формированием кожных воспалительных реакций с активацией комплемента и связанным с этим прокоагулянтным состоянием [57].

Связь крапивницы, васкулита и сосудистых повреждений кожи с активацией компонентов SARS-CoV-2 и прокоагулянтной среды отмечают также Demoroulos C. et al (2020) указывая, что общим патогенетическим звеном для обострения и развития всех дерматозов на фоне коронавирусной инфекции выступает увеличение содержания гистамина и других медиаторов воспаления [71]. Авторы связывают резкое увеличение уровня PAF в дебюте COVID-19 с активацией патологических процессов в сосудистом русле кожных покровов, что обуславливает обострение или манифестацию высыпаний по типу крапивницы.

Белки вируса, а также продукты его жизнедеятельности оказывают токсическое действие на организм [42,71]. При этом со стороны кожных покровов иммунный ответ может проявляться в виде различных кожных высыпаний. Влияние гистаминаподобных веществ на проявление или обострение дерматозов можно отследить по характеру расширения сосудов кожи, возникновению гемостаза, повышению проницаемости капилляров, развитию отека, а также по формированию геморрагий, очагов серозного, гнойного или геморрагического воспаления, некроза эпидермиса, дистрофическим изменениям клеток разных слоев кожи [81].

Следует отметить, что гистологические изменения в коже при COVID-19 не являются специфичными. Они во многом сходны с другими проявлениями вирусных экзантем. В большинстве случаев в коже появляются поверхностные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты без эозинофилов. В дальнейшем развивается отек сосочкового слоя дермы, спонгиоз, экзоцитоз лимфоцитов, единичные участки дискератоза в базальном слое [82].

Достаточно распространенной проблемой у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, становится алоpecia. В ходе ряда исследований отмечено, что у пациентов наблюдался резко положительный тест натяжения волос (pull-test). При этом процент выпадающих волос (по результатам инструментального исследования) достигает 25-30%, что существенно превышает норму в 10-15%. Этот факт указывает на высокую степень вовлечения фолликулов в инфекционный процесс. Одновременно с этим наблюдается также замедление и

недостаточный рост волос, что не характерно для телогенового облысения по физиологическим причинам, не связанным с вирусной инфекцией [36].

Патогенез выпадения волос при коронавирусной инфекции на сегодняшний день недостаточно изучен. Однако, высказываются предположения, что вирус и негативное психоэмоциональное состояние, а также проводимая терапия могут стать причиной как диффузного поредения волос, так и андрогенной алопеции [36]. В исследовании была выявлена связь между андрогенами, участвующими в патогенезе COVID-19, и развитием андрогенной алопеции. Так, тестостерон способствует экспрессии сериновой протеазы TMPRSS2, фермента, который является важным фактором в развитии инфекции SARS-CoV-2. С другой стороны, андрогены могут подавлять цитокиновый шторм, характерный для тяжелых случаев заболевания [42,65]. Наряду с этим, отмечаются также случаи развития телогенового выпадения волос, спровоцированного COVID-19 [49,52].

В исследованиях Олисовой О.Ю. (2020) [16] описываются случаи, когда коронавирусная инфекция способствовала развитию у пациентов опоясывающего герпеса. Отмечены также случаи манифестации пузырчатки – серьезного аутоиммунного заболевания, поражающего слизистые оболочки и кожу [67].

Вульгарная пузырчатка — это аутоиммунное буллезное заболевание, поражающее кожу и слизистые оболочки полости рта. Установлено, что вещества, стимулирующие иммунный ответ, могут усугублять или провоцировать проявления вульгарной пузырчатки. Подобная реакция отмечена у пациентов, перенесших COVID-19 [74,91].

В последнее время появляется все больше данных о том, что на обострение дерматозов при COVID-19 инфекции оказывают влияние не только структурные белки SARS-CoV-2, но лекарственные препараты и протективные меры на фоне болезни [32]. Так, имеются данные о том, что высыпания у пациентов с коронавирусной инфекцией развивались на фоне местной гипотермии, приема антигистаминных препаратов, топических и системных кортикостероидов и др. [92,98].

В недавних исследованиях указывается, что токсико-аллергические реакции

кожи на прием некоторых лекарственных препаратов при коронавирусной инфекции проявляются на коже в виде различных высыпаний: пятен и папул красного или розового цвета, что является результатом иммунного ответа организма на лекарственное вещество [105,109].

В исследованиях также отмечается, что в контексте лечения коронавирусной инфекции токсикодермия возникает в результате индивидуальных, часто непредсказуемых реакций организма пациента на фармакологические препараты, применяемые для терапии COVID-19 [2,11].

Наличие подтвержденных данных о развитии токсикодермии на фоне лечения COVID-19 противовирусными препаратами и средствами симптоматической терапии приводит к мысли о возможности развития осложнений дерматологических заболеваний во время болезни. Так, Файзуллина Е.В. (2021) указывает на необходимость учета возможности развития тяжелых форм лекарственной токсидермии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и сопутствующей соматической патологией [44]. В исследовании описывается случай ковид-ассоциированной токсидермии: у пациентки на фоне противомикробной терапии развилась аллергическая реакция, приведшая к развитию эксфолиативного дерматита. Эритродермия, развивавшаяся на фоне среднетяжелого течения вирусной пневмонии, указывала на наличие факторов патогенеза, в основе которого лежит сенсibilизация, вызванная одновременным приемом нескольких групп медикаментов (цефтриаксон, гидроксихинолон). Такжеотягощающим фактором стало наличие метаболического синдрома, способствовавшего переходу токсидермии в эксфолиативный дерматит.

Таким образом, можно отметить, что токсидермии напрямую не связаны с коронавирусной инфекцией и являются следствием индивидуальной непереносимости определенных лекарственных препаратов.

С учетом того, что при коронавирусной инфекции люди стали чаще прибегать к использованию местных антисептиков, медицинских респираторов и масок, значительно возросло число случаев проявления маск-акне - высыпаний и дерматитов на коже, возникающих на фоне ношения масок [110]. Причина

появления маск-акне кроется в трении кожи о маску, а также - в скоплении пота и бактерий под маской, из-за чего кожа становится более склонной к воспалению. В результате возникают эритема, папулы и пустулы, усиливается чувствительность кожи и в некоторых случаях появляется зуд. Таким образом, превентивные методы борьбы с коронавирусной инфекцией, также как и сам COVID-19, провоцируют высыпания на коже.

1.3. Анализ наличия спайк белка в коже на фоне коронавирусной инфекции

С учетом значительного числа исследований, указывающих на роль спайкового белка в патогенезе как самой коронавирусной инфекции, так и развития кожных реакций на фоне болезни, актуальным становится анализ взаимосвязи наличия данного белка в коже и дерматологических проявлений у пациентов [1].

В исследованиях Walls AC et al (2020) доказано, что иммунная система человека может взаимодействовать со спайковым белком SARS-CoV-2, что приводит к выработке аномального белка, называемого амилоидом. Так, эластаза нейтрофилов способна расщеплять спайковый белок коронавируса [113]. Получившиеся фрагменты продуцируют амилоид, способствующий образованию необычных фибрилл. Эти фибриллы распределяются по сосудам кожи [126]. Образовавшийся фибриновый коагулят не расщепляется плазмином, что дало основания предположить, что описанный механизм может лежать в основе образования микротромбов в сосудах кожи при COVID-19 [3,125].

Структуры SARS-CoV-2, обеспечивающие ему проникновение в клетку, сформированы спайковым S-белком, состоящим из двух субъединиц. На одной из них находится рецептор-связывающий домен (RBD), обеспечивающий адгезию белка на поверхности эпителия при заражении, а на другой - мембраносвязанный домен (MBD) [11], который участвует в слиянии вирусной и клеточной мембран и

обеспечивает проникновение вируса внутрь клетки через субъединицу S2 [11]. Нуклеокапсидный и спайковый белки вызывают наиболее выраженный иммунный ответ. При этом нейтрализующая активность антител, вырабатываемых против SARS-CoV-2, соотносится, главным образом, с антителами к S-белку. Именно наличие антител к этому компоненту служит фактором диагностики наличия или недавнего присутствия вируса в организме человека [5].

Спайковый гликопротеин S, кодируемый геном Orf2, является, по утверждению ряда исследователей, основным фактором патогенности и высокой токсичности SARS-CoV-2. Он состоит из экзодомена, трансмембранного и цитоплазматического доменов. Экзодомен, включающий субъединицы S1 и S2, отвечает за распознавание и проникновение вируса в клетку. Клеточные протеазы (TMPRSS2, катепсин В и L, фурин, эластаза, фактор X, трипсин и др.) активируют S-белок, расщепляя его на субъединицы, что способствует более легкому его проникновению через мембрану клетки [124].

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции проводится при помощи метода полимеразно-цепной реакции ПЦР. Благодаря данному исследованию удастся идентифицировать вирусные РНК. Между тем, для точной диагностики этим методом важен этап развития заболевания, а также ряд других условий взятия биоматериала [120]. В связи с перечисленным, часто возникает необходимость в дополнительных исследованиях, направленных на определение специфических антител к S-белку. Диагностика IgG антител к коронавирусу также служит методом обнаружения иммунологических показателей наличия прошедшей, вялотекущей или бессимптомной формы коронавирусной инфекции [115].

1.4. Иммуносупрессивная терапия хронических дерматозов в эпоху SARS-CoV-2 инфекции

В последние годы генно-инженерные препараты все чаще применяются в различных сферах медицины, в том числе в дерматологии, где данная терапия нередко назначается пациентам с иммунозависимыми дерматозами тяжелого течения. Существует множество споров об использовании иммуносупрессивной терапии у таких пациентов во время пандемии новой коронавирусной инфекции.

Armstrong AW et al (2020), Honma M et al (2021) отмечают, что с начала пандемии COVID-19 перед медицинским сообществом возникла новая проблема, связанная с трудностями при лечении хронических иммуноопосредованных кожных заболеваний [8]. В первую очередь это касается изменения степени иммуносупрессии или иммуномодуляции, принятия решений о прекращении или изменении методов лечения, а также разработки новых методов терапии хронических дерматозов во время пандемии COVID-19. Особенно значимыми можно считать исследования, посвященные течению псориаза, атопического дерматита и гнойного гидраденита, как наиболее часто встречающихся кожных нозологий.

В исследовании Di Lernia V et al (2020) анализировалось состояние пациентов с псориазом, у которых был подтвержденный тест на SARS-CoV-2. Около 25% испытуемых отмечали обострение кожного процесса [72]. При этом большая часть из них испытывали повышенную тревогу по поводу заражения SARS-CoV-2, что позволило предположить, а в последствии и статистически доказать, наличие связи между уровнем тревожности и обострением хронического заболевания. Тогда как пациенты, получавшие лечение генно-инженерными биологическими препаратами и не испытывающие повышенной тревоги или депрессии, не отмечали ухудшения состояния кожных покровов [47]. Одновременно с этим констатирован достоверный факт того, что лечение псориаза генно-инженерными биологическими препаратами приводит к снижению выраженности высыпаний

[92]. Кроме того, у пациентов с пузырьчатой, получавших таргетную терапию, частота осложнений заметно снижалась, что говорит об эффективности данной схемы лечения и возможности снижения дозы кортикостероидов и побочных эффектов от их применения [112].

Однако, по мнению профессора Филимонковой Н. Н. (2021), развитие симптомов инфицирования и более тяжелое течение SARS-CoV-2 инфекции часто провоцировалось иммуносупрессивной терапией хронических дерматозов [41]. Согласно мнения профессора, что на момент инфицирования стоит отложить системное лечение кожных болезней биологическими препаратами [41]. В работе Nobari N. N. (2020) приводились наблюдения за состоянием пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию по поводу хронического кожного заболевания на фоне коронавирусной инфекции. Тяжесть течения вирусной инфекции была от бессимптомного течения до легких форм; все больные получали традиционную терапию COVID-19 [99]. У большинства обследуемых отмечалось обострение основного дерматологического состояния легкой или умеренной степени, которое проходило после отмены терапии иммуносупрессивными препаратами. После исчезновения симптомов коронавирусной инфекции терапия препаратами возобновлялась и приводила к улучшению состояния больного, в связи с чем, авторами был сделан вывод о том, что прерывание лечения кожных заболеваний в период прогрессирования COVID-19 с его возобновлением после улучшения состояния способствует предотвращению рецидивов хронического дерматоза.

Вместе с тем, имеются другие противоречивые данные о влиянии генно-инженерной биологической терапии на риск развития тяжелых форм COVID-19. Олисова О.Ю. и соавт. [10,14] изучали особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с хроническими дерматозами. Были опасения, что на фоне тяжелых дерматозов коронавирусная инфекция будет протекать в более тяжелой форме. Однако, авторы установили, что больные тяжелыми формами хронических кожных заболеваний, получающие по поводу основного заболевания биологическую терапию, коронавирусную инфекцию переносили бессимптомно

или в легкой форме [14].

Результаты недавних исследований показали, что из 8769 случаев только 0,3% пациентов с псориазом, получавших лечение ГИБТ, заразились COVID-19, а уровень госпитализации составил 0,1% [58]. Среди 10509 пациентов не было зарегистрировано ни одного случая смерти от COVID-19. Таким образом, авторы утверждают, что пациенты с псориазом, принимающие ГИБТ, не были более восприимчивы к COVID-19 и тяжёлому клиническому течению заболевания [59]. Кошелева И.В. и соавт. (2020) отмечают, что использование генно-инженерных биологических препаратов, ингибиторов ИЛ-23 для лечения дерматозов приводит к снижению тяжести протекания COVID-19 у дерматологических больных, получающих данные препараты [33]. В исследованиях Di Lernia V et al. также приводятся доказательства того, что ингибирование ИЛ-17 при тяжелых формах псориаза облегчает симптоматику COVID-19. Этот факт позволяет использовать возможности ГИБТ для снижения иммунной реакции организма [35,72].

В ряде исследований отмечается, что кожные проявления при COVID-19 нередко при первичной диагностике (по причине неспецифичности гистологических проявлений) определяются как другие кожные экзантемы: корь, краснуха, лихорадка Денге и т.д., что затрудняют постановку окончательного диагноза и снижают число описания и исследования клинических случаев дерматозов, ассоциированных с коронавирусной инфекцией [7,13].

В ходе анализа механизмов возникновения и обострения кожных заболеваний при COVID-19 было установлено, что на характер дерматологических проявлений оказывает влияние не только наличие инфекции и специфических белков в коже, но и применяемая терапия. Так, в ряде исследований указывалось на тот факт, что проявление кожных реакций связано с формированием иммунного ответа и ассоциацией вирусных частиц с компонентами лекарственных препаратов. При этом в случае использования генно-инженерной биологической терапии подобные негативные реакции не наблюдались или протекали в легкой форме.

1.5. Озонотерапия и ее применение в медицине

Озонотерапия представляет собой метод, основанный на введении в организм озono-кислородной смеси [6]. Использование озона оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, антибактериальное, противовирусное, противогрибковое, обезболивающее действие, благодаря влиянию на интенсивность кровотока в капиллярах и эффективность снабжения клеток кислородом [78]. Эта особенность привлекает внимание практикующих врачей и исследований в области медицины разных направлений (инфекционной, онкологической, дерматологической практики и др.) [44].

Озон (O_3) - газ светло-голубого цвета с характерным запахом, он является аллотропной формой кислорода. В нейтральных и кислых водных растворах озон проявляет относительную стабильность, тогда как в щелочной среде его распад ускоряется. Растворимость озона в воде зависит от температуры и снижается с 0,57 г/л при 20 °C до 0,40 г/л при 30 °C [33,79]. Важно отметить, что высокие концентрации озона, как и других активных форм кислорода, могут оказывать токсическое воздействие на биологические системы. Между тем, в небольших дозах этот газ оказывает терапевтическое воздействие на ткани дермы и дыхательных путей, что позволяет комплексно решать проблему терапии и профилактики манифестаций кожных инфекций при заражении SARS-CoV-2, благодаря своему мощному дезинфицирующему действию [4,87].

Озонотерапия, являясь разновидностью физиотерапевтического (биологического) воздействия на организм пациента, обладает широким спектром позитивных эффектов. В ряде исследований отмечена позитивная динамика течения различных симптомов при коронавирусной инфекции в случае использования как монотерапии, так и комбинированной физиотерапии, в том числе - озоновыми смесями [47,94].

Озон, как мощный окислитель, может оказывать противомикробное действие, снижая вирусную нагрузку и способствуя элиминации вторичной

бактериальной инфекции, часто сопровождающей COVID-19-ассоциированные дерматозы [79,96,97]. Его способность стимулировать регенерацию тканей и улучшать микроциркуляцию крови может ускорить заживление поражений кожи. Кроме того, иммуномодулирующее действие озона может способствовать снижению воспалительных процессов. В терапевтических концентрациях озон может быть использован как местно (в виде растворов), так и системно (например, при озонировании крови) для лечения хронических дерматозов [46,96].

Озонотерапия при кожных заболеваниях используется для улучшения снабжения клеток организма кислородом, ускорения восстановления тканей, очищения крови и борьбы с инфекциями [101]. В недавно проведенном нами исследовании также была продемонстрирована высокая клиническая эффективность озонотерапии у пациентов с хроническими дерматозами [34].

Обладая широкой вариабельностью биологических механизмов действия, незначительными побочными эффектами, при грамотном применении и использовании надежной аппаратуры, может принести большую пользу в лечении и реабилитации пациентов различного профиля, в том числе дерматологических [40,103].

Исследование, проведенное Кошелевой И.В. и соавт. (2020), показало, что использование озонотерапии способствует регрессу основных клинических проявлений хронических иммунозависимых дерматозов [33]. Значительный процент позитивных изменений наблюдался у больных с псориазом (64,4%), ангиитами кожи (69,1%), красным плоским лишаем (74,4%) и очаговой склеродермией (86,5%) [64]. При этом повторные курсы озонотерапии приводили к значительной положительной динамике у больных с очаговой склеродермией и красным плоским лишаем. Значительно снижалась выраженность клинических симптомов у пациентов с дермальными ангиитами (75%), дермо-гиподермальными и гиподермальными ангиитами (55%). Эффективность данного метода при псориазе подтверждена при ладонно-подошвенной форме (86,2%), экссудативном и себорейном псориазе (76%). Следует отметить, что при остром течении заболевания положительного эффекта использование озонотерапии не давало [54].

Выраженный клинический эффект озонотерапии в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией подтвержден исследованиями Кузьмичевой Н.Е. и соавт. (2021) [23], Федоровой Т.А. (2021) [6], Хаммада Е.В. и соавт. (2020) [42]. Так, обезболивающее, противовоспалительное, иммуномодулирующее, реологическое, коагулокорригирующее, антигипоксанта́ное действие озона приводило к эффективному и быстрому купированию регрессу заболевания и распространения инфекции, а также – способствовало значительному улучшению общего состояния пациентов [111], на основании чего можно предположить, что системную озонотерапию следует рассматривать в качестве дополнительного адъювантного метода в комплексном лечении пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией.

На основании вышесказанного можно предположить, что озон оказывает положительное действие на пациентов с манифестацией или обострениями дерматозов после перенесенного заболевания COVID-19. В большинстве проанализированных исследований отмечается, что озон способен разрушать белки, в том числе, и белки SARS-CoV-2 [78,102].

1.6. Выводы

Проведенный анализ теоретических подходов к рассмотрению взаимосвязи коронавирусной инфекции и течения хронических дерматозов позволил прийти к выводу о том, что вирус SARS-CoV-2 может оказывать влияние на манифестацию и течение различных дерматозов.

В некоторых случаях коронавирусная инфекция манифестирует в виде дерматологических реакций как одномоментно, так и после заболевания, независимо от его тяжести. Характер этих проявлений может быть разнообразным и варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, тяжести инфекции и имеющегося дерматоза.

Следует отметить, что компоненты вируса (в частности S-белок)

непосредственно влияют на кожу дерматологические проявления. В большинстве исследований выделены базовые патогенетические механизмы, которые могут лежать в основе наблюдаемых клинических проявлений. К ним относятся: иммунный ответ, который может приводить к повреждению кожи и усугублению дерматозов; дисфункция микроциркуляции крови в мелких сосудах кожи; прямое воздействие спайкового белка вируса на кожу в процессе ассоциации с рецепторами на клетках дермы; стресс, вызванный инфекционным поражением нервной системы, а также – вовлечение в патологический процесс других органов и тканей.

Изучение клинических случаев, описанных различными авторами, позволяет отметить терапевтическую роль озонотерапии в лечении хронических дерматозов, в том числе – обостряющихся на фоне COVID-19. В частности, отмечена позитивная динамика течения дерматозов и респираторных симптомов при коронавирусной инфекции в случае использования как монотерапии, так и комбинированной терапии озоновыми смесями с другими методами лечения.

Таким образом, обзор литературы позволяет сделать вывод о том, что многообразие клинических проявлений на коже при КВИ требуют более тщательного анализа для понимания механизмов этих проявлений, что особенно важно для диагностики и адекватного лечения кожных проявлений у пациентов с коронавирусной инфекцией. Согласно результатам исследований многих авторов, зачастую кожные проявления становятся одними из первых симптомов коронавирусной инфекции. Широкая распространенность кожных проявлений на фоне SARS-CoV-2, более тяжелое течение имеющихся хронических дерматозов при сопутствующей коронавирусной инфекции привели к необходимости изучения этих патологических изменений. Нет единого представления и единого понимания происхождения и механизмов появления этих высыпаний, в связи с чем данная тема остается актуальной для изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на клинических базах Сеченовского Университета [3]: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): УКБ № 2, Клиника кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): Централизованное патологоанатомическое отделение Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра патологической анатомии им. А.И. Струкова. Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, протокол №06-23 от 06.04.2023 г.

2.1. Дизайн исследования

Дизайн работы – ретроспективное и проспективное клиническое сравнительное исследование. В исследовании применялись эпидемиологические, клинические, лабораторные, аналитические и статистические методы. Дизайн исследования представлен на Рисунке 3 [26].



Рисунок 3 – Дизайн исследования

В соответствии с целью исследования определены задачи исследования [26], решение которых осуществлялось в 5 этапов. Этапы исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Этапы исследования

№	Этап	Методы исследования
1	Анализ научной литературы	Литературно-аналитический
2	Ретроспективное исследование медицинской документации	Аналитический, статистический, сравнительный, оценка достоверности результатов исследования, корреляционный анализ
3	Проспективное исследование с формированием групп наблюдения	Аналитический, статистический, сравнительный
4	Оценка результатов исследования	Метод сравнительного анализа, методы функционального, логического моделирования
5	Формирование выводов исследования, подведение итогов исследования	

На первом этапе представлялось важным проанализировать доступную литературу, раскрывающую связи коронавирусной инфекции с дерматозами. Изучено современное состояние проблемы, клинико-патоморфологические аспекты кожных проявлений коронавирусной инфекции, ее роль в развитии обострений хронических дерматозов. Также изучена роль озонотерапии в лечении хронических дерматозов.

На втором этапе исследования проведено ретроспективное исследование медицинской документации 40 пациентов (13 (32,5%) мужчин и 27 (67,5%) женщин), перенесших коронавирусную инфекцию на фоне хронических дерматозов.

В исследование были включены пациенты с такими кожными заболеваниями, как пузырчатка – 5 пациентов, буллезный Пемфигоид – 2, псориаз – 17, экзема – 7, атопический дерматит – 5, очаговая склеродермия – 1, крапивница 1, многоформная экссудативная эритема – 1, пузырчатка Гужеро - Хейли – Хейли – 1 пациент. Данные представлены на Рисунке 4.



Рисунок 4 – Хронические дерматозы, включенные в ретроспективное исследование

Исследование биоптатов кожи было проведено у 5 (12,5%) пациентов. У остальных 35 (87,5%) больных биопсийное исследование не проводилось (Рисунок 5).

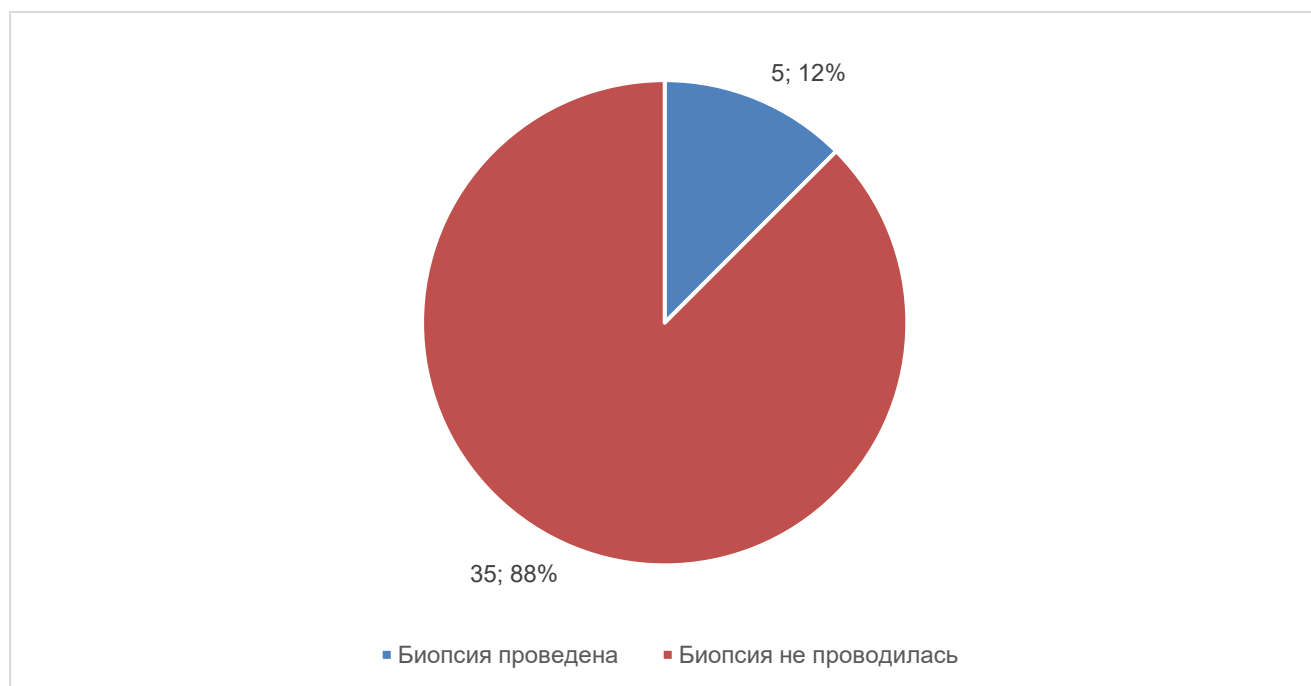


Рисунок 5 – Распределение медицинской документации пациентов по наличию или отсутствию результатов биопсии кожи

На третьем этапе проводилось проспективное исследование с участием 92 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне хронических дерматозов. В исследование были включены пациенты со следующими дерматозами: пузырьчатка – 4 пациента, псориаз – 44, экзема – 3, атопический дерматит – 6, очаговая склеродермия – 3, крапивница – 1, многоформная экссудативная эритема – 2, красный плоский лишай – 2, парапсориаз – 1, кольцевидная гранулема – 4, панникулит – 1, липоидный некробиоз – 1, васкулит – 6, андрогенетическая алопеция – 1, гнездная (очаговая) алопеция – 2, болезнь Дарье – 1, болезнь Девержи – 2, гангренозная пиодермия – 1, розацеа – 5, пиодермия – 2 пациента. Распределение участников исследования по виду хронических дерматозов представлено на Рисунке 6.

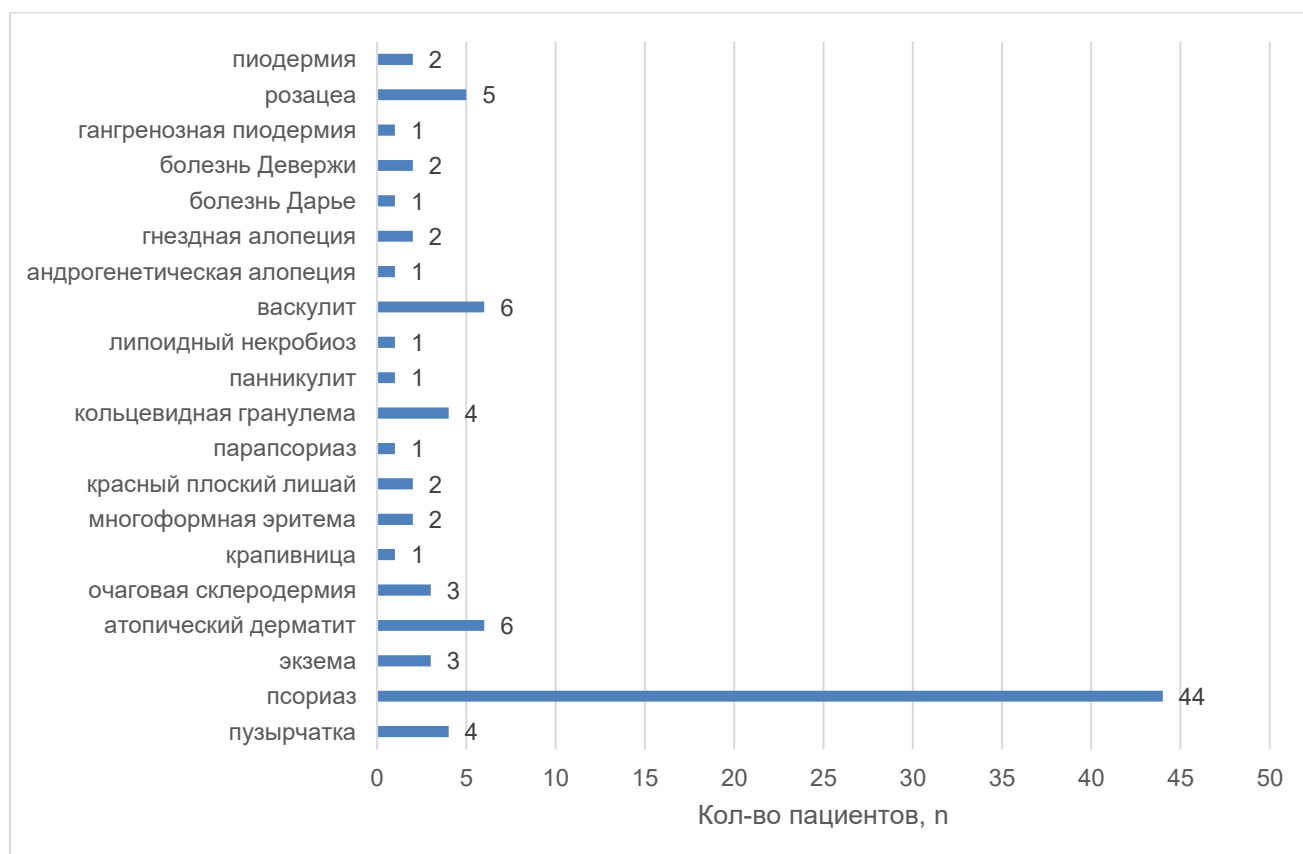


Рисунок 6 – Распределение участников исследования по виду хронических дерматозов

На данном этапе проведена клиничко-патоморфологическая оценка кожных проявлений коронавирусной инфекции, проведен анализ наличия спайк-белка в биоптатах кожи участников исследования. Биопсия кожи проводилась не всем участникам исследования. исследование биоптатов кожи проведено у 39 (42,4%) пациентов, остальным 53 (57,6%) пациентам биопсийное исследование не проводилось (Рисунок 7).

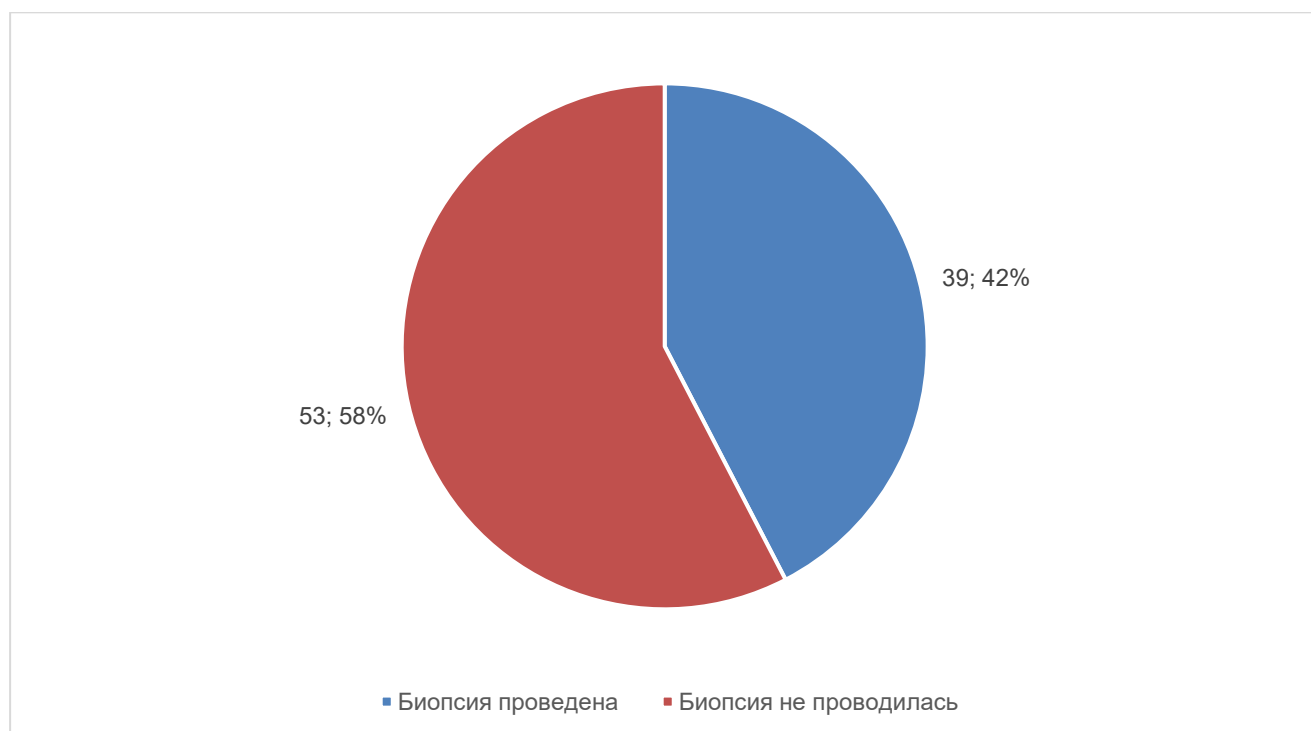


Рисунок 7 – Распределение участников исследования по проведению биопсийного исследования

На третьем этапе были сформированы группы исследования для оценки влияния озонотерапии на течение хронических дерматозов. С этой целью участники были распределены на две группы: 22 пациента, получавшие озонотерапию, 70 пациентов, не получавших озонотерапию.

На четвертом этапе проводилась оценка результатов исследования.

На пятом этапе формирование выводов, подведение итогов исследования.

2.2. Характеристика участников исследования

В проспективное исследование были включены 92 больных (37 (40,2%) мужчин и 55 (59,8%) женщин) с хроническими дерматозами, набранные из числа пациентов клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ №2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ [40]. Отбор

пациентов для участия в исследовании проводился при строгом соответствии критериям участия в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- манифестация или обострение хронического дерматоза;
- установленная новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 в анамнезе (с 0 до 12 недель с момента заражения SARS-CoV-2 до развития / обострения кожного заболевания);
- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- лица, не достигшие 18-летнего возраста;
- сопутствующее тяжелое соматическое заболевание в стадии обострения и декомпенсации;
- онкологические заболевания;
- пациенты с признаками манифестного психоза, поражения ЦНС;
- вредные привычки: курение, алкоголизм, наркомания;
- отсутствие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- манифестация в ходе исследования тяжелых соматических заболеваний, требующих проведения соответствующей терапии;
- несоблюдение требований исследования.

За период исследования никто из участников не был исключен из исследования, все участники соблюдали условия участия в исследовании.

2.3. Клинико-патоморфологические методы исследования

Морфологический анализ включал в себя определение характера воспалительных изменений, расположение, состояние прилежащих тканей и сосудов. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи проводилось у 39 пациентов. Иммуногистохимические исследования (ИГХИ) подразумевают выявление в образце ткани спайкового и нуклеокапсидного вирусных белков с помощью антител класса IgG. При иммуногистохимическом исследовании материал обрабатывают специальным набором антител и окрашивается (выполняется до 200 окрасок). Антитела реагируют с определенными белками, антигенами (вирусные белки), что дает возможность достаточно точно верифицировать патологический процесс. Антитела класса IgG к SARS-CoV-2 говорят о недавно перенесенной коронавирусной инфекции. После подготовки образцы изучаются под микроскопом.

Для верификации вирусных включений всем пациентам проведено ИГХИ с антителами к спайк-белку вируса и нуклеокапсиду:

- SARS-CoV-2 (COVID-19) Spike Polyclonal Rabbit Antibody, производитель GeneTex (cat. #GTX135356), разведение 1:500 по стандартным методикам
- SARS-CoV-2 (COVID-19) Nucleocapsid Polyclonal Rabbit Antibody, производитель GeneTex (cat. #GTX135357), разведение 1:500 по стандартным методикам.

Спайковый S белок S-белок состоит из двух субъединиц (S1 и S2). Нуклеокапсидный и спайковый белки в ходе инфекции вызывают наиболее выраженный антительный ответ.

Нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 связан с нуклеиновой кислотой. Это самый распространённый белок коронавируса. Из-за высокой иммуногенности нуклеокапсидного белка коронавируса нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 может быть полезен для диагностики вируса. Белок N SARS-CoV-2 — это

распространённый белок, связывающий РНК, который играет важную роль в упаковке вирусного генома. Белок N содержит три динамически неупорядоченные области, в которых находятся предполагаемые трансмембранные связывающие мотивы. Два свёрнутых домена минимально взаимодействуют друг с другом, так что полноразмерный белок N является гибким и мультивалентным белком, связывающим РНК.

2.4. Методы лечения

В соответствии с лечением все участники исследования делились на две группы: 22 пациента наряду со стандартной комплексной терапией, согласно клиническим рекомендациям, получали озонотерапию. 70 пациентов получали только стандартную комплексную терапию, согласно клиническим рекомендациям.

Противопоказаниями к проведению озонотерапии являются:

- дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (фавизм, острая гемолитическая анемия);
- токсический гипертиреоз – Базедова болезнь, синдром Грейвса;
- тромбоцитопения менее 50.000 и серьезные нарушения свертываемости крови;
- тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность;
- острая алкогольная интоксикация;
- острый инфаркт миокарда;
- массивное и острое кровоизлияние, кровотечение;
- во время судорожных состояний;
- гемохроматоз;
- пациенты, получающие лечение медью или железом внутривенно [1].

Процедура озонотерапии проводится при помощи физиологического раствора, который непосредственно перед проведением процедуры подвергается озонированию. Сам раствор готовится в фирменных стерильных флаконах, в которых раствор поставляется поставщиком-производителем. Озонокислородная смесь попадает через специальную трубку с иглой во флакон. Излишки озонокислородной смеси попадают в деструктор. После такой процедуры изотонический раствор становится озонированным и готов к применению.

Такой процесс подготовки озонированного физиологического раствора носит название «барботаж». Барботаж занимает примерно 15 минут. В течение этого времени достигается максимальная концентрация озона в жидкости и дальнейшее озонирование становится бесполезным. На степень концентрации озона в жидкости могут влиять различные факторы внешней среды, такие как яркость света, наличие примесей в газовой смеси или жидкости, температура и др.

Для озонотерапии применялась методика внутривенного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 2 мг на 200 мл физиологического раствора. Процедуры выполнялись 3 раза в неделю. Курс лечения составлял 5 процедур. Для получения кислородно-озоновой смеси использовалась автоматическая озонотерапевтическая установка УОТА-60-01 «Медозон» с помощью, которой возможно проведение озонотерапевтических процедур на наружных поверхностях и в полостях тела пациента, а также парентеральное введение озонированного физиологического раствора [7] (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Озонаторы медицинские

Основные этапы процедуры:

- Подготовка. Пациент удобно располагается на кушетке. Место, где будет установлен катетер, обрабатывается антисептическим раствором для профилактики инфицирования места венепункции. Смесь для внутривенного введения готовится непосредственно перед применением, поскольку озон является нестойким газом. Высокие концентрации вещества являются токсичными для организма, поэтому при изготовлении смеси и проведению процедур допускается только квалифицированный медицинский персонал.
- Введение препарата. Свежеозонированный физраствор вводится через периферическую вену путем капельного вливания. Процедура занимает в среднем 30 – 40 минут. Допустимый объем препарата – 200 – 400 мл. Врач или медицинский персонал контролируют процесс введения озона, следят за реакцией пациента и регулируют время и скорость введения при необходимости.
- Завершение процедуры. По завершении внутривенной озонотерапии место венепункции изолируется стерильным перевязочным материалом. После манипуляций пациент некоторое время остается под наблюдением для оценки состояния и реакции на процедуру.

Все [38] расходные материалы, применяемые во время процедур озонотерапии, должны быть устойчивы к взаимодействию с озоном, не воспламеняться и не разрушаться.

Возможные осложнения и способы коррекции:

- Выраженный отек в месте введения озона.
- Гематомы в местах инъекций.
- Слабость, головокружение, головная боль, резкое падение артериального давления, вплоть до потери сознания.
- Аллергические реакции.
- Обострение заболеваний, сопровождающихся повышенной скоростью обменных реакций (тиреотоксикоз, панкреатит, повышенная судорожная готовность).

При выполнении процедур озонотерапии необходимо четкое соблюдение ряда требований, позволяющих избежать неблагоприятных эффектов:

- для получения озонокислородной смеси в озонатор подается только чистый кислород;
- начинать курс лечения с проведения пробной процедуры (возможно путем подкожного или внутримышечного введения небольшого количества [38] газовой озонокислородной смеси или озонированного физиологического раствора с невысоким содержанием озона), во время которой внимательно следить за состоянием пациента;
- нельзя вводить во флакон с озонированным физиологическим раствором или контейнер с озонированной кровью какие-либо другие лекарственные препараты;
- все дополнительное оборудование для озонотерапии должно быть изготовлено из стекла, полихлорвинила, пластмассы (изделия из резины разрушаются под действием озона);
- при локальном введении озонокислородной смеси следует избегать применения других медикаментов в том же самом месте;

- избегать попадания озона в воздух рабочего помещения.

Ограничения к применению метода. Озон в низких концентрациях гипокоагуляционным действием, поэтому курс озонотерапии назначают только спустя 7-14 дней после отмены лекарственных препаратов, способствующих снижению свертываемости крови (аспирин, антикоагулянты и др.). Во время менструального цикла озонотерапия [38] не проводится (делается перерыв) [38].

2.5. Статистические методы исследования

Сбор и систематизация данных проводилась в пакете Microsoft Excel. Обработка результатов исследования проводилась в программе IBM SPSS Statistics 27.0. Корреляционный анализ проводился в программном обеспечении JASP (свободное). Построение ящичных диаграмм с вырезами в BoxPlotR (свободное). Проверка нормальности распределения, статистические оценки и сравнения на основе алгоритмов бутстрепа и Монте-Карло, перестановочные [45] и точные критерии [32], графики долей с ДИ определялись в PAST (свободное). Точные ДИ и p -значения для полиномиального распределения, V -критерий Крамера вычислялись в программном обеспечении StatXact. Бейзовские точные интервальные оценки для долей, их разностей и для отношений шансов проверялись в программе LePAC (свободное). Визуализация сравнений 2-х групп проводилась графиками Гарднера-Олтмена.

Кроме p -значения, в соответствии с современными рекомендациями обязательным является расчет доверительного интервала разности сравниваемых параметров и стандартизированного эффекта. Для выражения клинической значимости результатов используется так называемый «размер эффекта». Наблюдаемое p -значение для каждой нулевой гипотезы указывает на вероятность получения по имеющейся выборке столь же большого или еще большего эффекта по сравнению с найденным в ходе исследования, при условии, что верна нулевая

гипотеза (т.е. в генеральной совокупности различий средних/медиан/долей, коэффициентов корреляции нет). Чем меньше наблюдаемое p -значение, тем менее данные согласуются с нулевой гипотезой. Значение P само по себе не измеряет размер эффекта или важность результата и не является хорошей мерой доказательства в отношении модели или гипотезы [32].

Согласно рекомендациям, восходящим к А.Н. Колмогорову и подтвержденным около 50 лет спустя, а также обоснованным с бейзовской точки зрения, в качестве критического (порогового) уровня значимости использовано значение 0,005, поскольку преодоление 0,05 следует рассматривать как очень слабое доказательство против нулевой гипотезы [32].

При попадании наблюдаемого p -значения в «серую зону» ($0,005 < p < 0,05$) дополнительно рассчитан SV-MPR – максимальный фактор Бейза BF_{10} по Селлке (Vovk-Sellke Maximum p –Ratio), характеризующий соотношение шансов в пользу альтернативной гипотезы. Фактор Бейза BF_{10} показывает, во сколько раз наблюдаемые данные более вероятны при альтернативной гипотезе (при наличии различий), чем при нулевой гипотезе (отсутствии различий) [32].

В данной работе для [39] анализа использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения [24] доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстреп и Монте-Карло.

Для статистического описания количественных показателей оценивали средние и медианные значения и показатели вариации вокруг среднего значения – стандартное отклонение и коэффициент вариации с 95%-ми ДИ. Для ДИ использована компактная форма записи, при которой нижняя и верхняя границы ДИ указываются в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки [24].

Для проверки согласия наблюдаемых распределений количественных показателей с нормальным (гауссовым) распределением использованы критерии Шапиро-Уилка, Андерсона-Дарлинга, Лиллиефорса, Харке-Бера с вычислением для трех последних критериев p -значений по методу Монте-Карло [24].

Как обычно, нулевой являлась гипотеза об отсутствии эффекта (различия, корреляции и т.п.), а альтернативной – гипотеза о наличии эффекта [24].

Силу (тесноту) корреляционной взаимосвязи количественных показателей оценивали линейным коэффициентом корреляции Пирсона и ранговым коэффициентом корреляции Спирмена [24].

Описательный анализ категориальных характеристик включает построение точных доверительных интервалов для долей, а также сравнение с равномерным распределением. Точные ДИ для долей нескольких (более двух) категорий оценены как для параметров полиномиального распределения, точные бейзовские ДИ для биномиальных долей вычислены с помощью программы LePAC.

Для статистических сравнений использовали как параметрические, так и непараметрические, в том числе перестановочные (и точные) критерии [1].

Сравнение средних значений количественных признаков в двух группах выполнено с использованием графиков Гарднера-Олтмена (Gardner-Altman estimation plot), для построения которых с помощью бутстрепа моделируется (реконструируется) распределение разности средних и вычисляется ДИ для этой разности, а также для стандартизированного эффекта различий по Коэну.

Анализ различий групп по категориальным, в т.ч. [39] бинарным, признакам выполняется с помощью точного критерия Фишера [31] (Фишера – Фримана – Холтона) [31]. Для статистически значимых различий приводится V - коэффициент сопряженности Крамера с 95%-ми ДИ, характеризующий силу связи между группой и уровнем изучаемого признака [31], а также отношение шансов с 95%-ми ДИ (для Таблиц сопряженности размера 2×2). Интерпретация значений коэффициента сопряженности V-Крамера оценивается по Таблице 2.

Таблица 2 – Оценка нижней границы ДИ

min (Rows-1; Cols-1)	Слабый	Средний	Сильный
1	0,10	0,30	0,50
2	0,07	0,21	0,35
3	0,06	0,17	0,29
4	0,05	0,15	0,25
5	0,04	0,13	0,22

Для анализа влияния лечения озоном на регресс высыпаний использована одномерная общая линейная модель с фиксированным фактором – лечение озоном и со случайным фактором – диагноз.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты ретроспективного исследования

С этой целью было проведено исследование медицинской документации 40 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Распределение пациентов по полу и возрасту приведено на Рисунке 9.

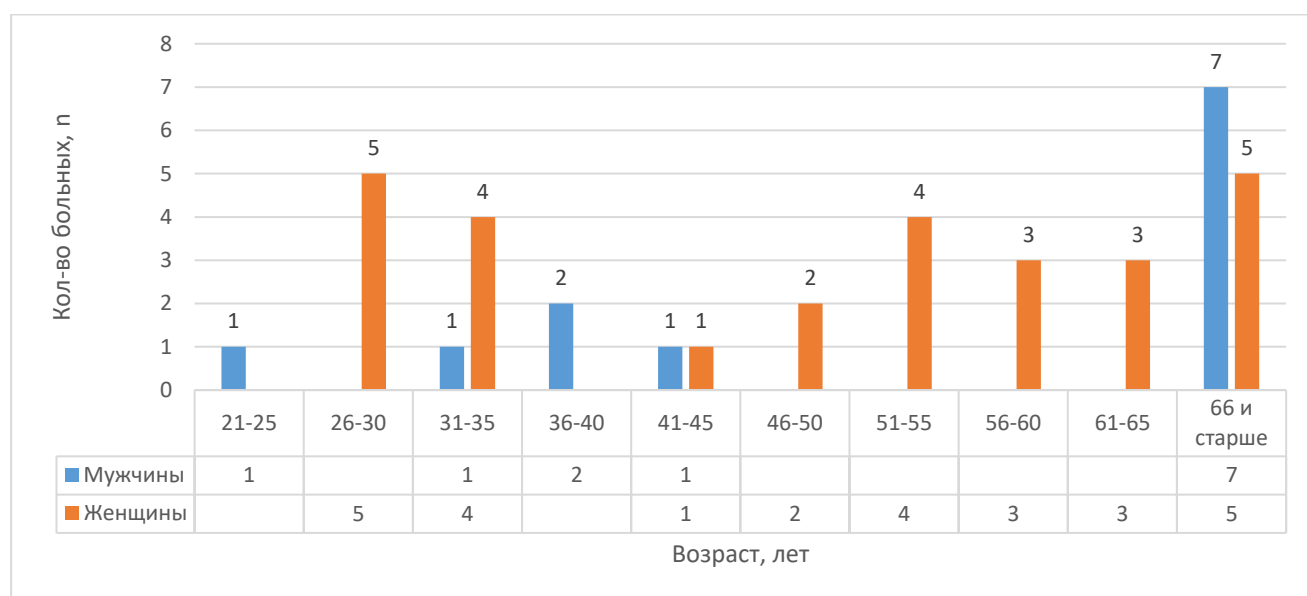


Рисунок 9 – Возрастное и гендерное распределение пациентов

Большинство пациентов оказались женского пола – 27 (67,5%) женщин и 13 (32,5%) мужчин. Отмечалось превалирование лиц женского пола, однако, это статистически не значимо ($r=0,16$; $p>0,05$). Средний возраст составил 52,93. Среди отобранной для исследования медицинской документации преобладали пациенты в возрастной категории 66 лет и старше.

Все пациенты, медицинская документация которых отобрана для анализа, имели в анамнезе манифестацию или обострение имеющего дерматоза. По данному признаку пациенты распределены следующим образом: у 12 (30,0%) отмечалась

манифестация дерматоза после перенесенной коронавирусной инфекции, у 28 (70,0%) отмечалось обострение имеющего хронического дерматоза (Рисунок 10).

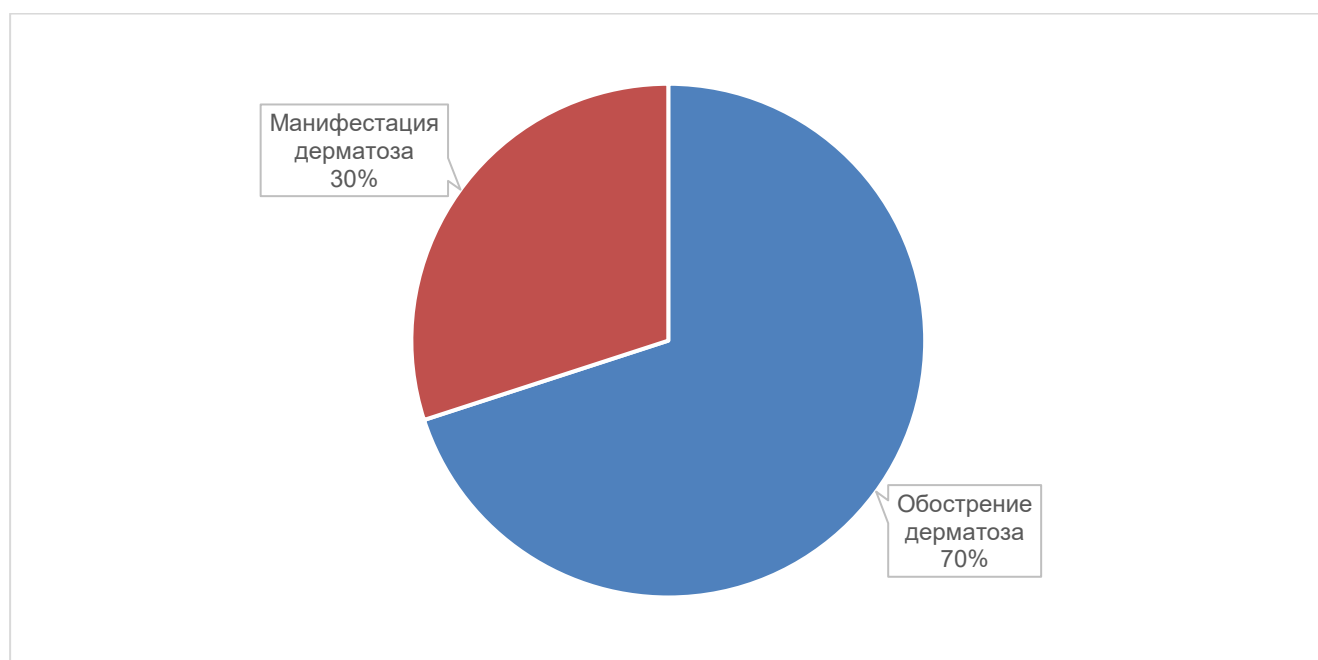


Рисунок 10 – Распределение пациентов по манифестации / обострению дерматоза

Как показало исследование, коронавирусная инфекция у пациентов имела разную степень тяжести. Большинство пациентов переносили коронавирусную инфекцию в легкой форме: 33 (82,5%) пациентов имели легкое течение данной инфекции. Среднетяжелое течение вирусной инфекции отмечалось у 5 (12,5%) пациентов: 2 пациента в возрасте 29 лет, 1 пациент в 33 года, 1 пациент в 43 года, и 1 пациент в 49 лет. Тяжелое течение инфекции было у 2 пациентов в возрасте 75 и 76 лет. Распределение пациентов по степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции представлено на Рисунке 11.

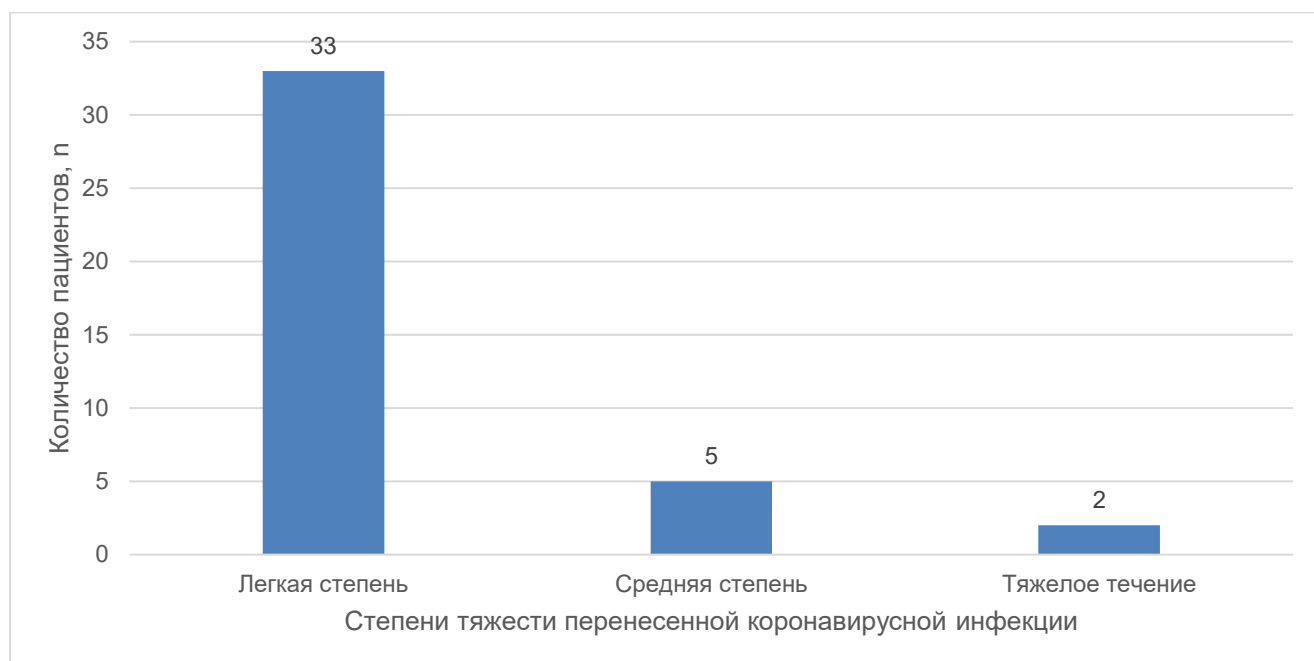


Рисунок 11 – Распределение пациентов по степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции

Пациенты, включенные в исследование, имели различную длительность заболевания. Распределение пациентов по данному признаку представлено на Рисунке 12.

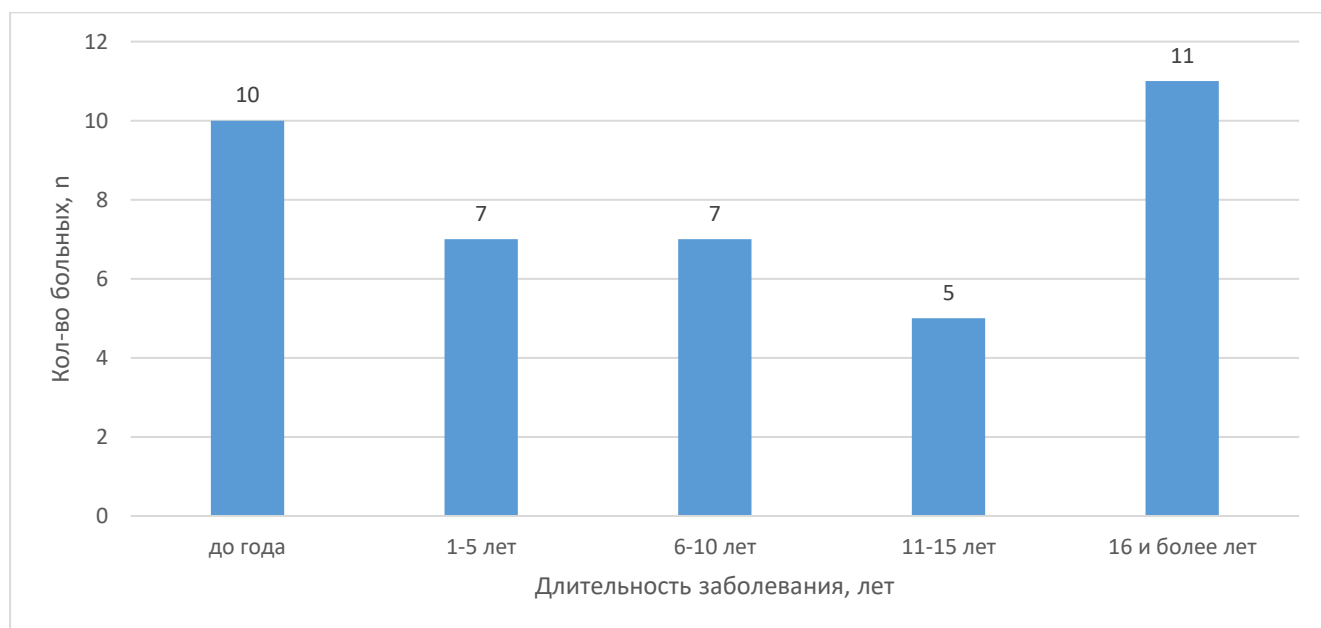


Рисунок 12 – Распределение пациентов по длительности заболевания

Существенных различий по длительности заболевания среди пациентов выявлено не было.

Распределение пациентов по времени, которое прошло с момента заражения коронавирусной инфекцией до начала высыпаний, представлено на Рисунке 13.

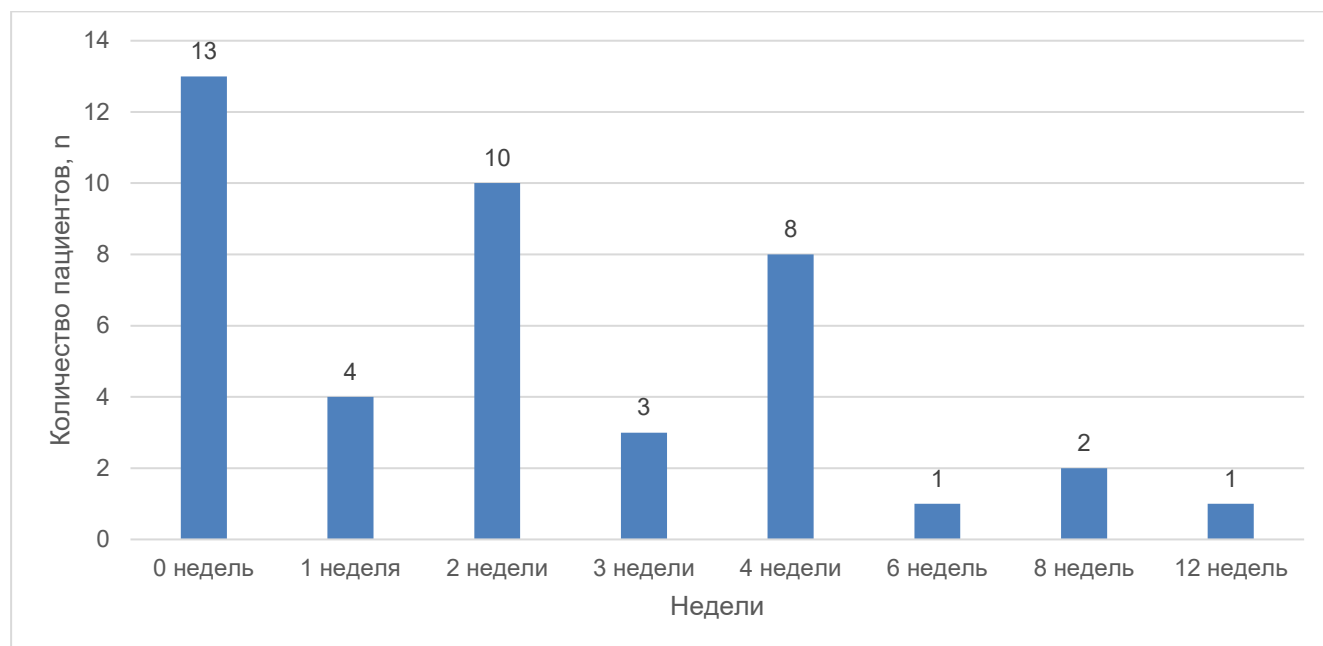


Рисунок 13 – Распределение пациентов по времени от момента заражения коронавирусной инфекцией до начала высыпаний

Как видно из Рисунка 13, высыпания чаще всего прогрессировали в течение первой недели на фоне заражения коронавирусной инфекцией и через 2 недели. У одного пациента отмечалась активация кожного процесса через 6 недель после перенесенной инфекции. У двух пациентов обострение кожного процесса отмечалось через 8 недель от начала инфицирования. Дерматоз одного пациента манифестировал через 12 недель после перенесенной коронавирусной инфекции. Таким образом, первые клинические признаки дерматоза, ассоциированного с COVID-19, у большинства исследуемых развивались с первыми признаками коронавирусной инфекции. Максимальное время, в течение которого было зафиксировано COVID-19-ассоциированное обострение дерматоза или его дебют, составляло 12 недель.

При анализе анамнестических данных установлено, что клиническая картина дерматозов на фоне коронавирусной инфекции протекала не в соответствии с классической клинической картиной течения. Исследование показало, что у 9 (22,5%) пациентов первые клинические признаки обострения/дебюта дерматоза имели не характерную симптоматику, в связи с чем диагноз был выставлен не сразу. Так ошибочный направительный диагноз себорейный дерматит был выставлен пациенту с листовидной пузырчаткой; четверым пациентам с псориазом первично был выставлен диагноз экзема; четыре пациента с атопическим дерматитом длительно лечились от аллергического контактного дерматита и токсидермии без существенной динамики.

У 5 пациентов была проведена биопсия. Распределение пациентов по наличию или отсутствию гистологического исследования показано на Рисунке 14.

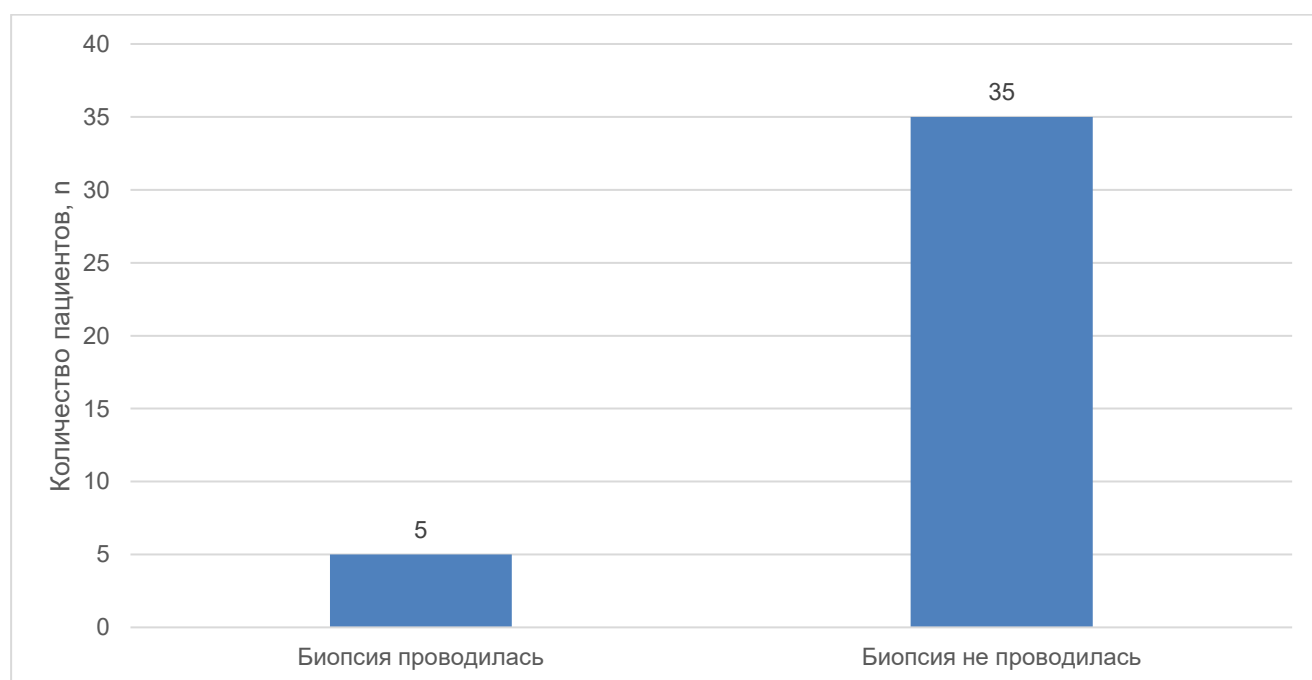


Рисунок 14 – Распределение пациентов по наличию или отсутствию гистологического исследования

Озонотерапия проводилась у 3 пациентов с экземой в возрасте 72 года, очаговой склеродермией в возрасте 33 лет, атопическим дерматитом в возрасте 49 лет. Регресс высыпаний у пациентов с атопическим дерматитом и с экземой составил 80%, у пациента очаговой склеродермией 55%.

Таким образом, в ходе ретроспективного анализа медицинской документации установлено, что коронавирусная инфекция вызывала манифестации дерматозов, а также обострения хронических дерматозов независимо от возраста больных, длительности имеющегося хронического дерматоза, тяжести течения самой коронавирусной инфекции. Среди пациентов наблюдалось небольшое статистически не значимое преобладание лиц женского пола. У преобладающего большинства пациентов наблюдалось обострение хронического дерматоза, манифестация дерматоза была установлена лишь в 30% случаев. У большинства пациентов коронавирусная инфекция протекала в легкой форме (82,5% пациентов). Как показало исследование, гистологическое исследование биоптатов кожи проводилось только небольшой части пациентов. Оценка эффективности озонотерапии среди пациентов показала, что проводилась она 3 пациентам из 40 (7,5%) с регрессом 80% высыпаний в течение 2 недель.

3.2. Результаты проспективного исследования

Для участия в проспективном исследовании отобраны 92 больных из числа пациентов Клиники кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова УКБ №2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ в возрасте от 18 до 75 лет с хроническими дерматозами. Средний возраст участников исследования $49,1 \pm 8,2$ лет. Пациенты допускались к участию в исследовании при строгом соответствии критериям участия. Среди пациентов было 55 (59,8%) женщин и 37 (40,2%) мужчин. Распределение участников исследования по полу и возрасту отображено на Рисунке 15.

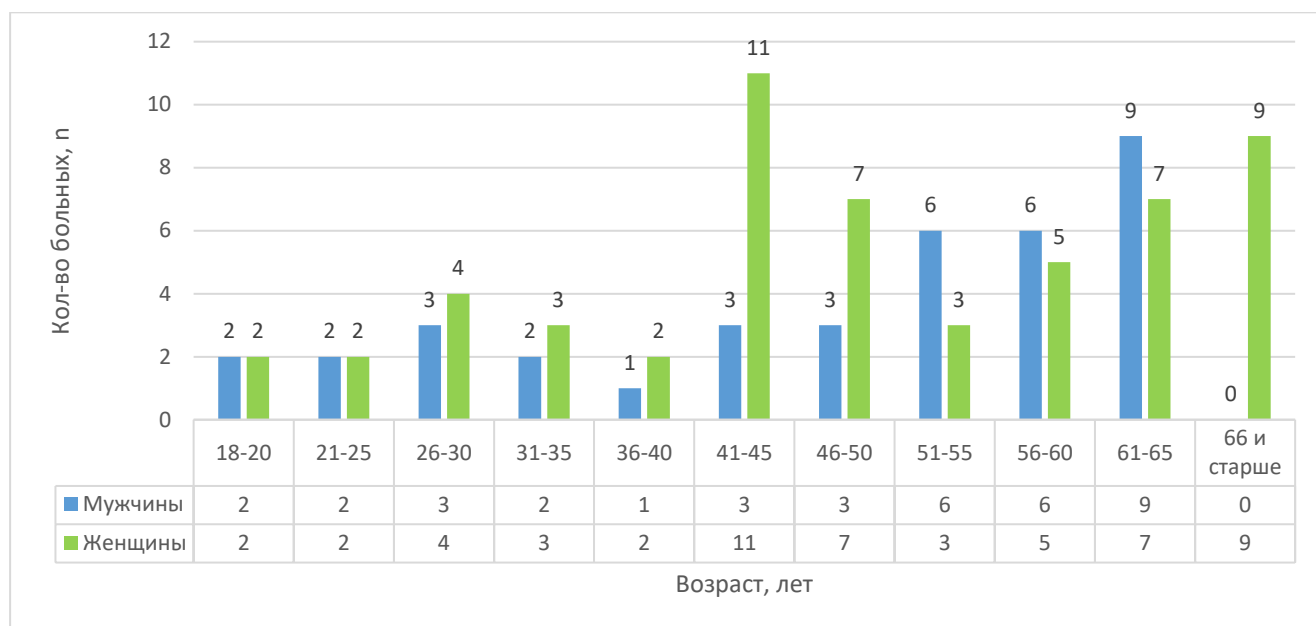


Рисунок 15 – Возрастное и гендерное распределение пациентов

Отмечалось статистически не значимое ($r=0,13$, $p > 0,05$) преобладание количества женщин над мужчинами. Большинство пациентов относилось к возрастной категории 40 лет и старше.

Манифестация дерматоза отмечалась у 49 (53,3%) участников исследования, обострение хронического дерматоза у 43 (46,7%) участников исследования. (Рисунок 16).

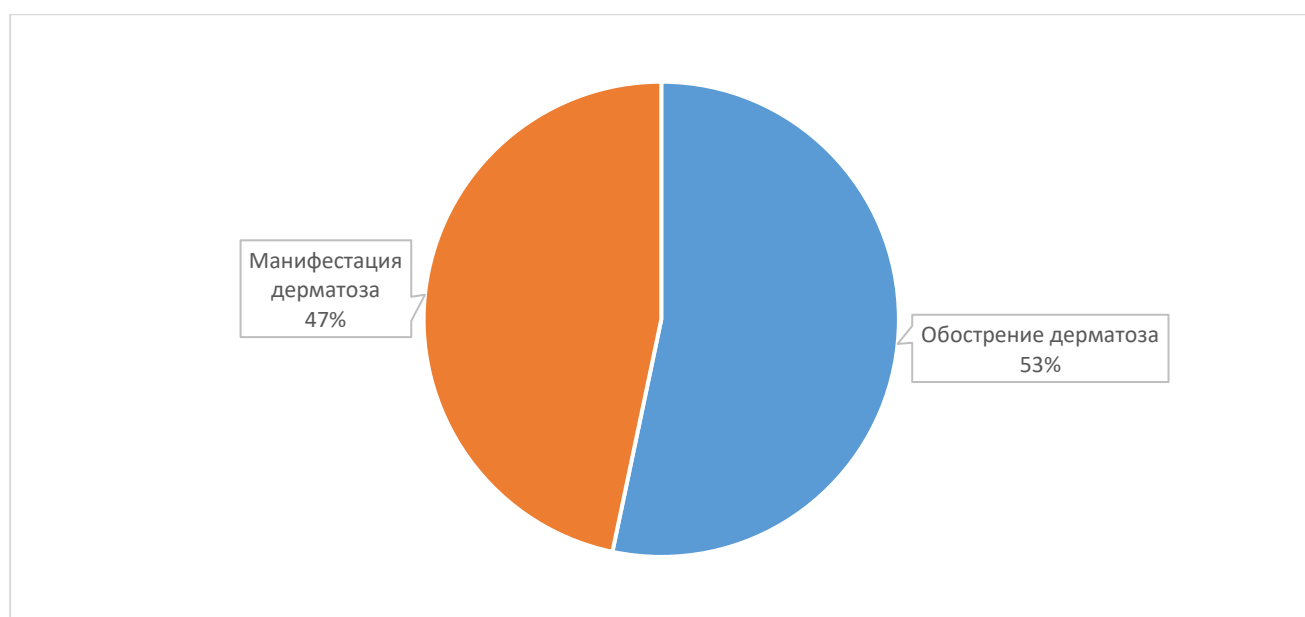


Рисунок 16 – Распределение участников исследования по манифестации или обострению дерматоза после коронавирусной инфекции

Среди участников исследования преобладали больные псориазом 44 (47,8%) пациентов. Атопический дерматит встречался у 6 (6,5%) пациентов, васкулит у 6 (6,5%), розацеа у 5 (5,4%) пациентов. Остальные дерматозы встречались в единичных случаях. Распределение участников исследования по диагнозам приведено в Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по диагнозу

Диагноз	Статистические оценки с 95%-ми ДИ	
	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> В % к численности пациентов (92)
1. Псориаз	44	34,3, 45,1 58,9
2. Атопический дерматит	6	3,2 8,1 17,9
3. Экзема	3	2,6 7,6 17,1
4. Пузырчатка	4	2,1 6,8 15,8
5. Васкулит	6	1,0 4,5 12,8
6. Розацеа	5	0,7 3,8 11,6
7. Кольцевидная гранулема	4	0,4 3,0 10,5
8. Очаговая склеродермия	3	0,4 3,0 10,5
9. Многоформная экссудативная эритема	2	0,2 2,3 9,3
10. Пиодермия	2	0,1 1,5 7,7
11. Болезнь Девержи	2	0,1 1,5 7,7
12. Гнездная (очаговая) алопеция	2	0,1 1,5 7,7
13. Красный плоский лишай	2	0,1 1,5 7,7
14. Крапивница	1	0,1 1,5 7,7
15. Гангренозная пиодермия	1	0,0 0,8 6,6
16. Болезнь Дарье	1	0,0 0,8 6,6
17. Андрогенетическая алопеция	1	0,0 0,8 6,6
18. Липоидный некробиоз	1	0,0 0,8 6,6
19. Панникулит	1	0,0 0,8 6,6
20. Парапсориаз	1	0,0 0,8 6,6

Результаты Таблицы 3 подтверждают, что среди пациентов чаще встречались пациенты с псориазом. Частота встречаемости болезни Дарье, андрогенетической

алопеции, липоидного некробиоза, панникулита, а также остальных дерматозов статистически значимо на уровне $p=0,005$ не различается.

Несмотря на комплекс диагностических методов, включавший клиническую оценку, гистологическое исследование, остается определенный процент пациентов, у которых выставить диагноз проблематично, что требует усовершенствования диагностики. При описании клинической картины пациентов из группы катамнестического наблюдения обращает на себя внимание, что из 92 пациентов у 32 (34,8%) клинические проявления не соответствовали типичной клинической картине заболеваний, что обуславливало ошибочные направительные диагнозы. При сборе анамнеза предшествующей терапии и ответа на нее, была установлена резистентность к проводимому лечению у 39 пациентов (42,4%).

Установлено, что коронавирусная инфекция у участников исследования протекала с разной степенью тяжести. Так, в легкой форме инфекция протекала у 78 (84,8%) участников исследования. Среднетяжелое течение коронавирусной инфекции было установлено у 8 (8,7%) участников исследования, тяжелое течение у 6 (6,5%) участников исследования. Распределение пациентов по степени тяжести коронавирусной инфекции представлено на Рисунке 17.

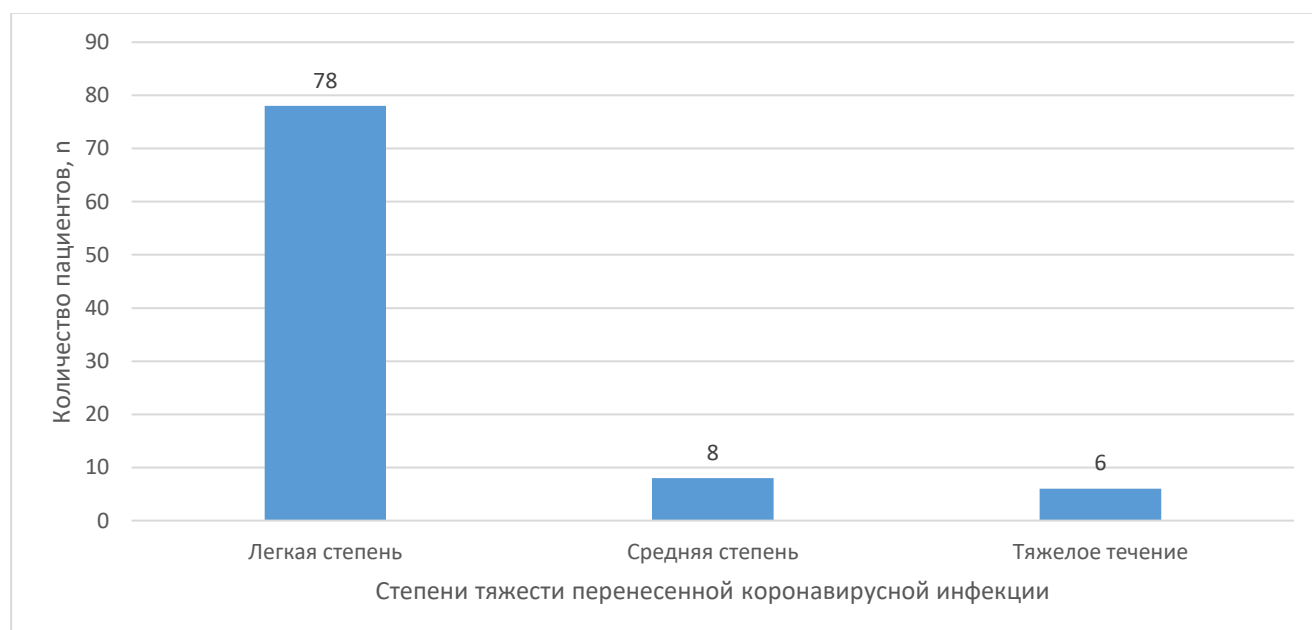


Рисунок 17 – Распределение участников исследования по тяжести течения коронавирусной инфекции

Таким образом, у большинства участников исследования инфекция протекала в легкой форме. Установлено, что между тяжестью течения коронавирусной инфекции и выраженностью кожного процесса корреляционных связей не прослеживается: были пациенты с легким течением коронавирусной инфекции, однако имеющие достаточно тяжело протекающий дерматоз.

COVID-19-ассоциированные дерматозы протекали с различной степенью тяжести у пациентов. Соотношение тяжести течения коронавирусной инфекции и тяжести течения дерматозов отображено в Таблице 4.

Таблица 4 – Соответствие тяжести течения дерматоза и коронавирусной инфекции

Тяжесть течения	КВИ	Дерматоз
Легкое течение	78	1*
		32**
		46***
Средняя тяжесть	8	1*
		1**
		6***
Тяжелое течение	6	3*
		2**
		1***
Примечание: * - легкое течение дерматоза; ** - дерматоз средней тяжести; *** - тяжелое течение дерматоза		

Так, среди 78 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой форме, легкое течение дерматоза наблюдалось у 1 пациента, дерматоз средней тяжести у 32 пациентов, и тяжелое течение дерматоза у 46 пациентов. Среди 8 пациентов, перенесших COVID-19 со средней степенью тяжести, легкое течение дерматоза наблюдалось у 1 пациента, дерматоз средней степени тяжести у 1 пациента, тяжелое течение у 6 пациентов. Среди 6 пациентов, перенесших тяжелое течение коронавирусной инфекции, у 3 пациентов наблюдался дерматоз с легким течением, у 2 дерматоз средней степени тяжести, а у одного тяжелое течение дерматоза. Таким образом, корреляции тяжести коронавирусной инфекции с тяжестью дерматоза не прослеживается ($r=0,19$; $p=0,084$) (Рисунок 18).

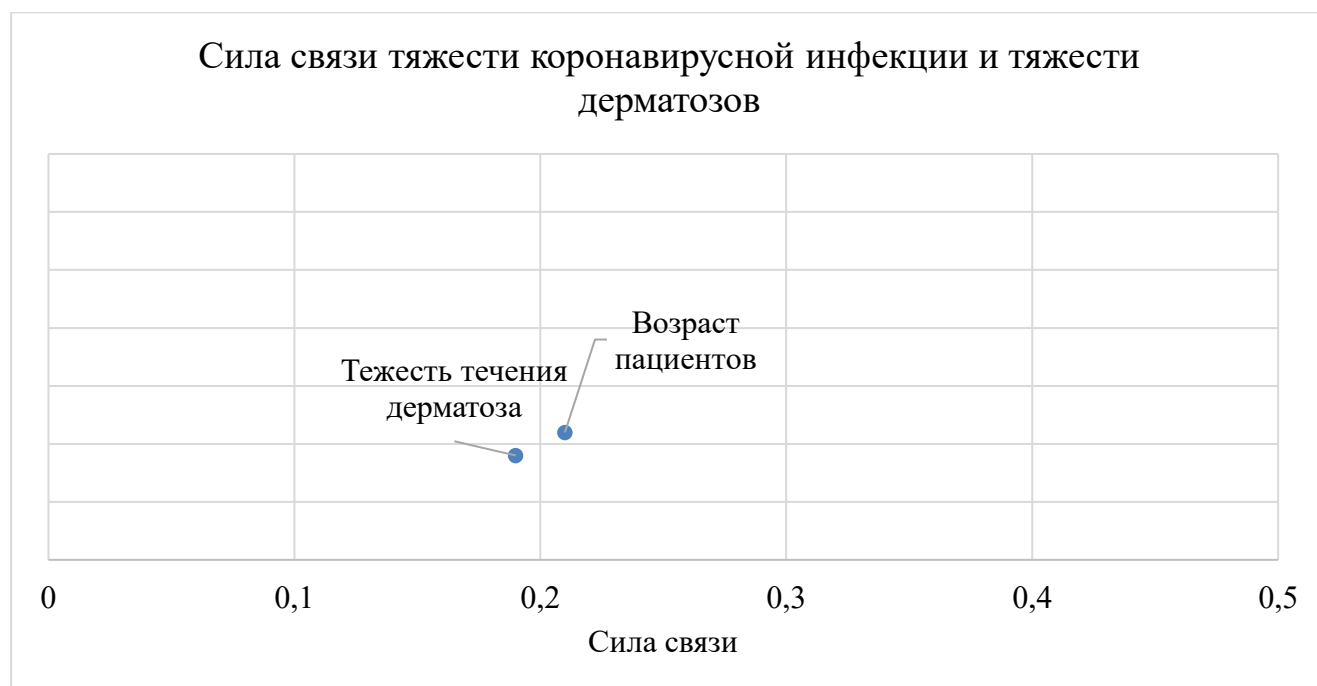


Рисунок 18 – Результаты корреляционного анализа связи тяжести коронавирусной инфекции и тяжести дерматозов

При сборе анамнеза предшествующей терапии и ответа на нее было установлено, что 22 (23,9%) пациентов наблюдалась резистентность к проводимой терапии.

Участники исследования имели различную длительность дерматоза, которая варьировала в диапазоне от 0 до 50 лет, среднее значение длительности заболевания составило $8,7 \pm 6,3$ лет. Распределение участников исследования по длительности заболевания показано на Рисунке 19.

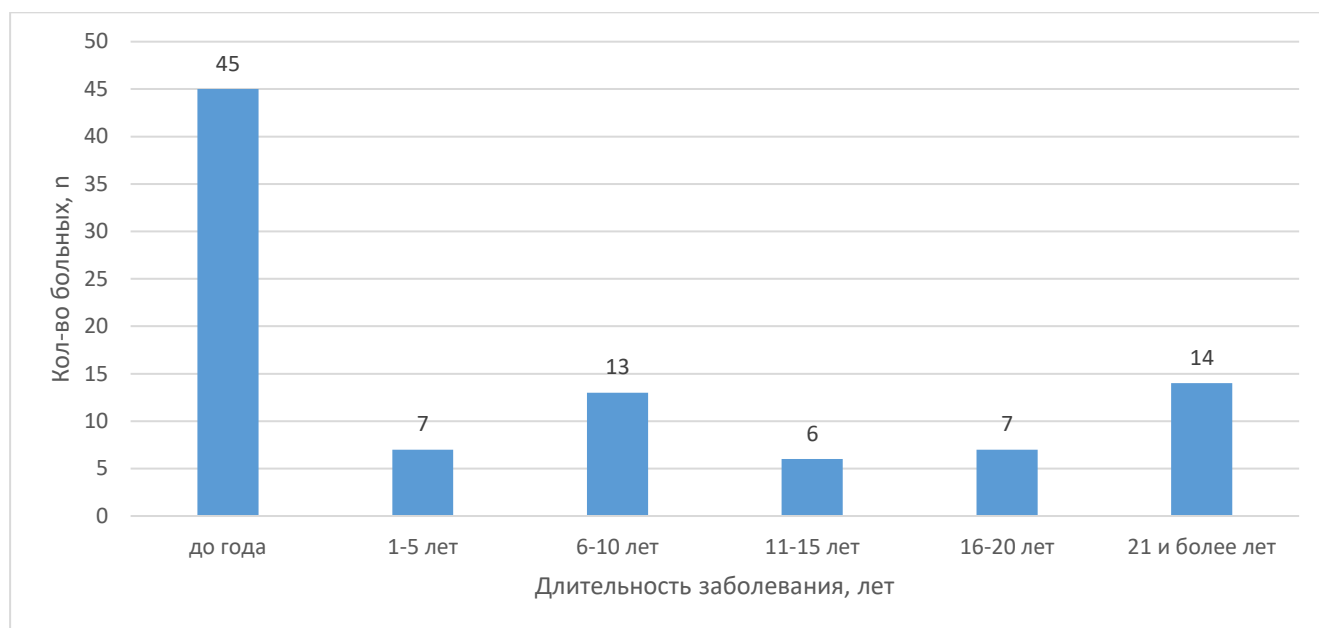


Рисунок 19 – Распределение участников исследования по длительности дерматоза

Длительность дерматоза менее года отмечена у 45 (48,9%) участников исследования. Длительность дерматоза от 1 до 5 лет отмечалась у 7 (7,6%) пациентов. Хронический дерматоз длился от 6 до 10 лет у 13 (14,1%) участников, от 11 до 15 лет у 6 (6,5%), от 16 до 20 лет у 7 (7,6%), от 21 года и более длительность хронического дерматоза была установлена у 14 (15,2%) пациентов. Исследование показало, что у преобладающего большинства пациентов заболевание длится меньше года.

С момента заражения коронавирусной инфекцией до манифестации или обострения хронического дерматоза имелся промежуток времени, который у части пациентов совпадал с началом клинической симптоматики COVID-19 инфекции. Максимальный промежуток времени, в течение которого развивалась клиническая симптоматика дерматоза, составил 12 недель. Распределение участников исследования по данному признаку приведено на Рисунке 20.

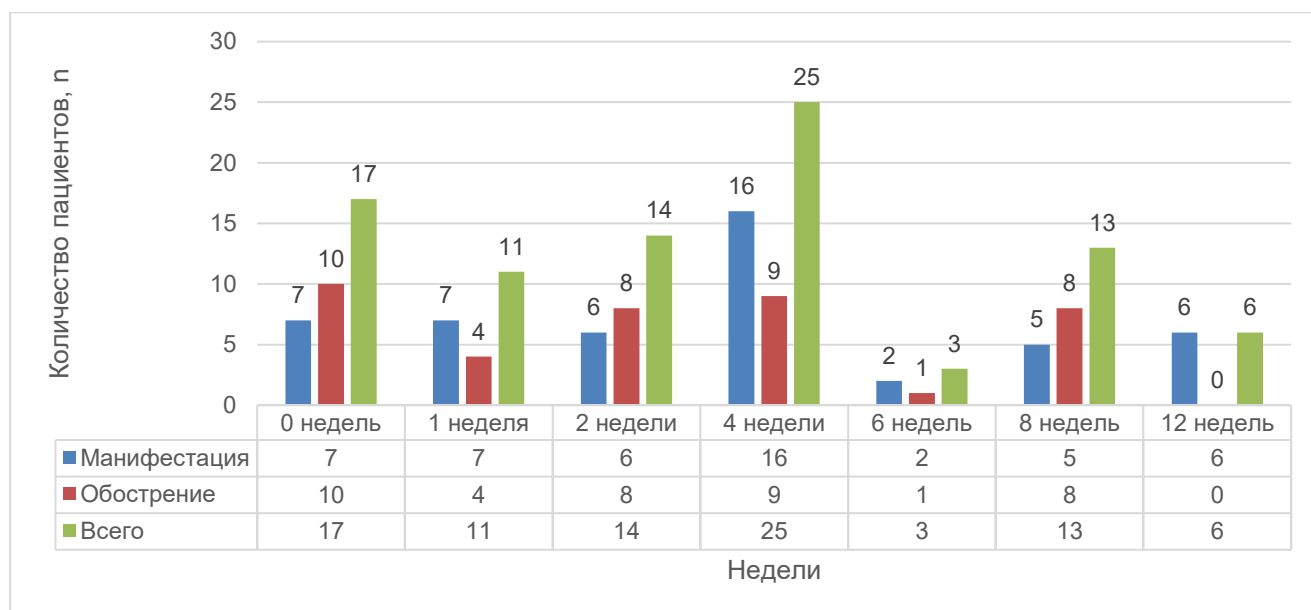


Рисунок 20 – Распределение участников исследования по времени от момента заражения коронавирусной инфекцией до начала высыпаний

Так, у 7 (7,6%) пациентов отмечалась манифестация дерматоза в течение 5 дней с момента заражения коронавирусной инфекцией. У 10 (10,9%) участников исследования в течение 6 дней с момента заражения было отмечено обострение имеющего в анамнезе хронического дерматоза. В течение недели с момента заражения коронавирусной инфекцией манифестация дерматоза была отмечена у 7 (7,5%) пациентов, обострение хронического дерматоза у 4 (4,3%). В течение двух недель дебют дерматоза был отмечен у 6 (6,5%), обострение у 8 (8,7%) участников исследования. В течение 4 недель от момента заражения коронавирусной инфекцией манифестация дерматоза была отмечена у 16 (17,4%) пациентов, обострение дерматоза у 9 (9,8%). Впервые возникший дерматоз в течение 6 недель от момента заражения инфекцией был установлена у 2 (2,2%) участников исследования, обострение у 1 (1,1%). Дебют дерматоза в течение 8 недель отмечен у 5 (5,4%) пациентов, обострение у 8 (8,7%). В течение 12 недель от момента

заражения коронавирусной инфекцией манифестация дерматоза была отмечена у 6 (6,5%) участников.

Нами проведено исследование корреляционной связи тяжести течения коронавирусной инфекции с возрастом пациента. Связи тяжести течения коронавирусной инфекции с возрастом пациента установлено не было ($r=0,21$; $p=0,063$). Исследование показало, что корреляционной связи между периодом, прошедшим с момента заражения коронавирусной инфекцией и развитием обострения или манифестации дерматоза тоже не прослеживается ($r=0,31$, $p > 0,05$).

Корреляционная связь не прослеживалась между длительностью заболевания и временем обострения дерматоза после коронавирусной инфекции, временем регресса высыпаний. Данные отображены на Рисунке 21.

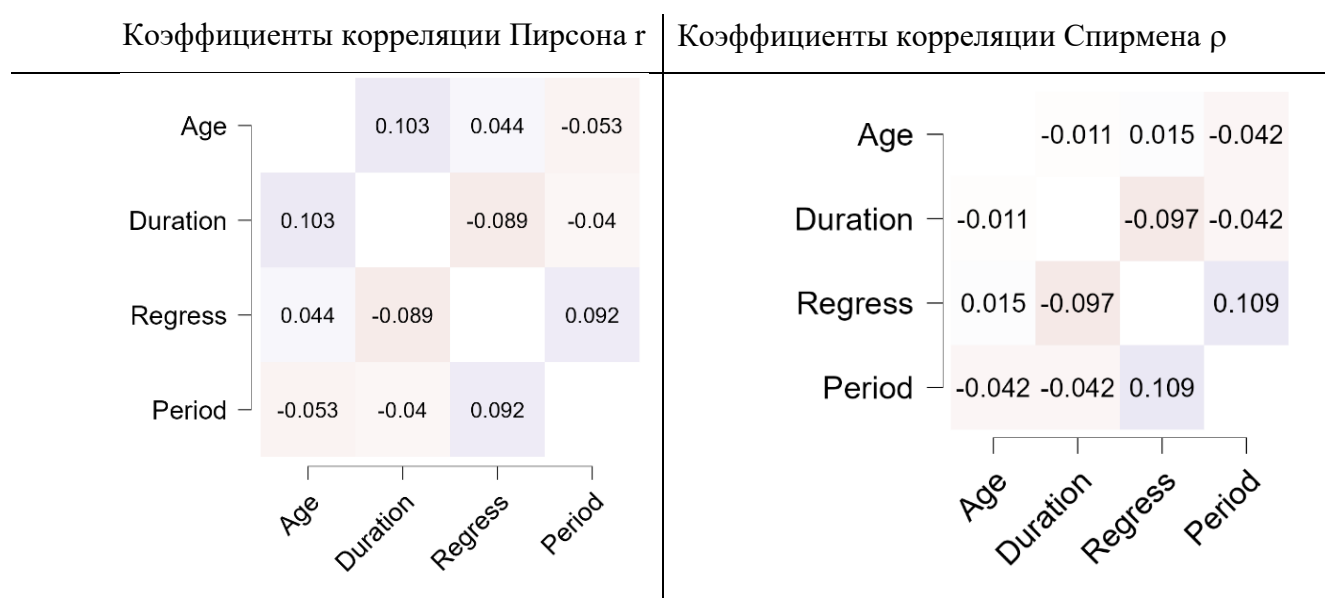


Рисунок 21 – Тепловые карты коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена

Результаты на Рисунке 21 показывают, что корреляционная взаимосвязь между указанными количественными признаками отсутствует. Таким образом,

регресс высыпаний не зависит ни от возраста, ни от длительности заболевания, ни от времени от момента заражения до высыпания.

Учитывая, что дебют и обострения псориаза на фоне перенесенной коронавирусной инфекции встречались чаще, представляется более целесообразным описание морфологических изменений кожных покровов именно этой категории пациентов. С этой целью у 39 (42,4%) участников исследования было проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследования (Рисунок 22).

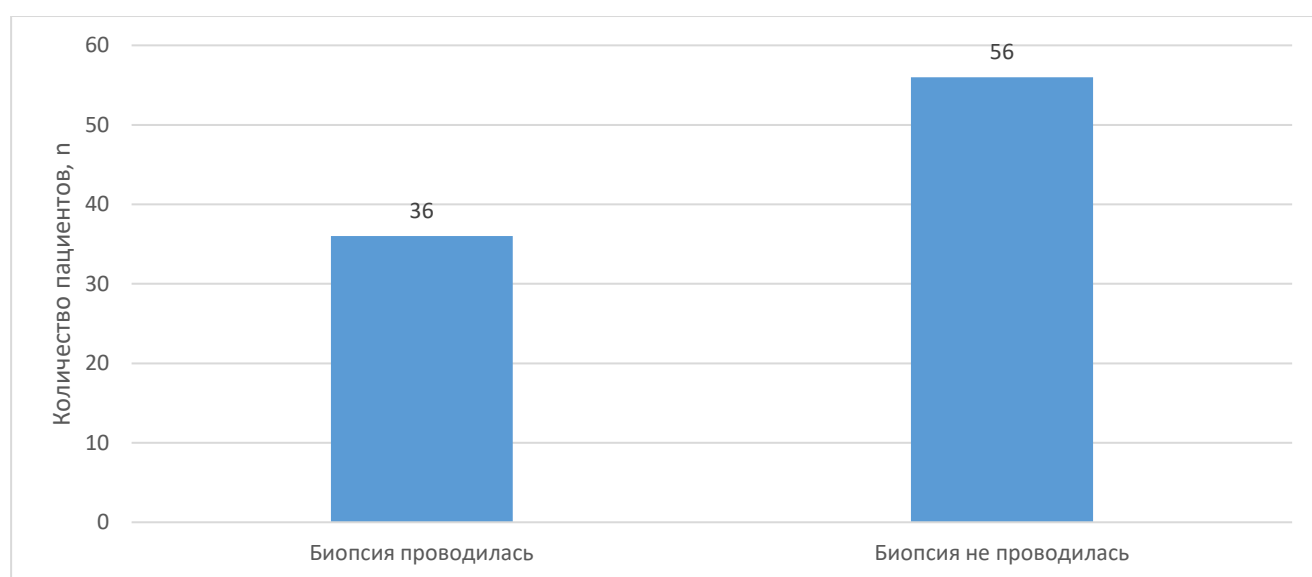


Рисунок 22 – Распределение участников исследования по наличию или отсутствию гистологического исследования

В рамках морфологического анализа мы оценивали наличие, локализацию и особенности распределения воспалительного инфильтрата, а также состояние сосудов дермы.

Гистологические изменения псориатического процесса у всех пациентов, которым было проведено морфологическое исследование, характеризовалось следующими признаками: гиперкератоз с паракератозом, образование в роговом слое и под ним скоплений нейтрофилов (микроабсцесс Мунро), агранулез, акантотитические тяжи, околосоудистые лимфогистиоцитарные инфильтраты. При морфологическом исследовании нами были выявлены признаки хронического

воспаления – фокусы лимфогистиоцитарной инфильтрации. Среди клеток воспаления доминировали лимфоциты, также в инфильтрате присутствовали немногочисленные макрофаги. На Рисунке 23, а показан псориаз каплевидный, развившийся в течение 2 недель после перенесенной коронавирусной инфекции.

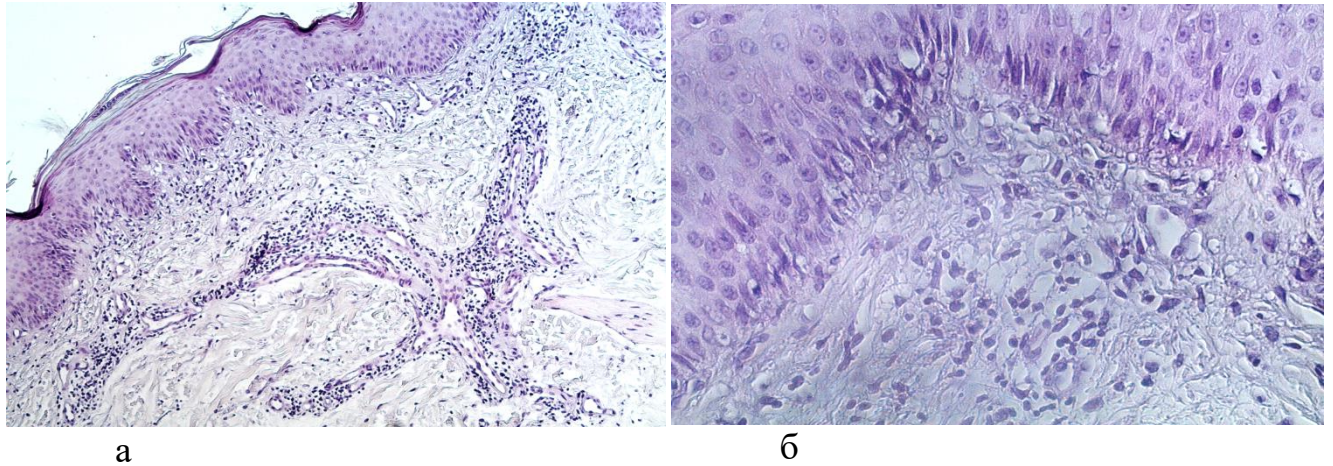
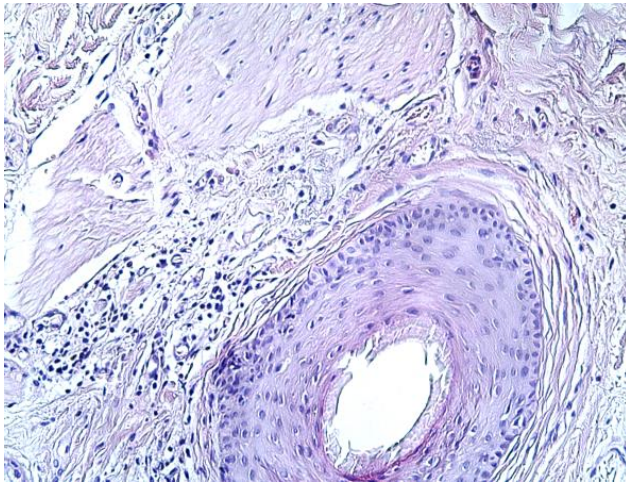


Рисунок 23 – Псориаз каплевидный, COVID-ассоциированная манифестация: а - лимфогистиоцитарная инфильтрация диффузного характера в сосочковом слое дермы; б - отёк папиллярного слоя дермы

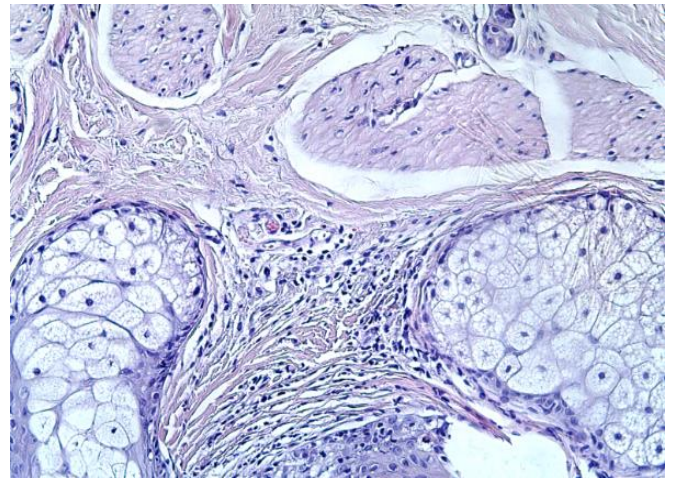
На Рисунке 23, а видна умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация диффузного характера в сосочковом слое дермы; отёк и выраженное хроническое воспаление в ретикулярной дерме – тяжи инфильтрата вблизи пучков сосудов, имеющие звёздчатую форму. На Рисунке 23, б продемонстрирован отёк папиллярного слоя дермы; умеренно выраженный лимфогистиоцитарный инфильтрат диффузного характера.

Следует отметить особенности распределения воспалительного инфильтрата: во всех образцах он был более выражен в ретикулярном слое дермы, локализовался преимущественно периваскулярно, а также вблизи волосяных фолликулов, групп сальных и потовых желёз.

На Рисунке 24, а показан скудный лимфоидный инфильтрат очагового характера в глубоком слое дермы вблизи волосяного фолликула, а на Рисунке 24, б показан инфильтрат вблизи сальных желёз.



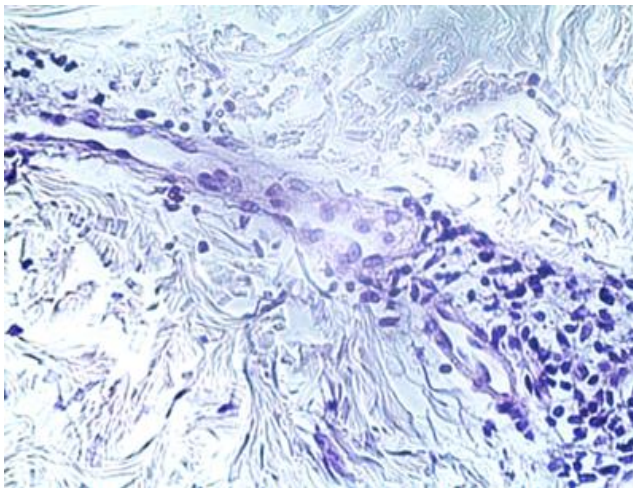
а



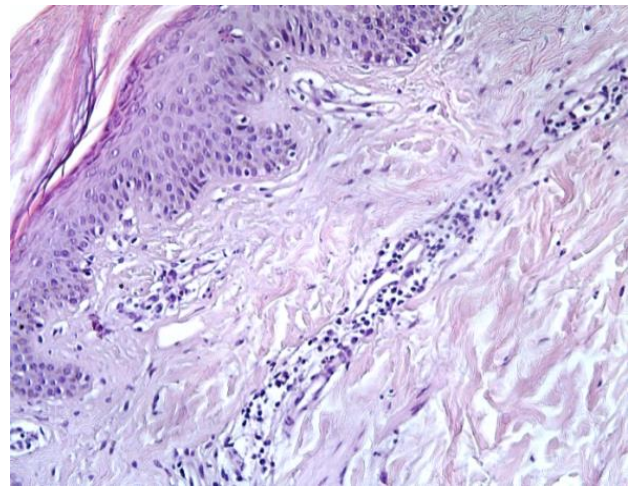
б

Рисунок 24 – Псориаз каплевидный, COVID-ассоциированная манифестация: а - воспалительный инфильтрат вблизи волосяного фолликула; б - воспалительный инфильтрат вблизи сальных желез

Признаки деструктивного (некротического) васкулита, а также тромбоваскулита не были выявлены ни в одном из биоптатов. Однако, обнаружены явления «набухания» эндотелиальных клеток преимущественно в венулах, а у одного пациента с манифестацией каплевидного псориаза – пролиферативные изменения в сосудах микроциркуляторного русла (артериола с явлениями пролиферативного васкулита) с облитерацией просвета (Рисунок 25).



а

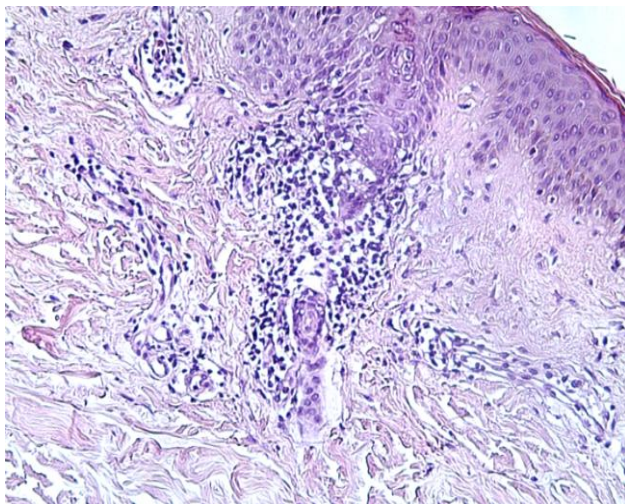


б

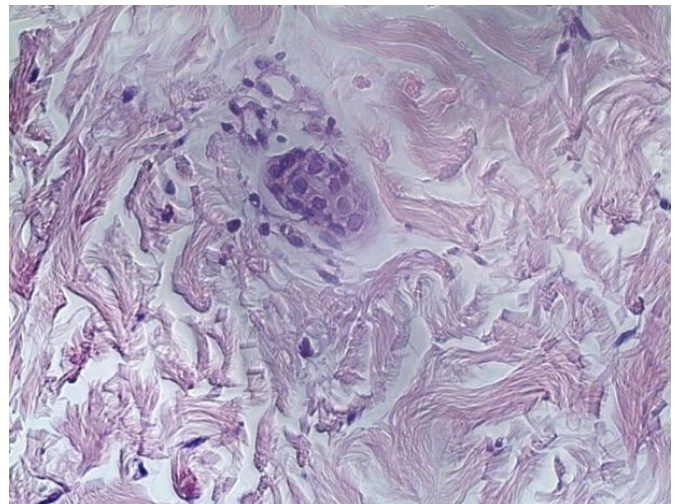
Рисунок 25 – Псориаз каплевидный, COVID-ассоциированная манифестация: а) артериола с явлениями пролиферативного васкулита; б) тяж инфильтрата вблизи сосуда линейной формы

На Рисунке 25, б отмечается слабо выраженный лимфогистиоцитарный инфильтрат очагового характера в сосочковом слое дермы; более выраженное воспаление в ретикулярной дерме – тяж инфильтрата вблизи сосуда линейной формы.

На Рисунке 26 (а, б) продемонстрированы изменения в биоптатах кожи при псориазе бляшечном, ассоциированном с коронавирусной инфекцией.



а



б

Рисунок 26 – Псориаз бляшечный, COVID-ассоциированная манифестация: а) тяж инфильтрата вблизи сосуда линейной формы; б) лимфогистиоцитарный инфильтрат очагового характера в сосочковом слое дермы и фокус фиброза

На Рисунке 26, а визуализируется слабо выраженный лимфогистиоцитарный инфильтрат очагового характера в сосочковом слое дермы и фокус фиброза; более выраженное воспаление близи акантотического тяжа многослойного плоского эпителия. На Рисунке 26, б набухание эндотелия и явления пролиферативного васкулита в артериоле ретикулярной дермы с облитерацией её просвета.

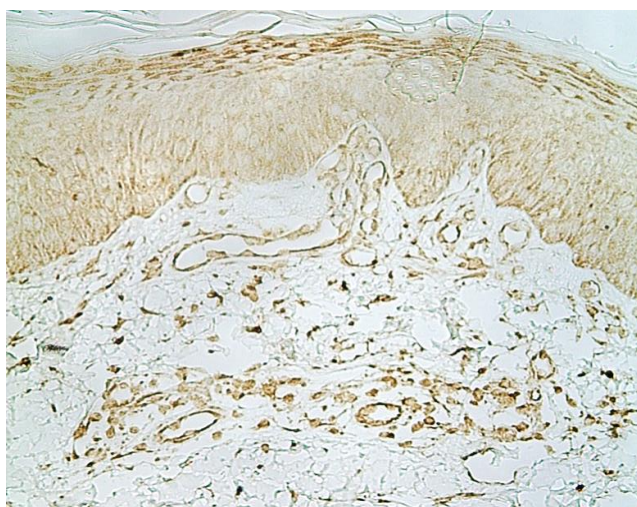
В инфильтратах преобладали лимфоциты, в меньшей степени встречались макрофаги.

Таким образом, у всех пациентов были выявлены классические гистологические изменения псориатического процесса. Воспалительный инфильтрат имел свои особенности: он всегда был более выражен в ретикулярном слое дермы, локализовался преимущественно периваскулярно, а также вблизи

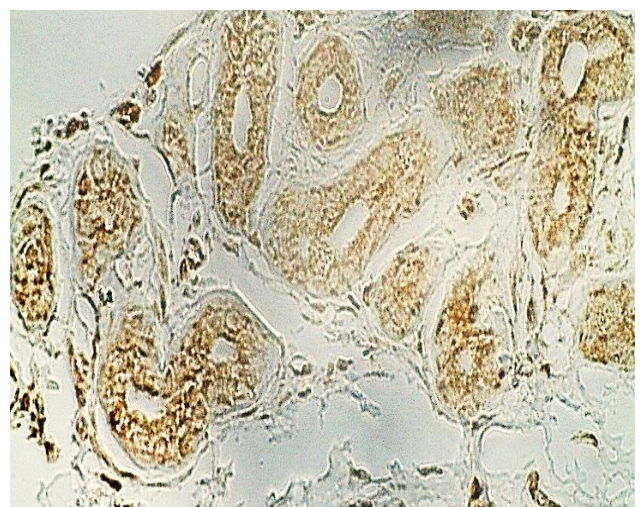
волосяных фолликулов, групп сальных и потовых желёз, расположенных в глубоких слоях дермы. Часто при его периваскулярной локализации инфильтрат распространялся строго вдоль стенок сосудов дермы, повторяя их ход и формируя линейные, извитые и звёздчатые структуры. В единичных случаях нами отмечено линейное расположение фокусов лимфоидной инфильтрации – параллельно выстилающему эпидермису.

Кроме того, более выраженные фокусы лимфоидной инфильтрации присутствовали вблизи акантотических тяжей эпидермиса, ближе к их концевым отделам. Что же касается папиллярного (сосочкового) слоя, то в этой зоне явления хронического воспаления у большинства пациентов были выражены незначительно, с доминированием явлений отёка.

При анализе результатов ИГХИ с антителами к нуклеокапсиду и спайк-белку SARS-CoV-2 была обнаружена умеренно и сильно выраженная цитоплазматическая экспрессия гранулярного характера в эндотелии сосудов ретикулярного слоя дермы, в клетках воспалительного инфильтрата, расположенного периваскулярно, в клетках рогового слоя эпидермиса – кератиноцитах (Рисунок 27, а), а также и в цитоплазме клеток групп потовых желёз (Рисунок 27, б).



а



б

Рисунок 27 – Иммуногистохимическое исследование: а) ИГХИ с антителами к спайковому белку; б) ИГХИ с антителами к нуклеокапсиду

При анализе результатов ИГХИ с антителами к нуклеокапсиду и спайк-белку SARS-CoV-2 во всех биоптатах обнаружена умеренно и сильно выраженная цитоплазматическая экспрессия гранулярного характера обоих маркеров. Компоненты вируса локализовались в эндотелии сосудов преимущественно ретикулярного слоя дермы, в клетках воспалительного инфильтрата, расположенного периваскулярно, в клетках рогового слоя эпидермиса (кератиноцитах), а также и в цитоплазме клеток групп потовых желёз. Таким образом, результаты ИГХИ подтверждают наличие фоновой инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с манифестацией псориаза; кроме того, они указывают на возможность персистенции вируса в клетках эпидермиса, дермы и придатков кожи.

3.3. Результаты оценки эффективности озонотерапии в лечении дерматозов, ассоциированных с COVID-19

С целью оценки эффективности озонотерапии участники исследования были разделены на две группы. В первую группу вошли 22 пациента с дерматозами, получавшие озонотерапию на фоне стандартной терапии согласно Клиническим рекомендациям по показаниям. Во вторую группу остальные 70 пациентов, получавшие только стандартную терапию по показаниям. Распределение участников исследования по полу, типу проявления дерматоза, тяжести коронавирусной инфекции, типу таргетной терапии представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Распределение участников исследования по полу, типу проявления дерматоза, тяжести коронавирусной инфекции, методам лечения

Признак	Уровень	Статистические оценки с 95%-ми ДИ		р-значение точного критерия Хи- квадрат
		<i>n</i> Чел.	<i>f</i> В % к общей численности (92)	
Пол	Мужской	37	30,2 36,8 45,3	0,006
	Женский	55	51,8 61,3 68,6	

Продолжение Таблицы 5

Признак	Уровень	Статистические оценки с 95%-ми ДИ		р-значение точного критерия Хи- квадрат
		n Чел.	f В % к общей численности (92)	
Тип проявления	Манифестация	49	38,9 46,5 57,21	0,633
	Обострение	43	43,6 51,3 59,5	
Тяжесть КВИ	Легкое течение	78	74,0 83,2 92,4	10 ⁻³³
	Среднетяжелое течение	8	4,9 9,6 16,8	
	Тяжелое течение	6	2,4 6,2 12,2	
Лечение озоном	Не проводилось	70	74,3 80,2 84,9	10 ⁻¹³
	Проводилось	22	14,1 17,8 27,3	

Согласно результатам исследования, приведенным в Таблице 5, распределение пациентов по типу проявления кожного процесса статистически не отличается от равномерного, т.е. нет оснований считать, что чаще встречалось обострение, чем манифестация.

Ниже приведена сопряженность лечения озоном с другими категориальными характеристиками пациентов. В Таблице 6 также приведены результаты сравнения подгрупп с наличием / отсутствием лечения озоном на основе точного критерия Фишера (Фишера-Фримана-Холтона) [39].

Таблица 6 – Распределение пациентов в подгруппах с наличием/отсутствием лечения озоном по отдельным характеристикам пациентов

Признак	Уровень	Лечение озоном				р-значение точного критерия Фишера-Фримана- Холтона	V Коэффициент сопряженности Крамера с 95%-ми ДИ
		Не проводилось		Проводилось			
		Статистические оценки с 95%-ми ДИ					
		n Чел.	f Доли (%)	n Чел.	f Доли (%)		
Группа	Ретроспективно	37	26,1 34,6 43,9	3	3,5 12,0 28,7	0,03	0,06 0,19 0,33
	Перспективно	70	56,1 65,4 73,9	22	71,3 88,0 96,5		
Пол	Мужской	41	29,5 38,3 47,7	9	19,5 36,0 55,5	1	-
	Женский	66	52,3 61,7 70,5	16	44,5 64,0 80,5		

Продолжение Таблицы 6

Признак	Уровень	Лечение озоном				p-значение точного критерия Фишера-Фримана- Холтона	У Коэффициент сопряженности Крамера с 95%-ми ДИ
		Не проводилось		Проводилось			
		Статистические оценки с 95%-ми ДИ					
		<i>n</i> Чел.	<i>f</i> Доли (%)	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> Доли (%)		
Тяжесть КВИ	Легкое течение	89	75,3 83,2 89,3	22	71,3 88,0 96,5	0,823	-
	Среднетяжелое	11	5,6 10,3 17,1	2	1,7 8,0 23,3		
	Тяжелое	7	3,0 6,5 12,4	1	0,4 4,0 17,2		
	Крайне	0	0,0 0,0 0,0	0	0,0 0,0 0,0		
Тип проявле ния	Манифестация	50	37,5 46,7 56,2	13	33,1 52,0 70,5	0,663	-
	Обострение	57	43,8 53,3 62,5	12	29,5 48,0 66,9		

Результаты Таблицы 6 показывают, что эффект от озонотерапии не зависит от пола, тяжести коронавирусной инфекции, тяжести кожного процесса и диагноза.

В Таблице 7 приведены результаты исследования связи лечения озоном и регресса высыпания на фоне терапии при разных диагнозах. Для оценки отобраны диагнозы, частота встречаемости которых больше 3 и при которых лечение озоном как проводилось, так и не проводилось. С этой целью построена одномерная линейная модель регресса высыпаний с фиксированным фактором – лечение озоном и случайным фактором – диагноз.

Таблица 7 – Численность пациентов в подгруппах, включенных в анализ для построения общей линейной модели

Фактор	Уровень	Метка значения	Численность пациентов, чел.
Озонотерапия	0	Не проводилось	77
	1	Проводилось	17
Диагноз	1	Пузырчатка	9
	3	Псориаз	61
	5	Атопический дерматит	11
	6	Очаговая склеродермия	4
	12	Кольцевидная гранулема	4
	21	Розацеа	5

Результаты построения одномерной линейной модели представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Результаты построения ОЛМ одномерной для Регресса высыпаний

Источник		Сумма квадратов типа III	ст. св.	Средний квадрат	F	p- значение
Свободный член	Гипотеза	145676,2	1	145676,2	604,0	0,000
	ошибка	2359,8	9,784	241,2		
Озон	Гипотеза	2582,6	1	2582,6	19,5	0,000
	ошибка	11493,4	87	132,11		
Диагноз	Гипотеза	1812,8	5	362,6	2,7	0,024
	ошибка	11493,4	87	132,1		

Результаты Таблицы 8 показывают, что регресс высыпания статистически значимо связан с лечением озоном. На Рисунке 28 показаны средние значения регресса в группах с лечением озоном и без озона.

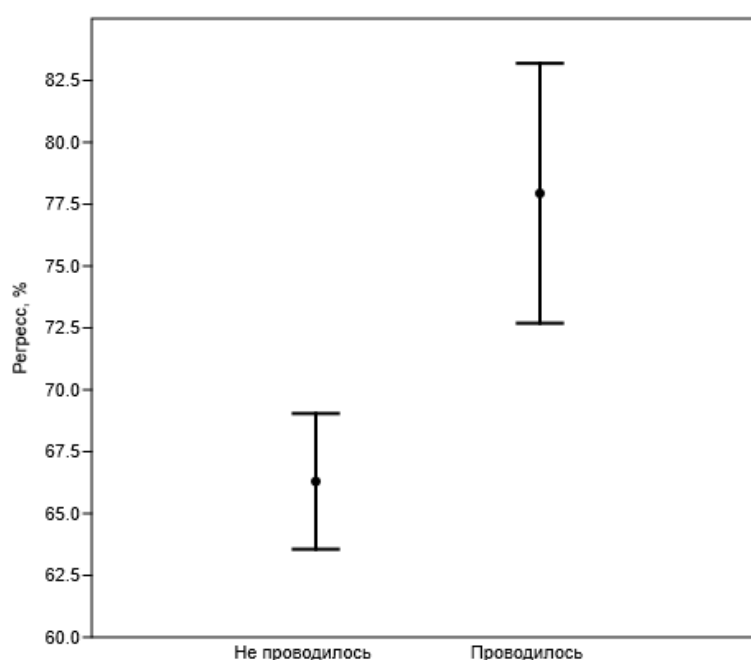


Рисунок 28 – Средние значения регресса с 95% ДИ в подгруппах с лечением озоном и без него

На Рисунке 28 наглядно отображено, что лечение озоном способствует более высокому проценту регресса высыпаний у пациентов с дерматозами.

В Таблице 9 приведены средние значения регресса с ДИ для выбранных диагнозов.

Таблица 9 – Средние значения регресса с ДИ для выбранных диагнозов

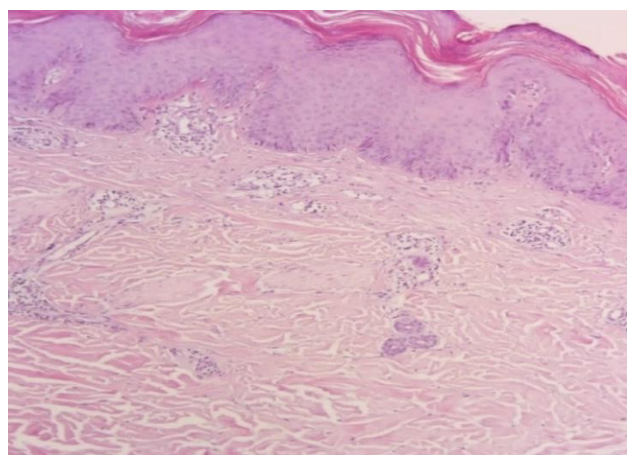
Диагноз	Среднее значение регресса с 95% ДИ
Пузырчатка	69,0 77,7 86,3
Псориаз	70,2 73,8 77,4
Атопический дерматит	60,6 68,0 75,4
Очаговая склеродермия	42,9 55,0 67,1
Кольцевидная гранулема	60,3 72,8 85,3
Розацеа	64,3 75,5 86,8

Средние значения регресса высыпаний в группах с наличием / отсутствием лечения озоном статистически значимо различаются на уровне значимости $p=0,005$. Наименьший процент регресса высыпаний был достигнут при очаговой склеродермии. При всех остальных дерматозах показан высокий терапевтический эффект озонотерапии.

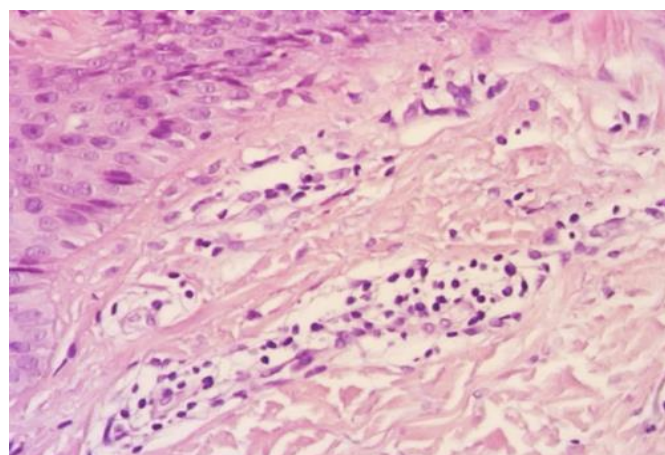
При проведении морфологического и иммуногистохимического исследования пациентам, проходившим курс лечения озоном в составе комплексной терапии дебютировавших или обострившихся дерматозов после перенесенной новой коронавирусной инфекции, было установлено значительное уменьшение выраженности и распространённости воспалительных изменений кожи, однако полного исчезновения вирусных частиц в эндотелии сосудов, клетках воспалительного инфильтрата, эпителии потовых желёз, кератиноцитах не происходило. Таким образом, была верифицирована персистенция вируса после проведённого лечения.

При сравнении гистологической картины кожи пациентов с различными дерматозами до и после лечения было установлено, что при многоформной экссудативной эритеме в биоптатах кожи до лечения отмечались ортокератоз эпидермиса, апоптопические кератиноциты, экзоцитоз лимфоцитов, экстравазация эритроцитов, сателлитные некрозы, отек верхней части дермы, многочисленные

мелкие фокусы лимфогистиоцитарной инфильтрации периваскулярной локализации в обоих слоях дермы (Рисунок 29).



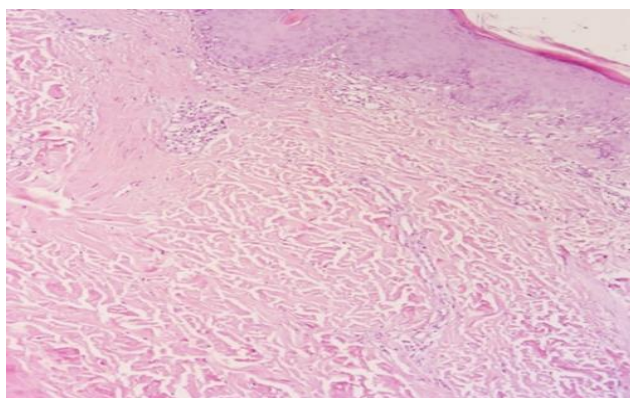
а



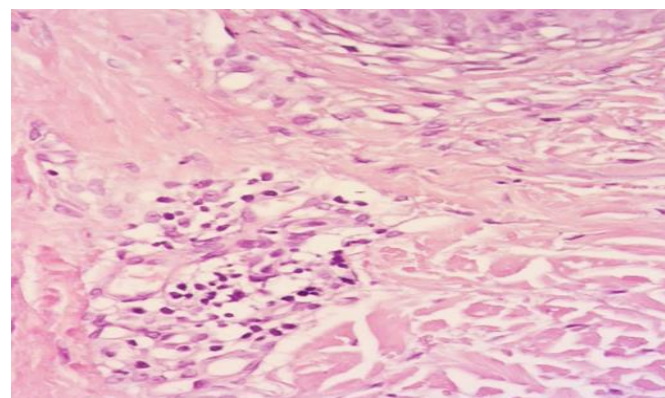
б

Рисунок 29 – Многоформная эксудативная эритема, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией, до лечения: а – 100-кратное увеличение; б – 200-кратное увеличение

После лечения при достижении выраженного клинического эффекта в биоптатах кожи гиперкератоз эпидермиса стал менее выражен; отмечался менее интенсивный отек дермы, единичные мелкие фокусы лимфогистиоцитарной инфильтрации периваскулярной локализации в обоих слоях дермы и вблизи фокуса фиброза (Рисунок 30).



а



б

Рисунок 30 – Многоформная эксудативная эритема, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией, после лечения: а – 100-кратное увеличение; б – 200-кратное увеличение

При очаговой склеродермии после перенесенной новой коронавирусной инфекции в биоптатах кожи до лечения отмечались многочисленные фокусы выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации преимущественно линейного характера, периваскулярной локализации в ретикулярном слое дермы, а также гомогенизация отдельных коллагеновых волокон дермы, фиброз папиллярного слоя дермы (Рисунок 31).

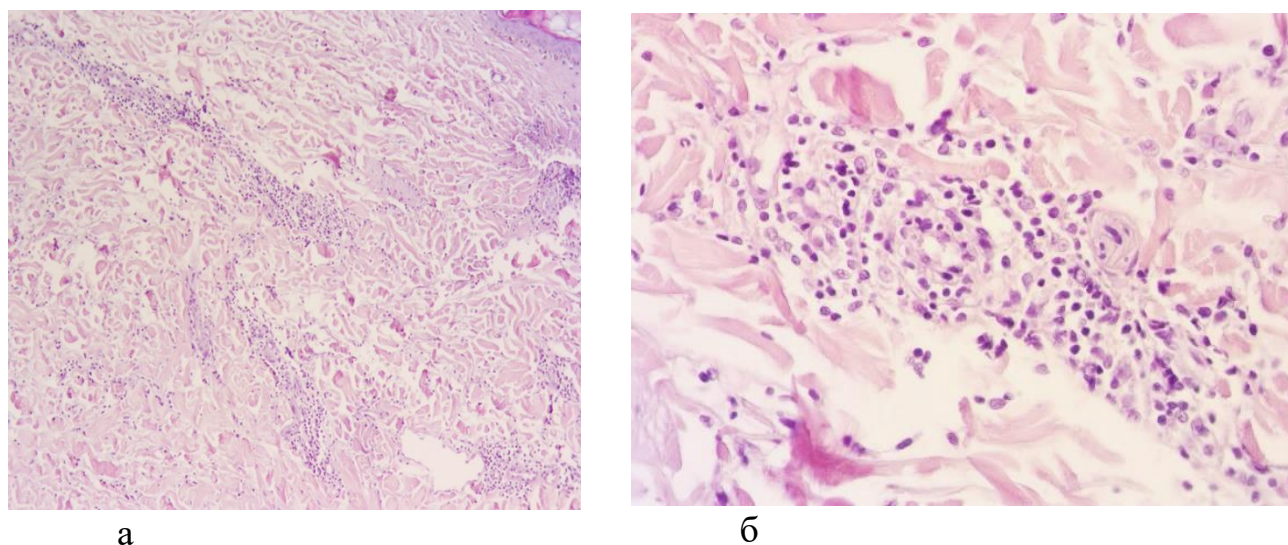
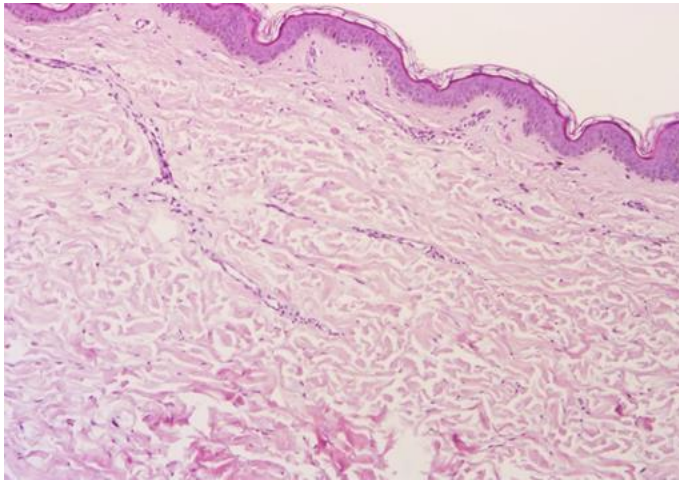
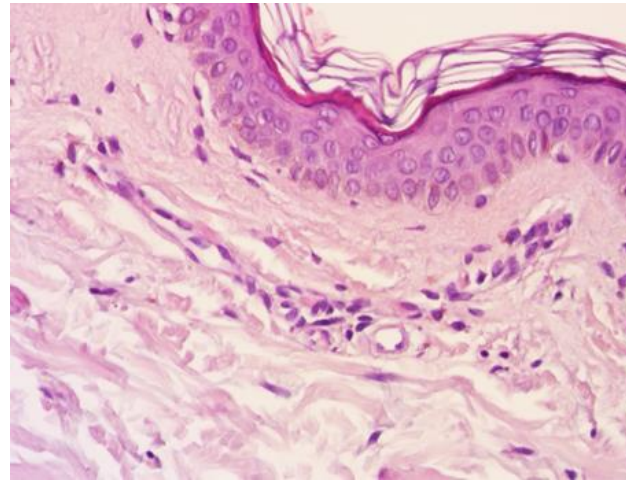


Рисунок 31 – Очаговая склеродермия после перенесенной новой коронавирусной инфекцией до лечения: а – 50-кратное увеличение; б – 200-кратное увеличение

После лечения отмечались единичные фокусы минимально выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации преимущественно линейного характера, периваскулярной локализации в папиллярном и ретикулярном слоях дермы; выраженный фиброз папиллярного слоя дермы; гомогенизация отдельных коллагеновых волокон (Рисунок 32).



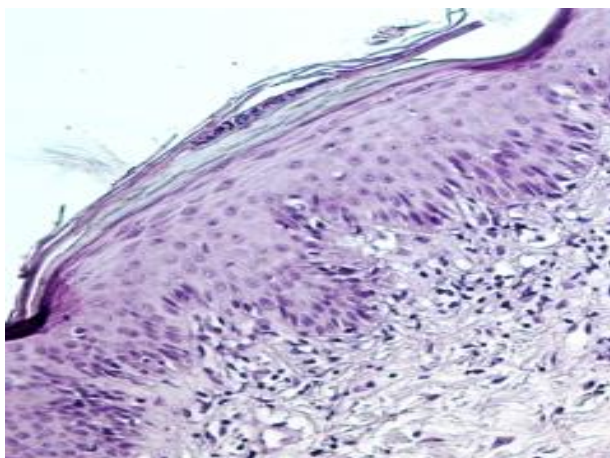
а



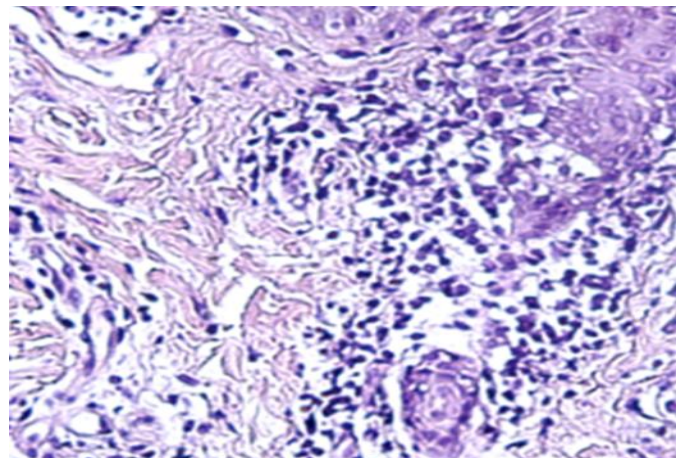
б

Рисунок 32 – Очаговая склеродермия, после перенесенной новой коронавирусной инфекцией после лечения: а – 50-кратное увеличение; б – 200-кратное увеличение

При изучении гистологической картины кожи пациентов с обострившимся или манифестировавшим псориазом после перенесенной новой коронавирусной инфекции в анамнезе, до применения озонотерапии отмечались классические признаки псориатического процесса в виде гиперкератоза, паракератоза, скопления нейтрофилов в роговом слое и под ним, агранулеза, акантотических тяжей. Также были обнаружены в обоих слоях дермы многочисленные фокусы лимфогистиоцитарной инфильтрации преимущественно с преимущественной периваскулярной локализацией, а также перифолликулярно, вблизи групп потовых и сальных желёз (Рисунок 33).



а



б

Рисунок 33 – Псориаз, COVID-19 ассоциированный, до лечения: а – 50-кратное увеличение; б – 200-кратное увеличение

На Рисунке 33 представлены результаты изменения гистологической картины после проведенной озонотерапии: менее выраженный гиперкератоз, сглаженность акантотитических тяжей, единичные фокусы лимфогистиоцитарной инфильтрации (Рисунок 34).

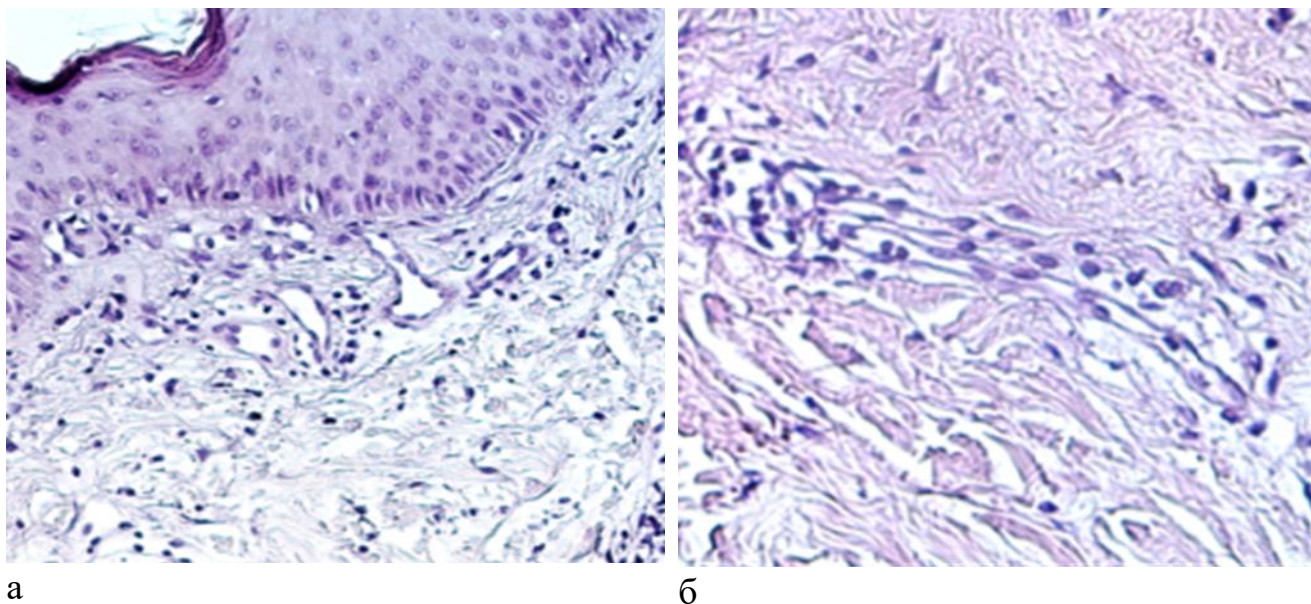


Рисунок 34 – Псориаз, COVID-19 ассоциированный, после лечения: а – 50-кратное увеличение; б – 200-кратное увеличение

Иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи показало, что озонотерапия, способствуя снижению уровня спайкового и нуклеокапсидного белков в биоптатах кожи, что приводит к снижению их патологического влияния на структуры кожи (Рисунок 35).

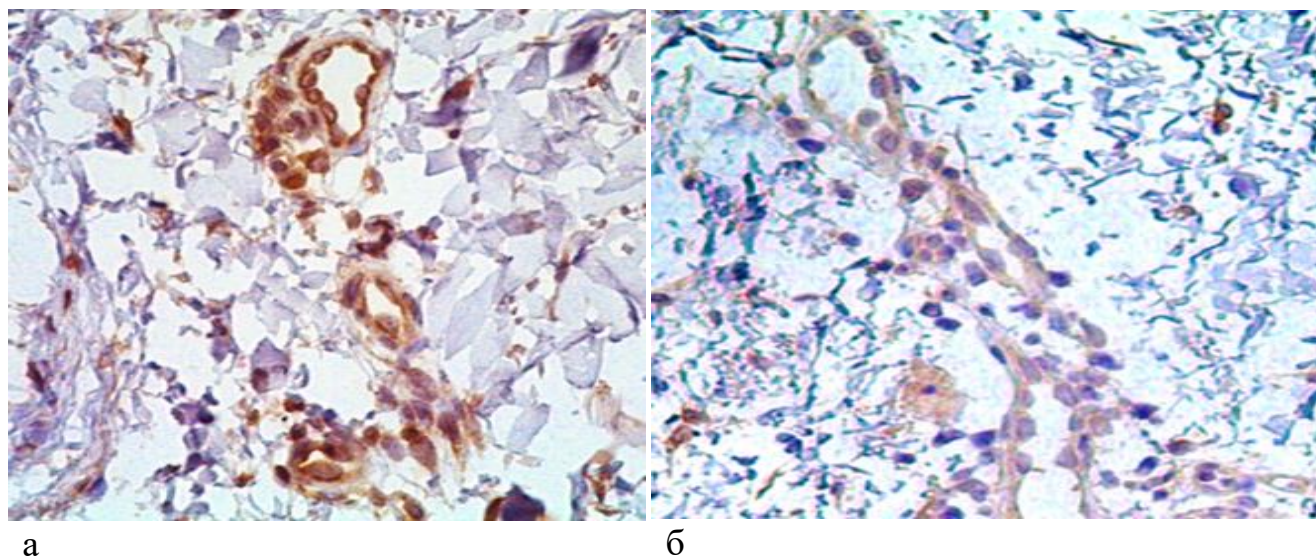


Рисунок 35 – ИГХИ к вирусным белкам SARS-CoV-2: а – до применения озонотерапии; б – после применения озонотерапии

На примере клинических случаев продемонстрирована клиническая эффективность озонотерапии при COVID-19-ассоциированных дерматозах.

Клинический случай №1

Пациентка Г., 53 года, обратилась в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова с жалобами высыпания на коже лица, туловища и конечностей, сопровождающиеся выраженным зудом.

Анамнез жизни без особенностей. Проживает в Москве, по профессии парикмахер. Росла и развивалась соответственно возрасту. В детстве болела детскими инфекциями, нечастыми ОРВИ. Из сопутствующих заболеваний- гастрит в стадии ремиссии. Семейный дерматологический анамнез не отягощён. Пациентка курит по 8-10 сигарет в день; употребление алкоголя и наркотических веществ отрицает.

Дебют высыпаний отмечает с конца июня 2022 года, что связывает с перенесенной COVID-19 инфекцией двумя неделями ранее. Новую коронавирусную инфекцию переносила в легкой форме, лечилась с использованием неспецифической симптоматической терапии. Первые высыпания носили ограниченный характер в виде пятна в правой височной области, которое постепенно увеличивалось. В течение последующего месяца кожный процесс распространился на кожу всего лица с переходом на кожу шеи. В конце июля 2022

года на фоне употребления небольшого количества алкоголя, пациентка отметила резкое обострение, в виде появления высыпаний на коже груди и плеч. Самостоятельно использовала антигистаминные препараты, инъекции глюконата кальция внутримышечно, топические глюкокортикостероидные, увлажняющие и подсушивающие средства без положительного эффекта.

В связи с прогрессированием кожного процесса в августе 2022 года пациентка обратилась в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова. При поступлении кожный процесс носил распространенный воспалительных характер в виде эритематозно-папулёзных элементов ярко-розового цвета, сливающихся в крупные бляшки с шелушением на поверхности, локализующиеся на коже лица, шеи, груди, верхних конечностей, живота, спины и ягодиц (Рисунок 36).



Рисунок 36 – Пациентка Г., состояние до лечения (лицо, туловище, верхние конечности)

Обращало на себя внимание то, что кожный процесс отличался от классической картины какого-либо дерматоза, в связи с чем обсуждались такие диагнозы, как токсидермия, псориаз и болезнь Девержи. В клинике пациентке было

проведено дообследование (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи), результаты которого не выявили патологий. Назначена терапия: преднизолон по 40 мг/сут с корректирующей терапией, однократное внутривенное введение дексаметазона (8 мг) + NaCl (200 мл), фуросемид по 40 мг один раз в день, Гептрал по 400 мг дважды в день, хлоропирамин по 20 мг внутримышечно дважды в день два сеанса плазмафереза; 4 процедур озонотерапии; местно: Адвантан крем на высыпания в области лица дважды в день, салициловая мазь + бетаметазон на кожу туловища дважды в день.

Тем не менее кожный процесс продолжал прогрессировать, очаги поражения сливались, приобретая лососёвый оттенок; развилась выраженная ладонно-подошвенная кератодермия с поражением ногтей (утолщение, подногтевой гиперкератоз и продольная исчерченность) (Рисунок 37).



Рисунок 37 – Пациентка Г., состояние до лечения (лицо, туловище, верхние и нижние конечности, ладони, стопы)

Изменение клинической картины привело к решению о проведении биопсии, которое показало ранние признаки, характерные для болезни Девержи (Рисунок 38).

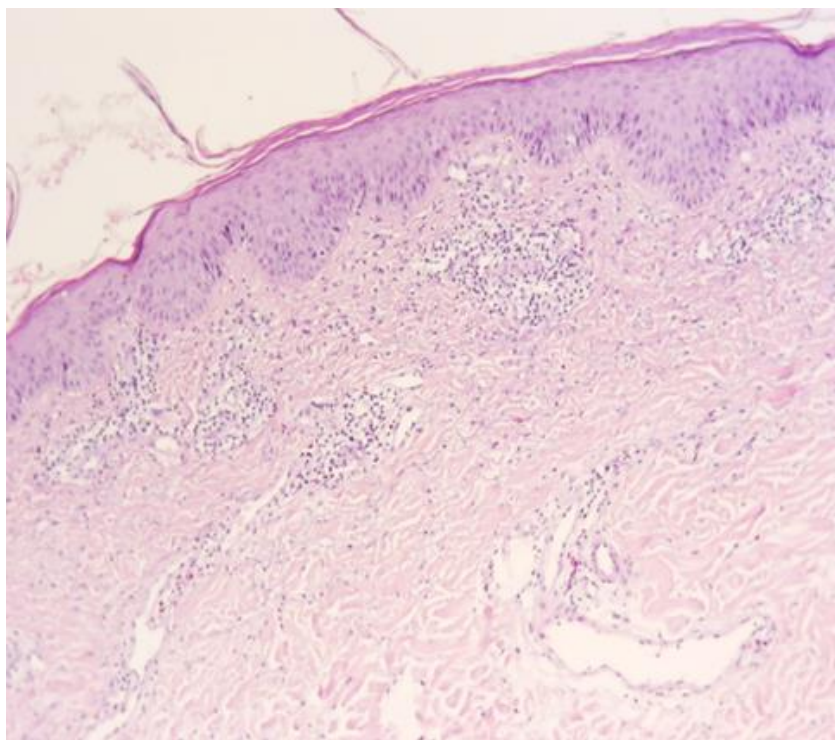
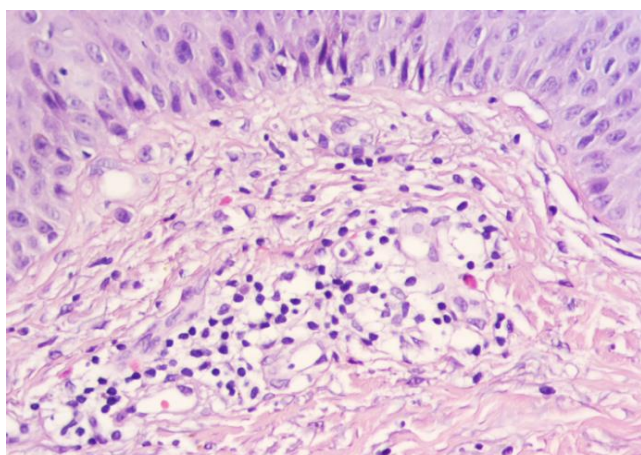
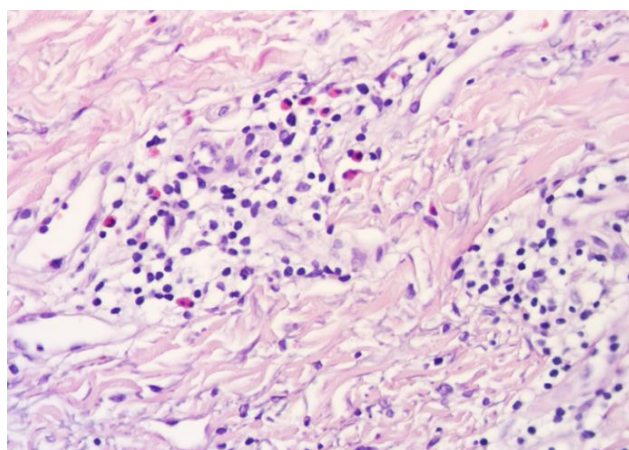


Рисунок 38 – Болезнь Девержи, до лечения

В материале на Рисунке 39 виден нерегулярный акантоз с орто- и паракератозом эпидермиса с формированием широких тяжей при сохраненном зернистом слое. Обширные фокусы выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации периваскулярной и перифолликулярной локализации в обоих слоях дермы.



а

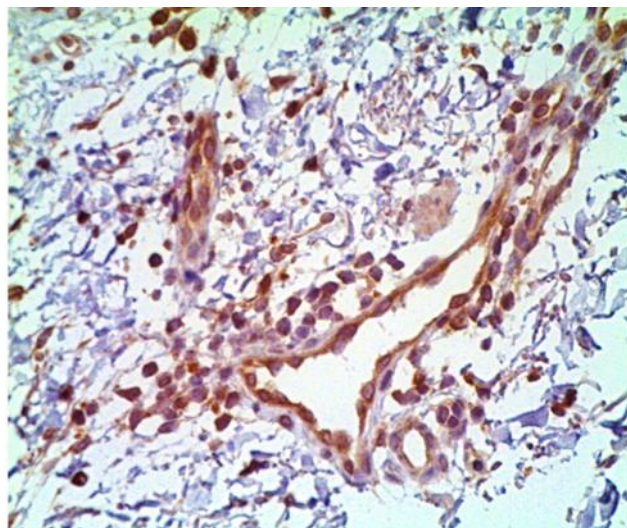


б

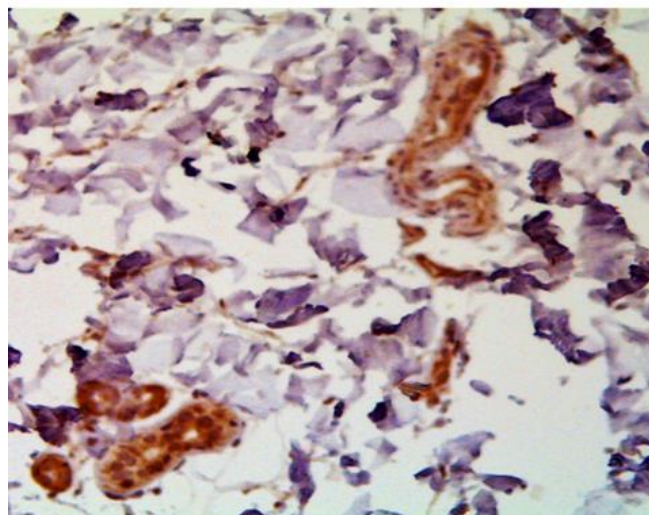
Рисунок 39 – Болезнь Девержи, состояние до лечения: а) лимфогистиоцитарная инфильтрация в папиллярном слое; б) лимфогистиоцитарная инфильтрация в ретикулярном слое

На Рисунке 39 (а) продемонстрированы фокусы выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации с примесью эозинофилов, расположенные периваскулярно в папиллярном (а) и ретикулярном (б) слоях дермы.

Также пациентке было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к вирусным белкам SARS-CoV-2 (Рисунок 40).



а



б

Рисунок 40 – ИГХИ с антителами к нуклеокапсиду при болезни Девержи: а – ретикулярный слой дермы, эндотелий и гладкомышечные клетки стенок сосудов; б – эпителий потовых желез

На Рисунке 40 (а) видна выраженная гранулярная цитоплазматическая экспрессия в эндотелии и гладкомышечных клетках стенки сосуда ретикулярного слоя дермы и в эпителии потовых желёз. На Рисунке 40 (б) продемонстрирована выраженная гранулярная цитоплазматическая экспрессия в эндотелии и гладкомышечных клетках стенки сосуда ретикулярного слоя дермы и в эпителии потовых желёз.

С учетом недостаточной эффективности проводимой терапии, было решено добавить инъекции метотрексата внутримышечно по 20 мг один раз в неделю (№ 3) с постепенным снижением дозы преднизолона до полной отмены.

Однако, несмотря на проводимое лечение, положительных изменений не отмечалось. В связи с этим по решению консилиума была согласована инициация нетакимаба (Эфлейра) off-label (вне инструкции по применению): 120 мг подкожно 1 раз в неделю в течение 3 недель. Кожный процесс регрессировал очень медленно. После пятой инъекции нетакимаба было отмечено улучшение в виде побледнения высыпаний и частичного регресса ладонно-подошвенной кератодермии, почти полный регресс высыпаний наблюдался после одиннадцатой инъекции препарата (Рисунок 41).



Рисунок 41 – Пациентка Г., состояние на фоне лечения (лицо, туловище, верхние, нижние конечности, кисти рук, стопы)

На протяжении всего курса лечения пациентка продолжала периодически проходить процедуры озонотерапии. В результате проведенной терапии улучшилось не только состояние кожных покровов, но и качество жизни самой пациентки.

После окончания курса лечения пациентке была выполнена повторная биопсия для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью оценки эффективности проведенной терапии.

На фоне терапии отмечено достоверное уменьшение выраженности и распространённости воспалительных изменений, изменение характера акантоза эпидермиса. Изображение биоптата после лечения приведено на Рисунке 42.

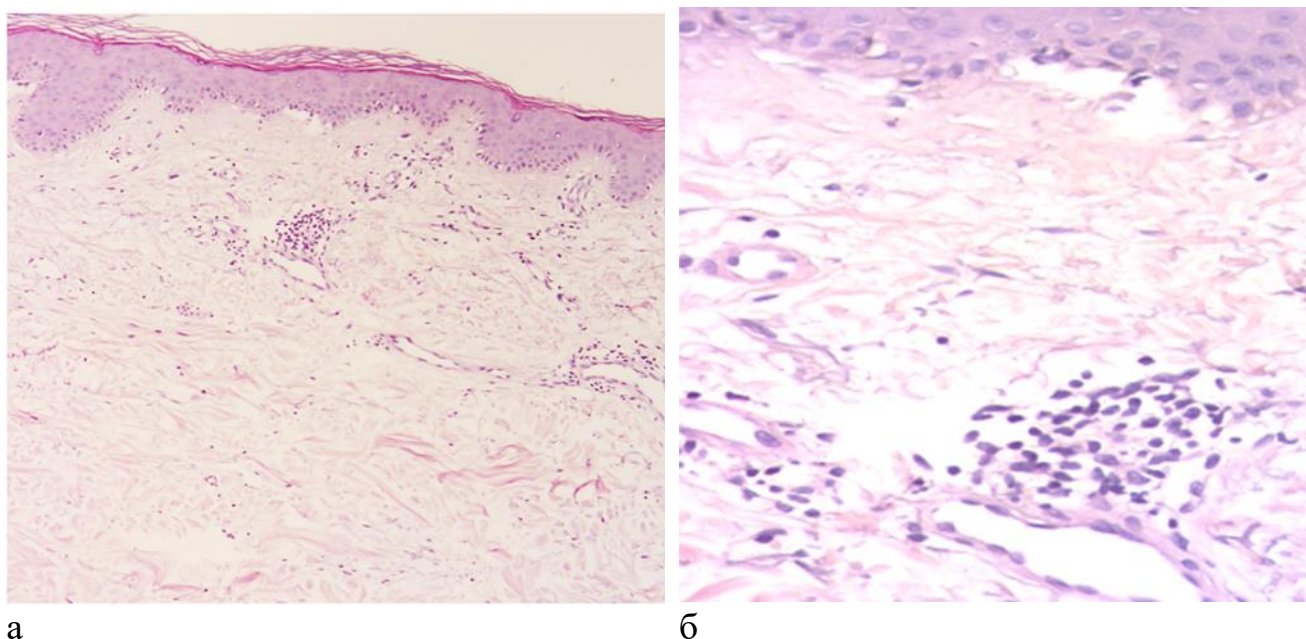


Рисунок 42 – Болезнь Девержи, после лечения: а – периваскулярный инфильтрат; б – ретикулярный слой дермы без примеси эозинофилов

На Рисунке 42 (а) видно, насколько улучшилось состояние кожных покровов после терапии озоном. Отмечается акантоз в виде единичных широких тяжей. Мелкие фокусы лимфогистиоцитарной инфильтрации в ретикулярном слое дермы периваскулярной локализации. На Рисунке 42 (б) виден единичный мелкий фокус лимфогистиоцитарной инфильтрации в ретикулярном слое дермы без примеси эозинофилов.

На Рисунке 43 представлены результаты ИГХИ пациента Г. после лечения.

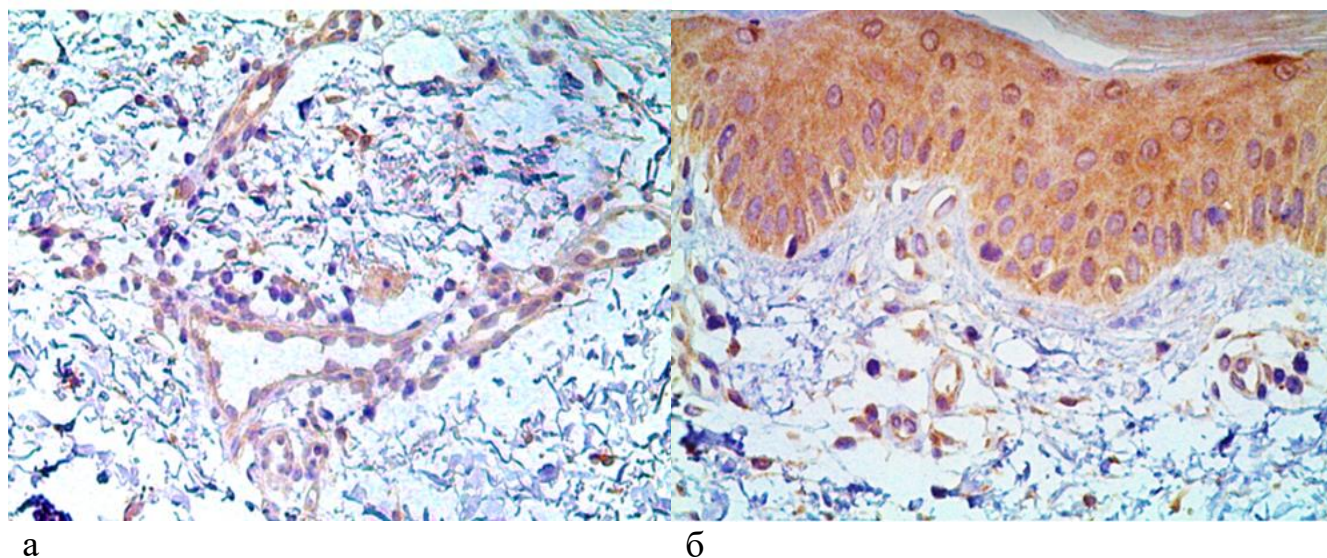


Рисунок 43 – ИГХИ с антителами к спайковому белку при болезни Девержи, после лечения: а - гранулярная цитоплазматическая экспрессия в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов ретикулярного слоя дермы; б - гранулярная цитоплазматическая экспрессия в клетках эпидермиса и в массах кератина

На Рисунке 43 (а) отображена умеренно и слабо выраженная гранулярная цитоплазматическая экспрессия в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов ретикулярного слоя дермы, в цитоплазме макрофагов и лимфоцитов, расположенных периваскулярно и в эпителии потовых желёз. На Рисунке 43 (б) показана умеренно выраженная гранулярная цитоплазматическая экспрессия в клетках эпидермиса и в массах кератина.

Таким образом, на примере пациентки Г. показано, что для уточнения диагноза и подтверждения связи с перенесенной коронавирусной инфекцией бывают необходимы дополнительные методы исследования, в частности гистология и ИГХИ биоптатов кожи, что позволяет с высокой точностью проводить диагностику кожной сыпи. Кожный процесс, развившийся на фоне перенесенной COVID-19 инфекции, протекал торпидно и был резистентен к стандартным методам терапии, что потребовало изменения схемы лечения данной пациентки. У пациентки с SARS-CoV-2-ассоциированной болезнью Девержи в биоптатах кожи при иммуногистохимическом исследовании с антителами к нуклеокапсидным и спайковым белкам была обнаружена выраженная экспрессия

обоих маркеров. Состояние пациентки после лечения значительно улучшилось, интенсивность, распространенность высыпаний уменьшились.

Клинический случай №2

Пациентка А., 40 лет, обратилась в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся умеренным зудом.

Анамнез жизни без особенностей. Проживает в Москве, по профессии учитель. Росла и развивалась соответственно возрасту. В детстве болела детскими инфекциями, частыми ОРВИ. Наличие хронических заболеваний отрицает. Семейный дерматологический анамнез не отягощён. Вредные привычки отрицает.

Манифестацию кожного процесса пациентка отмечала с начала января 2023 года, когда впервые появились высыпания на коже голеней, что связывает недавно перенесенной новой коронавирусной инфекцией 1 месяцем ранее. Коронавирусную инфекцию перенесла в легкой форме, к врачам не обращалась, никакое медикаментозное лечение не получала. В середине января 2023 года, по причине распространения кожного процесса на кожу бедер, пациентка обратилась к дерматологу в КВД по месту жительства, где ей был выставлен диагноз "Токсикодермия" и назначено лечение: антигистаминная терапия, внутривенные вливания глюконата кальция №10, однократная внутримышечная инъекция Дипроспана (1 мл), наружная терапия топическими кортикостероидными препаратами - со слабо положительным эффектом. В течение 1 месяца высыпания распространились на кожу бедер, живота и поясницы, в связи с чем пациентка повторно обратилась в КВД по месту жительства и была направлена на консультацию аллерголога в Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии. По результатам аллергологических исследований по отношению к основным аллергенам гиперчувствительности обнаружено не было. На протяжении последующих месяцев кожный процесс принял генерализованный характер, в связи с чем пациентка обратилась в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова.

При поступлении кожный процесс носил распространенный воспалительных характер с локализацией на коже туловища, верхних и нижних конечностей. Высыпания были представлены папулами, розового-красного цвета, плоской формы, округлых очертаний, плотной консистенции, с четкими границами, склонными [3] к слиянию и формированию бляшек овальной очертаний от 2 до 5 см в диаметре, с шероховатой поверхностью, возвышающихся над поверхностью кожи. Отмечалось выраженное шелушение серебристо-белого цвета, особенно в центральной части. При поскабливании папул псориатическая триада воспроизводилась в полном объеме: феномен стеаринового пятна, терминальной пленки и кровяной росы- положительные. Субъективно - умеренный зуд. Остальные кожные покровы, ногти, слизистые оболочки были свободны от высыпаний (Рисунок 44).



Рисунок 44 – Пациентка А., состояние при поступлении (туловище, верхние и нижние конечности)

До начала терапии пациентке была проведена биопсия кожи для гистологического и иммуногистохимического исследования, с целью уточнения связи манифестации кожного процесса с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (Рисунок 45).

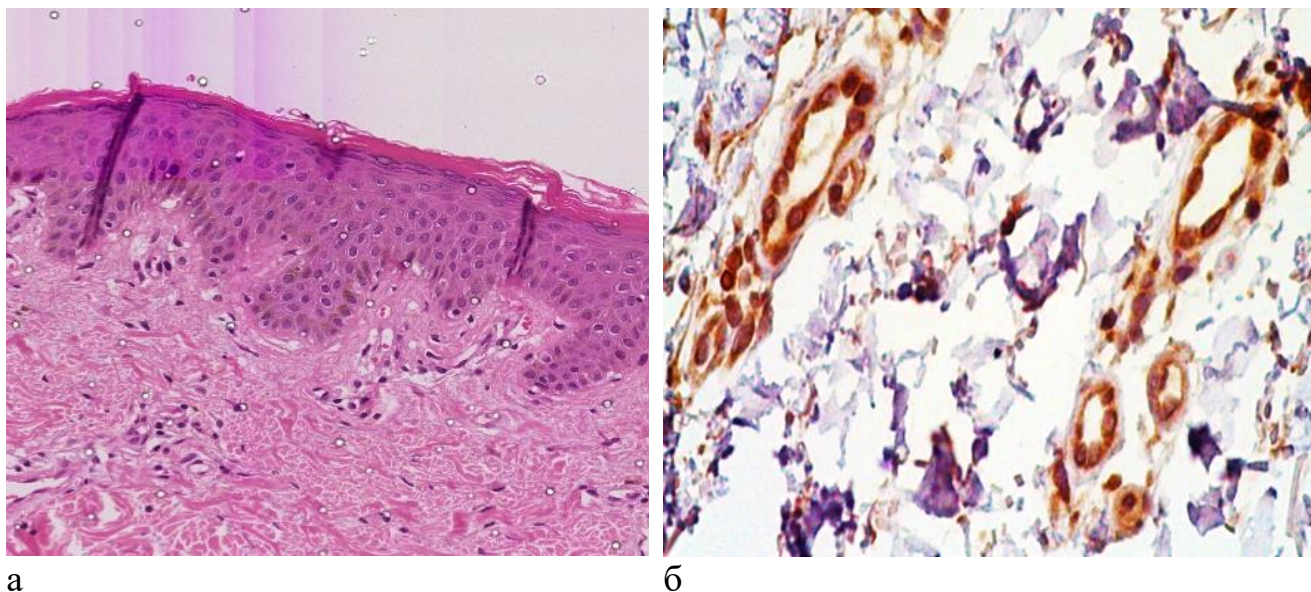


Рисунок 45 – Биопсия кожи пациентки А. до лечения: а- гистологическое исследование; б- ИГХИ с вирусными белками SARS-CoV-2

На Рисунке 45, а представлена гистологическая картина биоптатов кожи пациентки А. до лечения, при изучении которых отмечались гиперкератоз с паракератозом, микроабсцессы Мунро, акантоз, выраженные акантотитические тяжи, многочисленные очаги периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрации в дерме.

На Рисунке 45, б продемонстрированы результаты исследования с антителами к нуклеокапсиду и спайк-белку SARS-CoV-2. Выявлялась выраженная цитоплазматическая экспрессия гранулярного характера обоих маркеров в кератиноцитах, в клетках периваскулярно расположенного воспалительного инфильтрата, в эндотелии сосудов преимущественно ретикулярного слоя дермы, а также и в цитоплазме клеток групп потовых желёз.

Проведенное в клинике дообследование (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма) отклонений не обнаружило. Пациентке

было назначено лечение антигистаминными препаратами (лоратадин 10 мг утром, хлоропирамин 25 мг на ночь), наружная терапия топическими глюкокортикостероидами (бетаметазон+салициловая кислота мазь). Однако проводимая терапия не приносила желаемого клинического эффекта, в связи с чем было принято решение о назначении физиотерапевтического лечения в виде системной кислородно-озоновой терапии (ОФР в/в, через день, N 5-7, концентрация O₂/O₃ — 1-2 мг/л), заранее убедившись об отсутствии противопоказаний к данной процедуре. Уже через 7 дней на фоне комплексной терапии отмечалась положительная динамика в виде ослабления интенсивности окраски очагов на 35-40% и регресса шелушения высыпаний на 70-75%. Отсутствие новых высыпаний. Субъективные ощущения полностью купированы (Рисунок 46).



Рисунок 46 – Пациентка А., динамика кожного процесса на фоне лечения (туловище, верхние и нижние конечности)

Через 2 недели проведенной терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде регресса высыпаний на 75-80%, а также полного отсутствия шелушения и зуда (Рисунок 47).



Рисунок 47 – Пациентка А., состояние после курса лечения (туловище, верхние и нижние конечности)

По окончании лечения пациентки была выполнена повторная биопсия с целью оценки эффективности проведенной терапии (Рисунок 48).

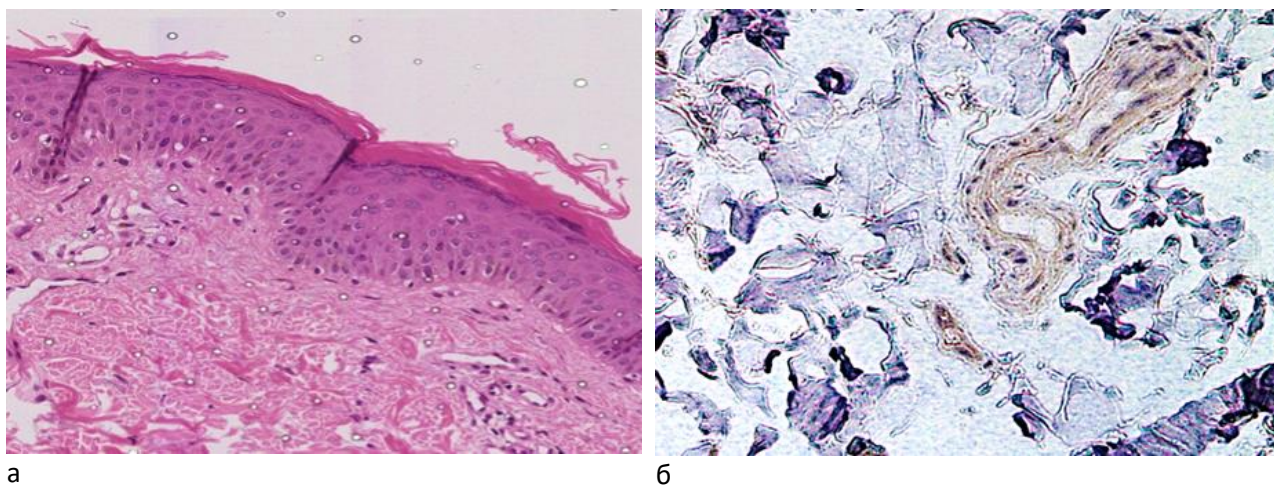


Рисунок 48 – Биопсия кожи пациентки А. после лечения: а- гистологическое исследование; б- ИГХИ с вирусными белками SARS-CoV-2

При изучении гистологической картины после лечения, представленной на Рисунке, выявляется менее выраженный гиперкератоз, сглаженные акантотитические тяжи, единичные очаги периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрации в дерме.

В результате ИГХИ с антителами к нуклеокапсиду и спайк-белку SARS-CoV-2 определялась не столь ярко проявляющаяся цитоплазматическая экспрессия гранулярного характера обоих маркеров.

Так, на примере пациентки А. показано, что для дерматозов, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией зачастую характерна нетипичная клиническая картина, что обуславливает ошибочные направительные диагнозы; кожный процесс отличается быстротой распространения высыпаний, а также устойчивостью к проводимой стандартной терапии. Обнаружение в коже у пациентки А. иммуногистохимическим методом нуклеокапсидного и спайкового белков подтверждает прямую роль перенесенной вирусной инфекции в манифестации данного дерматоза. Состояние кожных покровов пациентки после проведенной терапии лечения значительно улучшилось, кожный процесс почти полностью регрессировал. Проведенное повторное гистологическое исследование после лечения показало выраженное уменьшение воспалительных явлений в коже, что клинически отразилось в виде снижения интенсивности окраски и количества высыпаний; в свою очередь результаты повторного иммуногистохимического исследования подтвердили, что озонотерапия привела к снижению уровня спайковых и нуклеокапсидных белков в коже, однако полного их исчезновения не произошло, что может говорить о персистенция вируса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирius SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, который обладает высокой тропностью к альвеолярным эпителиальным клеткам, эндотелиальным клеткам сосудов и клеткам гладкой мускулатуры [9]. Основным путем передачи вируса является аэрогенный, в связи с чем первым органом-мишенью вируса становятся легкие. Однако вирус поражает все органы и ткани с высоким содержанием рецепторов АПФ 2, в связи с чем характеризуется системным поражением всего организма, включая жировую ткань и кожу.

У пациентов с коронавирусной инфекцией значительно выше уровень воспалительных цитокинов в плазме крови. При заражении COVID-19 нарушаются процессы свертывания крови с развитием гиперкоагуляционного синдрома [111].

Коронавирусная инфекция может протекать с различными кожными проявлениями, протекающими по типу обморожения, макулопапулезных, везикулёзных высыпаний, крапивницы, а также ливедоидных и некротических поражений. Частота кожных проявлений, связанных с COVID-19, только растет, однако особенности их возникновения и течения еще изучаются [66-69].

Механизмы поражения кожи еще недостаточно изучены, однако имеются предположения связи крапивницы и макулопапулезной сыпи с повышенным уровнем воспалительных цитокинов, изменения по типу обморожения могут быть связаны с тромбозом сосудов, неоангиогенезом, васкулитом. Петехиальные высыпания также являются следствием повреждения сосудов, воспаления стенок сосудов с развитием васкулита. Также роль в развитии петехиальной сыпи могут играть лекарственные препараты, назначаемые при COVID-19. Часто сопровождающий тяжелые формы коронавирусной инфекции «цитокиновый шторм» может быть причиной везикулезных высыпаний [67,69]. Связан данный процесс с повышенной активностью иммунной системы, которая начинает повреждать собственные ткани организма. Кроме всех вышеописанных причин, к

появлению сыпи, ассоциированной с COVID-19, может приводить и прямое повреждающее действие SARS-CoV-2.

В последние годы все больше научных данных о связи дерматозов с перенесенной коронавирусной инфекцией. SARS-CoV-2 характеризуется тяжелым течением, широкой вариабельностью симптоматики, тяжелыми повреждениями органов и тканей. В ходе многочисленных исследований установлено, что на фоне COVID-19 меняется клиническая картина и течение многих дерматозов. Зачастую высыпания на теле становятся одним из первых признаков заражения новой коронавирусной инфекцией [70].

Исследования показали, что SARS-CoV-2 на фоне хронических дерматозов вызывает ухудшение клиники дерматозов. Имеются исследования, изучавшие особенности течения атопического дерматита, болезни Девержи, псориаза, многоформной эритемы и других дерматозов на фоне перенесенной коронавирусной инфекции. Следует отметить, что COVID-19-ассоциированные дерматозы могут как обостряться, так и дебютировать. При этом клиническая картина дерматоза может быть весьма вариабельна, что зачастую приводит к поздней диагностике заболевания [10,14,16,27].

Основными патогномичными признаками кожных поражений, ассоциированных с COVID-19, является обнаружение структурных элементов вируса в биоптатах кожи. Так, чаще всего исследуются такие структурные элементы вируса, как спайковый и нуклеокапсидный белки, которые вызывают наиболее мощные иммунные ответы. Взаимодействие иммунной системы человеческого организма со спайковым белком приводит к синтезу аномального белка амилоида [128]. Этот белок приводит к формированию фибрилл, которые распределяются по сосудистым стенкам как кожи, так и всего организма. Фибриновый коагулят не поддается расщеплению плазмином, что, по мнению большинства ученых, является причиной гиперкоагуляции при COVID-19, нарушения процессов свертывания крови [122].

Согласно мнения многих ученых, с начала пандемии COVID-19 в лечении дерматозов, связанных с иммунными механизмами, возникли сложности.

Возникающие сложности заключаются в решении вопроса прекращения или изменения терапии основного заболевания, разработке новых методов терапии дерматозов, ассоциированных с коронавирусной инфекцией [93]. В ходе исследований установлено, что у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты по поводу дерматоза, при заражении коронавирусом, не наблюдалось ухудшения кожного процесса [86]. Кроме того, генно-инженерные биологические препараты обладают доказанной эффективностью в лечении хронических дерматозов, в частности, псориаза, пузырчатки, атопического дерматита.

Однако, имеются исследования, подтверждающие более тяжелое течение COVID-19 на фоне биологической терапии дерматозов. В связи с этим, лечение генно-инженерными биологическими препаратами на время заражения коронавирусной инфекцией целесообразно отменять. Проводилось наблюдение за пациентами, получавшими биологическую терапию по поводу хронического дерматоза. Авторы установили, что прекращение иммуносупрессивной терапии при заражении COVID-19 приводит к временному усилению кожного процесса после отмены биологической терапии. После исчезновения признаков коронавирусной инфекции и стабилизации состояния, биологическая терапия возобновляется, что способствует снижению клиники дерматоза вплоть до полной ремиссии [76].

В ходе исследований установлена роль биологических препаратов – ингибиторов IL-13, применение которых во время заражения коронавирусной инфекцией способствует более легкому течению данной инфекции. Такие же результаты получены в отношении ингибиторов IL-17, что их назначение пациентам с COVID-19 способствует легкому течению инфекции. С учетом результатов многочисленных исследований, доказавших роль препаратов данных классов в течении коронавирусной инфекции, а также иммунологических заболеваний, сделаны выводы, что эти группы препаратов могут применяться в острой фазе COVID-19 не только с целью облегчения симптомов коронавирусной инфекции, но и для облегчения течения сопутствующего дерматоза [70].

В последнее время в лечении хронических дерматозов все чаще применяется физиотерапевтические методы лечения. Разновидностью физиотерапевтических методов лечения является озонотерапия, которая хорошо зарекомендовала себя как эффективная и безопасная методика терапии иммуносупрессивных заболеваний. Терапевтический эффект озонотерапии заключается в дезинфицирующем действии озона на ткани организма. Кроме этого, озон обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, антибактериальным, противовирусным, противогрибковым, обезболивающим действием, которые связаны с влиянием на интенсивность кровотока, эффективным обеспечением тканей кислородом [104].

Озонотерапия представляет собой методику, основанную на введении в организм кислородно-озоновой смеси. Кроме положительного влияния на течение дерматозов, есть исследования, подтверждающие терапевтическую эффективность методики при лечении коронавирусной инфекции. Положительный эффект озонотерапии при COVID-19-ассоциированных дерматозах может быть связан со способностью озона стимулировать регенераторные свойства тканей, что приводит к заживлению повреждений. Иммуномодулирующее действие способствует снижению воспаления, а антибактериальное действие проявляется в подавлении патогенной флоры, которой часто сопровождаются не только хронические дерматозы, но и коронавирусная инфекция [108].

Таким образом, коронавирусная инфекция часто протекает с обострением или манифестацией дерматозов. Кроме того, кожная сыпь может быть одним из признаков коронавирусной инфекции. Кожный процесс, ассоциированный с коронавирусной инфекцией, обладает широкой вариабельностью клинической симптоматики, в связи с чем диагностика часто затруднена. Лечение хронических дерматозов, ассоциированных с COVID-19, является сложной задачей, требующей учета многих факторов и особенностей течения заболеваний.

На основании вышеизложенного, целью исследования явилось определение влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов.

В соответствии с целью исследования первой задачей исследования являлось изучение особенностей клинико-морфологической картины хронических дерматозов у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в течение 12 недель с момента заражения COVID-19 до появления клинической симптоматики кожного процесса. С этой целью проведено ретроспективное исследование медицинской документации 40 пациентов с хроническими дерматозами, а также дерматозами, манифестировавшими после перенесенной коронавирусной инфекции. Среди них 27 (67,5%) женщин и 13 (32,5%) мужчин, преобладание женщин над мужчинами статистически не значимое ($r=0,16$; $p>0,05$). Средний возраст пациентов $41,2\pm 4,7$ лет.

У 12 (30,0%) отмечалась манифестация дерматоза после перенесенной коронавирусной инфекции, у 28 (70,0%) отмечалось обострение имеющего хронического дерматоза.

Исследование показало, что 33 (82,5%) пациента имели легкое течение коронавирусной инфекции. Среднетяжелое течение инфекции отмечалось у 5 (12,5%) пациентов, тяжелое течение было у 2 пациентов.

Дерматозы чаще всего прогрессировали в течение первой недели с момента заражения коронавирусной инфекцией и через 2 недели с момента первых симптомов COVID-19.

Как показало исследование, озонотерапия проводится только в редких случаях. В данной когорте пациентов она была проведена только в 7,5% случаев (3 пациента) с регрессом высыпаний 75-85% в течение двух недель терапии.

Таким образом, в ходе ретроспективного исследования установлено, что среди мужчин и женщин с одинаковой частотой встречаются кожные проявления после перенесенной коронавирусной инфекции. Также не выявлено возрастных корреляций с особенностями течения коронавирусной инфекции и дерматозов на фоне них. Больные всех возрастов одинаково подвержены манифестации и обострениям дерматозов на фоне COVID-19. Чаще регистрируются обострения, нежели манифестации.

Следующей задачей нашего исследования являлась оценка корреляционных связей между тяжестью течения хронических дерматозов и коронавирусной инфекцией. С этой целью нами проведено ретроспективное исследование с участием 92 пациентов с дерматозами, манифестировавшими или обострившимися в течение 0-12 недель после заражения SARS-CoV-2. Средний возраст участников исследования $49,1 \pm 8,2$ лет (от 18 до 75 лет). Среди них 55 (59,8%) женщин и 37 (40,2%) мужчин, статистически не значимое преобладание женщин над мужчинами ($r=0,13$, $p > 0,05$). Большинство участников исследования относится к возрастной категории 40 лет и старше.

Манифестация дерматоза отмечалась у 49 (53,3%) участников исследования, обострение хронического дерматоза у 43 (46,7%) участников исследования. Среди дерматозов чаще встречались такие заболевания, как псориаз 44 (47,8%) пациентов. Атопический дерматит встречался у 6 (6,5%) пациентов, васкулит у 6 (6,5%), розацеа у 5 (5,4%). Другие дерматозы встречались в единичных случаях.

Установлено, что коронавирусная инфекция у участников исследования протекала с разной степенью тяжести. Так, в легкой форме инфекция протекала у 78 (84,8%) участников исследования. Среднетяжелое течение коронавирусной инфекции было установлено у 8 (8,7%) участников исследования, тяжелое течение у 6 (6,5%) участников исследования.

Участники исследования имели различную длительность дерматоза, которая варьировала в диапазоне от 0 до 50 лет, среднее значение длительности заболевания составило $8,7 \pm 6,3$ лет. Исследование показало, что у преобладающего большинства участников исследования заболевание длится меньше года: длительность дерматоза менее года отмечена у 45 (48,9%) пациентов.

Исследование корреляционных связей тяжести течения SARS-CoV-2 и возраста пациентов показало, что связи тяжести течения коронавирусной инфекции с возрастом пациента не прослеживается ($r=0,21$; $p=0,063$). В ходе исследования корреляционных связей тяжести течения коронавирусной инфекции и дерматозов установлено, что нет корреляции между тяжестью течения SARS-CoV-2 и тяжестью течения дерматозов ($r=0,19$; $p=0,084$). Корреляционная связь не

прослеживалась между длительностью заболевания и временем обострения дерматоза после коронавирусной инфекции, временем регресса высыпаний.

Следующей задачей нашего исследования являлось определение наличия белка нуклеокапсида и спайк-белка SARS-CoV-2 в биоптатах кожи пациентов с хроническими дерматозами, перенесшими COVID-19 менее 12 недель назад с момента заражения, с помощью иммуногистохимического метода. С этой целью нами проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи у 39 (42,4%) участников исследования.

В рамках морфологического анализа мы оценивали наличие, локализацию и особенности распределения воспалительного инфильтрата, а также состояние сосудов дермы. В целом, морфологические изменения носили неспецифический характер. При морфологическом исследовании нами были выявлены признаки хронического воспаления – фокусы лимфогистиоцитарной инфильтрации различной степени выраженности в обоих слоях дермы. Среди клеток воспаления доминировали лимфоциты, также в инфильтрате присутствовали немногочисленные макрофаги.

Следует отметить особенности распределения воспалительного инфильтрата: он во всех образцах был более выражен в ретикулярном слое дермы, локализовался преимущественно периваскулярно, а также вблизи волосяных фолликулов, групп сальных и потовых желёз.

Признаки деструктивного (некротического) васкулита, а также тромбоваскулита не были выявлены ни в одном из биоптатов. Однако, обнаружены явления «набухания» эндотелиальных клеток преимущественно в венулах, а у одного пациента с манифестацией каплевидного псориаза – пролиферативные изменения в сосудах микроциркуляторного русла (артериола с явлениями пролиферативного васкулита) с облитерацией просвета.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи с антителами к белку нуклеокапсида и спайк-белку SARS-CoV-2 во всех 39 образцах была обнаружена умеренная и выраженная цитоплазматическая экспрессия обоих маркеров. Компоненты вируса локализовались в эндотелии сосудов

преимущественно ретикулярного слоя дермы, в клетках воспалительного инфильтрата, расположенного периваскулярно, в клетках рогового слоя эпидермиса (кератиноцитах), а также и в цитоплазме клеток групп потовых, сальных желез, вокруг волосяных фолликулов.

Таким образом, результаты ИГХИ подтверждают наличие фоновой инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с манифестацией псориаза; кроме того, они указывают на возможность персистенции вируса в клетках эпидермиса, дермы и придатков кожи.

Следующей задачей нашего исследования была оценка эффективности проведения озонотерапии в лечении впервые возникших или обострившихся дерматозов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. С этой целью участники исследования были разделены на две группы. В первую группу были включены 22 пациента с дерматозами, получавшие стандартное лечение согласно Клиническим рекомендациям по показаниям, а также дополнительно озонотерапию. Во вторую группу вошли остальные 70 пациентов, получавшие только стандартную терапию согласно Клиническим рекомендациям по показаниям.

Распределение пациентов по типу проявления кожного процесса статистически не отличается от равномерного. Нами проведена оценка связи лечения озоном с другими категориальными характеристиками пациентов. Исследование показало, что лечение озоном не зависит от пола, тяжести коронавирусной инфекции, типа проявления кожного процесса и диагноза, то есть может быть проведено в любом возрасте, при любой тяжести течения дерматоза и коронавирусной инфекции.

С целью оценки эффективности озонотерапии и регресса высыпаний на фоне лечения составлена была одномерная линейная модель, что позволило установить наличие статистически значимой связи между лечением озоном и регрессом высыпаний. Средние значения регресса высыпаний в группах с наличием / отсутствием лечения озоном статистически значимо различались на уровне значимости $p=0,005$. Показано, что регресс высыпаний зависит также от диагноза

на уровне значимости $p=0,05$: регресс при склеродермии ниже, чем общее среднее значение и ниже, чем при псориазе и пузырчатке. Регресс при псориазе и пузырчатке выше, чем общее среднее значение.

Исследование показало, что на фоне лечения с применением озонотерапии у пациентов с дерматозами достигнута клиническая ремиссия с регрессом 55-80% высыпаний в течение двух недель. За время исследования ни у кого из участников не было отмечено побочных эффектов терапии, требующих отмены или коррекции лечения. Все рекомендации по лечению пациентами соблюдались, не было зафиксировано обострения других соматических заболеваний, требующих отмены терапии и исключения из исследования.

На примере клинических случаев пациентов с болезнью Девержи и псориазом, чьи дерматозы манифестировали после перенесенной коронавирусной инфекции, были подробно описаны клинические и патоморфологические особенности SARS-CoV-2-ассоциированных кожных изменений. Обращало на себя внимание то, что обе пациентки поступили в стационар с ошибочными направительными диагнозами ввиду нетипичности клинической картины высыпаний. Еще одним отличительным признаком стало то, что у обеих пациенток кожный процесс протекал торпидно и был резистентен к стандартным методам терапии. Проведенные гистологические и иммуногистохимические исследования биоптатов кожи подтвердили наличие нуклеокапсидного и спайкового белков во всех исследованных образцах. Применение озонотерапии уменьшило концентрацию вирусных белков, однако не устранило их полностью, что свидетельствует о продолжающейся персистенции вируса.

Таким образом, нами установлено, что коронавирусная инфекция проявляет системное действие на органы и ткани человеческого организма. В результаты научных трудов многих авторов показана роль SARS-CoV-2 в прогрессировании системных заболеваний человеческого организма, в частности, дерматозов. При этом, не было выявлено корреляционной связи тяжести течения коронавирусной инфекции и кожных проявлений. Также не отмечалось связи между возрастом и развитием COVID-19-ассоциированных дерматозов. Установлено, что на фоне

коронавирусной инфекции чаще всего прогрессирует или дебютирует псориаз. Остальные заболевания прогрессировали в меньшей степени.

Установлена высокая диагностическая значимость обнаружения при иммуногистохимическом исследовании спайкового и нуклеокапсидного белков, которые были обнаружены во всех исследованных образцах биоптатов кожи пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированными дерматозами.

Выбор методов лечения зависит от стадии болезни, частоты обострений, длительности ремиссий, тяжести течения сопутствующих заболеваний и других показателей. Озонотерапия является эффективной и безопасной методикой лечения, которая имеет минимальные противопоказания и обладает хорошей переносимостью у пациентов любой возрастной категории. В проведенном исследовании с участием 92 пациентов, 22 из которых получали терапию озоном, была показана высокая терапевтическая эффективность методики с регрессом 55-80% высыпаний в течение двух недель на фоне лечения. Озонотерапия переносилась пациентами без побочных эффектов и нежелательных реакций во время исследования, которые бы требовали отмены терапии или коррекции лечения. Учитывая высокую частоту встречаемости SARS-CoV-2-ассоциированных дерматозов среди пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, необходимо уделять более пристальное внимание пациентам групп риска для своевременной диагностики и адекватного лечения таких больных.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование установило, что среди пациентов с различными дерматологическими заболеваниями на фоне перенесённой коронавирусной инфекции, манифестация дерматоза отмечалась у 49 (53,3%) случаев, обострение хронического дерматоза у 43 (46,7%) случаев, среди которых чаще всего регистрировался псориаз (47,8% случаев) ($p=0,005$), атопический дерматит и ангиит по 6,5%, розацеа в 5,4% случаев.

Дебютировавшие или обострившиеся хронические дерматозы на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекцией отличаются отсутствием классических клинических признаков, торпидностью течения и резистентностью к проводимой терапии.

2. Со времени заражения COVID-19 до развития клинической симптоматики кожных проявлений проходит от 0 до 12 недель. Чаще всего на фоне перенесенной коронавирусной инфекции обостряются дерматозы, длительность которых составляет менее года, 48,9%. Исследование показало, что корреляционной связи между периодом, прошедшим с момента заражения коронавирусной инфекцией и развитием обострения или манифестации дерматоза не прослеживается ($r=0,31$, $p>0,05$). Также не было выявлено связи тяжести течения коронавирусной инфекции с возрастом пациента ($r=0,21$; $p=0,063$). В ходе исследования корреляционных связей тяжести течения коронавирусной инфекции и дерматозов установлено, что нет корреляции между тяжестью течения SARS-CoV-2 и тяжестью течения дерматозов ($r=0,19$; $p=0,084$).

3. Гистологическое исследование установило, что среди клеток воспаления доминируют лимфоциты, также в инфильтрате присутствуют немногочисленные макрофаги. Во всех образцах кожи инфильтрат более выражен в ретикулярном слое дермы, преимущественно периваскулярно, около волосяных фолликулов, сальных и потовых желез. Признаки деструктивного (некротического) васкулита не обнаружены ни в одном из образцов. Иммуногистохимическое

исследование биоптатов кожи показало, что у пациентов с обострением или манифестацией кожного процесса после коронавирусной инфекции, в биоптатах кожи обнаруживаются нуклеокапсидный (N) и спайковый (S) белки SARS-CoV-2.

4. Озонотерапия приводит к снижению концентрации вирусных белков в биоптатах кожи после лечения. Включение озонотерапии в схемы лечения пациентов с различными дерматозами приводит к регрессу до 80% высыпаний, значительно улучшая состояние пациентов. Средние значения регресса высыпаний в группах с наличием / отсутствием лечения озоном статистически значимо различаются на уровне значимости $p=0,005$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с системным действием COVID-19 на организм, поражение кожных покровов при коронавирусной инфекции регистрируется часто. В большинстве случаев коронавирусная инфекция протекает в легкой форме (82,5%), однако, установлено, что степень поражения кожных покровов не коррелирует со степенью тяжести COVID-19. Своевременная диагностика кожных проявлений с применением современных методов исследования может быть полезна для предупреждения тяжелых осложнений коронавирусной инфекции.

2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов кожных покровов позволяет дифференцировать поражения кожных покровов, непосредственно связанные с COVID-19. Выявление нуклеокапсидного и спайкового белков является диагностическим маркером перенесенной коронавирусной инфекции.

3. Применение в комплексной терапии COVID-19-ассоциированных дерматозов озонотерапии позволяет в более короткие сроки добиться регресса высыпания и улучшить состояние пациента. Рекомендована системная кислородно-озоновая терапия, состоящая из 5 процедур, проводимых 3 раза в неделю.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ2- ангиотензинпревращающий фермент 2

ГИБТ- генно-инженерная биологическая терапия

ИЛ- интерлейкин

ИНФ- интерферон

КТ- компьютерная томография

ОДН- острая дыхательная недостаточность

ОРДС- острый респираторный дистресс-синдром

ПЦР- полимеразная цепная реакция

РНК- рибонуклеиновая кислота

СВР- системная воспалительная реакция

ТЭЛА- тромбоэмболия легочной артерии

MBD- мембраносвязанный домен

PAF- фактор активации тромбоцитов

RBD- рецептор-связывающий домен

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакушина, Е. В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-CoV-2 / Е. В. Абакушина ; – Гены и Клетки. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 14-21.
2. Адаскевич, В. П. Кожные проявления у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и особенности работы дерматовенеролога в период пандемии / В. П. Адаскевич ; – Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – № 7. – С. 9-13.
3. Амшинская, Д.Р. Диагностическая значимость микроРНК при Т-клеточной лимфоме кожи и совершенствование методов лечения : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Амшинская Джесика Рафаэлевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2024. – 118 с.
4. Анисова, О. А. Влияние озонотерапии на показатели системы крови в процессе реабилитации / О. А. Анисова, А. Л. Харлан // Ученые записки Брянского государственного университета. – 2019. – № 3(15). – С. 24-27.
5. Бруякин, С. Д. Структурные белки коронавируса SARS-CoV-2: роль, иммуногенность, суперантигенные свойства и возможности использования для терапевтических целей / С. Д. Бруякин, Д. А. Макаревич // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 2(78). – С. 18-27.
6. Возможности применения системной озонотерапии у пациентов с COVID-19 инфекцией / Т. А. Федорова, Э. М. Бакуридзе, А. В. Пырегов [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2021. – Т. 8. – № 2. – С. 8-24.
7. Герейханова, Л.Г. Разработка комбинированной терапии витилиго с применением кислородно-озоновой смеси : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Герейханова Людмила Гаджиевна ; ФГАОУ ВО Первый

МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2018. – 127 с.

8. Демяшкин Г.А. Сперматогенез: внутригонадные механизмы регуляции, их нарушения в модели локального β -облучения семенников, реабилитация экзогенными факторами роста тромбоцитов : специальность 1.5.22 «Клеточная биология» ; 3.3.2 «Патологическая анатомия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Демяшкин Григорий Александрович ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2018. – 266 с.

9. Диагностика вируса, вызывающего COVID-19, методом ПЦР в реальном времени / Е. В. Гончарова, А. Е. Донников, В. В. Кадочникова [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – Т. 13. – № 1. – С. 52-63.

10. Дифференциальный диагноз язвенных поражений кожи у пациентки с гангренозной пиодермией в ассоциации с язвенным колитом и множественной эндокринной неоплазией / Н. П. Теплюк, О. В. Грабовская, Д. М. Мартыненко [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2025. – Т. 28. – № 1. – С. 41–52.

11. Дуванова, О. В. Структурные белки SARS-CoV-2 / О. В. Дуванова, О. С. Чемисова, А. К. Носков // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13. – № 4. – С. 45-52.

12. Зарубин, Е.А. Межклеточные взаимодействия в развитии поражений легких при COVID-19 : специальность 3.3.2 «Патологическая анатомия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зарубин Егор Алексеевич ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). - Москва, 2024.- 112 с.

13. Киселева, И. В. От коронавирусов к коронавирусам / И. В. Киселева, Т. Д. Мусаева // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13. – № 5. – С. 822-840.

14. Клинико-морфологические и патогенетические особенности кожных проявлений при инфекции SARS-CoV-2 / Л. О. Севергина, О. Ю. Олисова, Д. М.

Мартыненко [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 4. – С. 389–398.

15. Клиническая характеристика дерматологических проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 / Н. Н. Потекаев, О. В. Жукова, Д. Н. Проценко [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 271–286.

16. Клиническое и морфологическое влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение псориаза / О. Ю. Олисова, Л. О. Севергина, Д. М. Мартыненко [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. – 2025. – № 2. – С. 25-31.

17. Ключевые признаки инфекционной патологии, протекающей с поражением респираторного тракта (формулирование клинического диагноза) / М. Г. Кулагина, А. Л. Верткин, О. В. Зайратьянц, А. В. Носова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 1(36). – С. 79-88.

18. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) / А. С. Дворников, А. А. Силин, Т. А. Гайдина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – № 6 (56). – С. 422-429.

19. Кожные проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 / А. А. Хрянин, В. Г. Стуров, А. П. Надеев, В. К. Бочарова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – № 3. – С. 53-62.

20. Кожные проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией: клинические наблюдения / О. Ю. Олисова, Е. С. Снарская, Н. П. Теплюк [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23. № 2. – 96-108.

21. Кожные проявления у пациентов с COVID-19 в практике скорой и неотложной медицинской помощи / Н. Ф. Плавунов, В. А. Кадышев, А. М. Сидоров [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – № 3(53). – С. 223-229.

22. Кубанов, А. А. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани - вариантом ангиогенного отека легкого / А. А. Кубанов, Д. Г.

Дерябин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75. – № 2. – С. 115-117.

23. Кузьмичева, Н. Е. Помощь озона в борьбе с коронавирусом SARS-CoV-2 (обзор литературы) / Н. Е. Кузьмичева, Л. Д. Сковычева // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2021. – № 1(87). – С. 83-86.

24. Кусраева, Д.Т. Оптимизация методов комбинированной терапии гангренозной пиодермии на основании разработки диагностического алгоритма обследования больного : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кусраева Диана Теймуразовна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2024. – 175 с.

25. Лабораторные маркеры и рентгенологические проявления новой коронавирусной инфекции и их корреляция с тяжестью течения заболевания: ретроспективное исследование / И. А. Тучин, С. О. Мазуренко, Н. Т. Мирзоев [и др.] // Морская медицина. – 2023. – Т. 9. – № 1. – С. 39-45.

26. Любченко, А.В. Хирургическая коррекция средней зоны лица у пациентов с врожденными, генетическими и эндокринологическими заболеваниями : специальность 3.1.16 «Пластическая хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Любченко Анастасия Викторовна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2024. – 152 с.

27. Манифестация болезни Девержи после перенесённого COVID-19 / О. Ю. Олисова, Н. П. Теплюк, Д. М. Мартыненко [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 1. – С. 91-102.

28. Олисова О. Ю. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): взгляд дерматолога / О. Ю. Олисова, Е. М. Анпилогова // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75. – №. 4. – С. 292-299.

29. Особенности клинического течения и поражения кожи, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией у детей / И. А. Плотникова, В. Л. Зеленцова, И.

- Г. Лаврик [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 1(68). – С. 27-33.
30. Отсроченные психические, неврологические и соматические расстройства, ассоциированные с COVID-19 / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Н. А. Тотолян [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2023. – Т. 15. – № 4. – С. 53-62.
31. Оценка эффективности влияния омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на соматический и когнитивный статус здоровых детей / Н. А. Геппе, Л. Г. Хачатрян, Н. Г. Колосова [и др.] // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 7-17.
32. Попова, Н.В. Комплексное лечение пациентов со скелетными формами сагиттальных аномалий окклюзии зубных рядов (клинико-рентгенологическое исследование) : специальность 3.1.7 «Стоматология (медицинские науки)» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Попова Наталья Владимировна ; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Москва, 2022. - 371 с.
33. Поражения кожи, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / И. В. Кошелева, О. А. Биткина, Л. И. Шадыжева [и др.] // Фарматека. – 2020. – Т. 27. – № 8. – С. 8-17.
34. Роль озонотерапии в лечении хронических дерматозов, ассоциированных с COVID-19 инфекцией / О. Ю. Олисова, Л. О. Севергина, Д. М. Мартыненко [и др.]. // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21. – № 30. – С. 20-28.
35. Румянцев, А. Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания / А. Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7. – № 3. – С. 47-53.
36. Сенчукова, С. Р. Кожные проявления COVID-19 в практике дерматолога / С. Р. Сенчукова, Ю. М. Криницына, Д. А. Микаилова // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – Т. 12. – № 1(63). – С. 72-80.

37. Стародубов, В. И. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении / В. И. Стародубов, Ф. Н. Кадыров, О. В. Обухова // Менеджер здравоохранения. – 2020. – № 4. – С. 58-71.
38. Сущеня, Е.А. Озонотерапия при заболеваниях нервной системы. /Е.А. Сущеня, – Минск : БелМАПО, 2020. – 27 с.: ил.; ISBN 978-985-584-455-7. – Текст : непосредственный.
39. Тавитова, А.Р. Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тавитова Алана Руслановна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023. – 119 с.
40. Теплякова К.С. Клинико-патогенетическое значение морфофункциональных особенностей нейтрофилов при дифференциальной диагностике хронической спонтанной крапивницы и уртикарного васкулита : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» ; 3.2.7 «Иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Теплякова Ксения Сергеевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2024. – 134 с.
41. Филимонкова, Н. Н. Дерматологические аспекты новой коронавирусной инфекции / Н. Н. Филимонкова, В. В. Байтяков, А. Р. Темирбулатова // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. – С. 186.
42. Хаммад, Е. В. Применение озонотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Е. В. Хаммад, И. Г. Никитин, К. В. Федорова // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 5(99). – С. 94-100.
43. Харченко, Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е. П. Харченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 13-30.
44. Эксфолиативный дерматит как осложнение лекарственной токсидермии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19 / Е. В. Файзуллина, И.

М. Хисматулина, Р. М. Абдрахманов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102. – № 4. – С. 551-556.

45. Хворостенко, Е.А. Ортодонтическое лечение пациентов с аномалиями зубных рядов с применением несъемных аппаратов и ортодонтических минивинтов : специальность 3.1.7 «Стоматология (медицинские науки)» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Хворостенко Екатерина Александровна ; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Москва, 2023. - 209 с.

46. A pilot randomized controlled trial of major ozone autohemotherapy for patients with post-acute sequelae of COVID-19 / Ya. He, Xu. Liu, Sh. Zha [et al.] // International Immunopharmacology. – 2024. – Vol. 139. – P. 112673.

47. Agustin, Ja. 1235: comparison of ICU sedation practices pre-COVID and during COVID in non-COVID patients / Ja. Agustin // Critical Care Medicine. – 2024. – Vol. 52. – № 1. – P. S589.

48. Asakura, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / H. Asakura, H. Ogawa // International Journal of Hematology. – 2021. – Vol. 113. – № 1. – P. 45-57.

49. Borczuk, A. C. The pathogenesis of coronavirus-19 disease / A. C. Borczuk, R. K. Yantiss // Journal of Biomedical Science. – 2022. – Vol. 29. – № 1. – P. 1-15.

50. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France / A. De Masson, J. D. Bouaziz, L. Sulimovic [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2020. – Vol. 83. – № 2. – P. 667-670.

51. Chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic: a serological study on a case series / L. Rizzoli, L. Collini, M. Magnano [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2020. – Vol. 183. – № 4. – P. 782-784.

52. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases / C. Galvan Casas, A. Catala, G. Carretero Hernandez [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2020. – Vol. – 183. – № 1. – С. 71-77.
53. Clinical manifestation of corona in skin / Ye. Aydın Qızı Abbasova, G. Salam Qızı Məmmədova, İ. Arif Qızı Məmmədxanova [et al.] // Scientific Work. – 2021. – Vol. 67/ – № 6. – P. 30-33.
54. Clinical effectiveness of medical ozone therapy in COVID-19: the evidence and gaps map / A. Anzolin, M. E. Serra, J. Baeza-Noci [et al.] // Medical Gas Research. – 2023. – Vol. 13. – № 4. – P. 172.
55. Clinicopathologic correlations of COVID-19–related cutaneous manifestations with special emphasis on histopathologic patterns / F. Rongioletti, C. Ferreli, P. Sena [et al.] // Clinics in Dermatology. – 2021. – Vol. 39. – № 1. – P. 149-162.
56. Comment on ‘Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective’ by Recalcati S / M. Hedou, F. Carsuzaa, E. Chary [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2020. – Vol. 34. – № 7.
57. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases / C. Magro, J. Ju. Mulvey, D. Berlin [et al.] // Translational Research. – 2020. – Vol. 220. – P. 1-13.
58. COVID-19 and the use of immunomodulatory and biologic agents for severe cutaneous disease: An Australian/New Zealand consensus statement / Ch. Wang, M. Rademaker, Ch. Baker, P. Foley // Australasian Journal of Dermatology. – 2020. – Vol. 61. – № 3. – P. 210-216.
59. COVID-19: breaking down a global health crisis / S. I. Mallah, O. K. Ghorab, S. Al-Salmi [et al.] // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2021. – Vol. 20. – № 1.
60. COVID-19: pathogenesis, advances in treatment and vaccine development and environmental impact-an updated review / Y. A. Attia, A. D. Al-Qurashi, K. A. Asiry [et al.] // Environmental Science and Pollution Research. – 2021. – Vol. 28. – № 18. – P. 22241-22264.

61. COVID-19 Vaccines and the Skin: The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide / Q. Sun, R. Fathy, D. E. McMahon, E. E. Freeman // *Dermatologic Clinics*. – 2021. – Vol. 39. – № 4. – P. 653-673.
62. CRP, SAA, LDH, and DD predict poor prognosis of coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis from 7739 patients / L. Wang, Lu. M. Yang, Sh. F. Pei [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2021. – Vol. 81. – № 8. – P. 679-686.
63. Cutaneous adverse reactions following COVID-19 vaccinations: A systematic review and meta-analysis / M. Shafie'ei, M. Jamali, Z. Akbari [et al.] // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2022. – Vol. 21. – № 9. – P. 3636-3650.
64. Cutaneous adverse reactions to covid-19 vaccines: Insights from an immunodermatological perspective / D. Niebel, N. Novak, J. Wilhelmi [et al.] // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9. – № 9.
65. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution / A. Estébanez, L. Pérez-Santiago, E. Silva [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34. – № 6.
66. Cutaneous manifestation of COVID-19 reporting from Middle-Eastern countries: A point of view! / A. Abdelmaksoud, H. Shakshouk, M. Goldust [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 59. – № 12. – P. 1547-1548.
67. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update / P. Gisondi, C. Bordin, G. Girolomoni [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34. – № 11. – P. 2499-2504.
68. Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection / T. Huynh, X. Sanchez-Flores, Ju. Yau, J. T. Huang // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2022. – Vol. 23. – № 3. – P. 277-286.
69. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy / V. De Giorgi, S. Recalcati, Z. Jia [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – Vol. 83. – № 2. – P. 674-675.

70. Daneshgaran, G. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review / G. Daneshgaran, D. P. Dubin, D. J. Gould // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2020. – Vol. 21. – № 5. – P. 627-639.
71. Demopoulos, C. COVID-19, microthromboses, inflammation, and platelet activating factor / C. Demopoulos, S. Antonopoulou, T. C. Theoharides // *BioFactors* (Oxford, England). – 2020. – Vol. 46. – № 6. – P. 927-933.
72. Di Lernia, V. Covid-19 infection in psoriasis patients treated with cyclosporin / V. Di Lernia, M. Goldust, C. Feliciani // *Dermatologic Therapy*. – 2020. – Vol. 33. – № 4.
73. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection* / A. Visconti, V. Bataille, N. Rossi [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 184. – № 5. – P. 880-887.
74. Digitate Papulosquamous Eruption Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection / A. Sanchez, P. Sohler, S. Benghanem [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2020. – Vol. 156. – № 7. – P. 819.
75. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors / U. Radzikowska, M. Ding, G. Tan [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 11. – P. 2829-2845.
76. Ebrahimi, R. Coagulation and Inflammation in COVID-19: Reciprocal Relationship between Inflammatory and Coagulation Markers / R. Ebrahimi, F. Nasri, T. Kalantari // *Annals of Hematology*. – 2024.
77. Effects of wearing masks during COVID-19 pandemic on the composition and diversity of skin bacteria and fungi in medical workers / J. Zhang, P. Jiang, Ya. Zhang [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2023. – Vol. 14.
78. Effectiveness of ozone therapy in addition to conventional treatment on mortality in patients with COVID-19 / Ş. Çolak, B. Genç Yavuz, M. Yavuz [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 75. – № 8.
79. Efficacy of ozone adjuvant therapy in COVID-19 patients: A meta-analysis study / M. Jafari-Oori, A. Vahedian-Azimi, K. Ghorbanzadeh [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9.

80. Eleven faces of coronavirus disease 2019 / X. Dong, J. J. Zhang, Y. D. Gao [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 7. – P. 1699-1709.
81. Epidemiology and clinical evolution of non-multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) dermatological lesions in pediatric patients affected by SARS-CoV-2 infection: A systematic review of the literature / A. Dondi, G. Sperti, D. Gori [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 181. – № 10. – P. 3577-3593.
82. Etiopathogenesis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in children: A 9-year experience in a tertiary care paediatric hospital setting / G. Liccioli, F. Mori, P. Parronchi [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2020. – Vol. 50. – № 1. – C. 61-73.
83. Extra-respiratory manifestations of COVID-19 / C. C. Lai, W. C. Ko, P. I. Lee [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2020. – Vol. 56. – № 2. – P. 106024.
84. Extrapulmonary manifestations and complications of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: a systematic review / J. Cho, J. Lee, Ch. H. Sia [et al.] // *Singapore Medical Journal*. – 2023. – Vol. 64. – № 6. – P. 349.
85. Iba, T. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 / T. Iba, J. M. Connors, J. H. Levy // *Inflammation Research*. – 2020. – Vol. 69. – № 12. – P. 1181-1189.
86. Infection risk of dermatologic therapeutics during the COVID-19 pandemic: an evidence-based recalibration / F. M. Ghazawi, M. Lim, Ja. P. Dutz, M. G. Kirchhof // *International Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 59. – № 9. – P. 1043-1056.
87. Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19 / S. Chirumbolo, L. Valdenassi, V. Simonetti [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2021. – Vol. 96. – P. 107777.
88. Gianotti, R. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy / R. Gianotti, P. Zerbi, R. P. Dodiuk-Gad // *Journal of Dermatological Science*. – 2020. – Vol. 98. – № 2. – P. 141-143.
89. Global incidence pattern and factors associated with common cutaneous reactions related to COVID-19 vaccination of 2.55 million participants in real-world settings: A

systematic review and meta-analysis / Ya. Guo, X. Sh. Cao, H. T. Yang [et al.] // *Journal of Global Health*. – 2023. – Vol. 13. – P. 06008.

90. Global prevalence and clinical manifestations of cutaneous adverse reactions following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis / C. Washrawirul, J. Triwatcharikorn, P. Rerknimitr [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2022.

91. High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2 / X. Xue, Z. Mi, Z. Wang [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2021. – Vol. 141. – № 1. – P. 206-209.e1.

92. Honma, M. Psoriasis: Recent progress in molecular-targeted therapies / M. Honma, K. Hayashi // *Journal of Dermatology*. – 2021.

93. Kalner, S. Periorbital erythema as a presenting sign of COVID-19 / S. Kalner, I. J. Vergilis // *JAAD Case Reports*. – 2020. – Vol. 6. – № 10. – P. 996-998.

94. Low Ozone Concentrations Differentially Affect the Structural and Functional Features of Non-Activated and Activated Fibroblasts In Vitro / B. Cisterna, M. Costanzo, M. A. Lacavalla [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 18. – P. 10133.

95. Machine learning using intrinsic genomic signatures for rapid classification of novel pathogens: COVID-19 case study / G. S. Randhawa, M. P. M. Soltysiak, H. El Roz [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15. – № 4. – P. e0232391.

96. Martínez-Sánchez, G. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19 / G. Martínez-Sánchez, A. Schwartz, V. Di Donna // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9. – № 5. – P. 389.

97. Mechanisms of Action of Ozone Therapy in Emerging Viral Diseases: Immunomodulatory Effects and Therapeutic Advantages With Reference to SARS-CoV-2 / A. Cenci, I. Macchia, V. La Sorsa [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2022. – Vol. 13.

98. New insights in COVID-19-associated chilblains: A comparative study with chilblain lupus erythematosus / G. Battesti, J. El Khalifa, N. Abdelhedi [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – Vol. 83. – № 4. – P. 1219-1222.

99. Nobari, N. N. Patients with specific skin disorders who are affected by COVID - 19: What do experiences say about management strategies? A systematic review / N. N. Nobari, A. Goodarzi // *Dermatologic Therapy*. – 2020. – Vol. 33. – № 6.
100. Nyström, S. Amyloidogenesis of SARS-CoV-2 Spike Protein / S. Nyström, P. Hammarström // *Journal of the American Chemical Society*. – 2022. – Vol. 144. – № 20. – P. 8945-8950.
101. Ozone (O₃) and SARS-CoV-2: Physiological Bases and Their Therapeutic Possibilities According to COVID-19 Evolutionary Stage / M. E. Fernández-Cuadros, M. J. Albaladejo-Florín, D. Peña-Lora [et al.] // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 2. – № 8. – P. 1094-1102.
102. Ozone as an adjuvant therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis / D. Setyo Budi, I. Fahmi Rofananda, N. Reza Pratama [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2022. – Vol. 110. – P. 109014.
103. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms / L. Liu, L. Zeng, L. Gao [et al.] // *International Wound Journal*. – 2023. – Vol. 20. – № 6. – P. 2376-2385.
104. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review / F. Cattell, S. Giordano, C. Bertiond [et al.] // *Virus Research*. – 2021. – Vol. 291. – P. 198207.
105. Patsatsi, A. Impact of the COVID-19 pandemic on the course and management of chronic inflammatory immune-mediated skin diseases: What's the evidence? / A. Patsatsi, A. Kyriakou // *Clinics in Dermatology*. – 2021. – Vol. 39. – № 1. – P. 52-55.
106. Peres, G. Erythema gyratum repens following COVID-19 infection / G. Peres, He. L. A. Miot // *International Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 60. – № 11. – P. 1435-1436.
107. Phan, T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2 / T. Phan // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2020. – Vol. 81. – P. 104260.
108. Potential therapeutic effect of oxygen-ozone in controlling of COVID-19 disease / B. Yousefi, S. Banihashemian, Z. Feyzabadi [et al.] // *Medical Gas Research*. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 33-40.

109. Prasad, S. Dermatology on the global stage: The role of dermatologists in international health advocacy and COVID-19 research / S. Prasad, I. V. Bassett, E. E. Freeman // *International Journal of Women's Dermatology*. – 2021. – Vol. 7. – № 5. – P. 653-659.
110. Prevalence of cutaneous manifestations in COVID-19: A meta-analysis / J. Li, W. Wen, Zh. Mu [et al.] // *Journal of Dermatology*. – 2023. – Vol. 50. – № 5. – P. 622-636.
111. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / H. Han, R. Liu, C. L. Zhu [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2020. – Vol. 58. – № 7. – P. 1116-1120.
112. Recalcati, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective / S. Recalcati // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34. – № 5.
113. Redondo-Sendino, Á. Skin manifestations associated with the new coronavirus SARS-CoV-2 disease / Á. Redondo-Sendino, I. C. González Sánchez, B. De Victoria Fernández // *Medicina Clínica (English Edition)*. – 2020. – Vol. 155. – № 9. – P. 414-415.
114. Reply to “Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients”: Discussing specificity / D. Ortega-Quijano, Ju. Jimenez-Cauhe, P. Burgos-Blasco [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – Vol. 83. – № 1. – P. e87.
115. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases / I. Colmenero, C. Santonja, M. Alonso-Riaño [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 183. – № 4. – P. 729-737.
116. SARS-CoV-2: phylogenetic origins, pathogenesis, modes of transmission, and the potential role of nanotechnology / A. K. Sahu, M. Sreepadmanabh, A. Chande, M. Rai // *VirusDisease*. – 2021. – Vol. 32. – № 1. – P. 1-12.
117. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2 / Yu. Lei, J. Zhang, C. R. Schiavon [et al.] // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128. – № 9. – P. 1323-1326.

118. Schwartzberg, L. Cutaneous manifestations of covid-19 / L. Schwartzberg, A. Lin, J. Jorizzo // *Cutis*. – 2021. – Vol. 107. – № 2. – P. 90-94.
119. Seebacher, N. Cutaneous manifestations of COVID -19: diagnosis and management / N. Seebacher, Ju. Kirkham, S. D. Smith // *Medical Journal of Australia*. – 2022. – Vol. 217. – № 2. – P. 76-78.
120. Severe Cutaneous Adverse Reactions Following Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. S. Ma, C. H. Shen, M. H. Chiang [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2025. – Vol. 13. – № 5. C. 1057-1067.
121. Sharma, S. Cutaneous manifestations and dermatological sequelae of Covid-19 infection compared to those from other viruses / S. Sharma, E. Raby, S. Prasad Kumarasinghe // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 62. – № 2. – P. 141-150.
122. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets / M. Li, M. Wang, Yu. Wen [et al.] // *MedComm*. – 2023. – Vol. 4. – № 5.
123. Skin disorders associated with the COVID-19 pandemic: A review / J. Akl, J. El-Kehdy, A. Salloum [et al.] // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2021. – Vol. 20. – № 10. – P. 3105-3115.
124. Soldatenko, A. A. Dynamics of oxidative stress markers and mental status in patients with post-COVID-19 asthenic syndrome: Effects of adjunctive systemic ozone therapy / A. A. Soldatenko, L. N. Gumenyuk // *Russian Open Medical Journal*. – 2025. – Vol. 14. – № 1. – P. 109.
125. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A. C. Walls, Y. J. Park, M. A. Tortorici [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – № 2. – P. 281-292.e6.
126. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia / L. Castelnovo, F. Capelli, A. Tamburello [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34. – № 8.
127. Tan, S. W. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review / S. W. Tan, Ye. Ch. Tam, Ch. Ch. Oh // *JAAD International*. – 2021. – Vol. 2. – P. 119-133.

128. Telogen effluvium associated with COVID-19 infection / H. Olds, J. Liu, K. Luk [et al.] // *Dermatologic Therapy*. – 2021. – Vol. 34. – № 2.
129. The clinical spectrum of COVID-19–associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients / A. V. Marzano, G. Genovese, Ch. Moltrasio [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. – Vol. 84. – № 5. – P. 1356-1363.
130. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China / D. S. Hui, E. I Azhar, T. A. Madani [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 91. – P. 264-266.
131. The COVID-19 pandemic and its skin effects / A. Zara, P. Fleming, K. Lee, Ch. Lynde // *Canadian Family Physician*. – 2021. – Vol. 67. – № 8. – P. 582-587.
132. The global case fatality rate of coronavirus disease 2019 by continents and national income: A meta-analysis / R. Abou Ghayda, K. H. Lee, J. I. Shin [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2022.
133. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Global Health Dermatology / C. Hannah, V. Williams, L. C. Fuller, A. Forrestel // *Dermatologic Clinics*. – 2021. – Vol. 39. – № 4. – P. 619-625.
134. The spectrum of COVID-19–associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries / E. E. Freeman, D. E. McMahon, Ju. B. Lipoff [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – Vol. 83. – № 4. – P. 1118-1129.
135. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study / J. D. Bouaziz, T. A. Duong, M. Jachiet [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34. – № 9.