

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель проректора по науке и
международным связям
ФБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор



Е.П. Какорина
Како́рина Е.П.
«26» *ноября* 2025г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Мартыненко Дарьи Марковны на тему: «Клинико-морфологическое исследование влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной работы

Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV), представляет серьезную проблему современного здравоохранения в связи с высокой контагиозностью и постоянными мутациями вируса. 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 (АТ2).

Основным органом-мишенью вируса являются легкие, так как около 83% рецепторов АПФ2 в высокой степени экспрессируются в альвеолярных эпителиальных клетках I и II типов, эндотелиальных клетках сосудов и клетках гладкой мускулатуры. 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.

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. Поражения кожи по типу обморожения могут быть связаны с нарушениями иммунной регуляции, васкулитом, тромбозом сосудов и неоангиогенезом. Петехиальные и пурпурные изменения могут быть связаны с отложением компонентов комплемента C5b-9 и C4d в микроциркуляторном русле кожи, васкулитом и токсическим действием лекарственных препаратов, применяемых для лечения коронавирусной инфекции.

В кожных покровах больных, перенесших коронавирусную инфекцию, в течение длительного времени могут определяться белки нуклеокапсида и спайк-белки, которые говорят о продолжающейся персистенции вируса. Определение данных белков является важным диагностическим признаком для своевременной диагностики COVID-19-ассоциированных поражений кожных покровов. Зачастую кожные проявления могут быть единственными признаками коронавирусной инфекции, которые все чаще фиксируются при COVID-19.

В лечении COVID-19-связанных дерматозов применяются различные методы терапии. Особую популярность приобретают физиотерапевтические методы лечения, обладающие широким спектром терапевтических возможностей. Широкий интерес в современной медицине к возможностям озонотерапии связан с простотой ее проведения, высокой эффективностью и безопасностью. Подбор оптимальных методов лечения COVID-19-ассоциированных дерматозов является актуальной задачей здравоохранения. Раннее распознавание дерматологических симптомов коронавирусной инфекции позволяет проводить своевременную диагностику заболевания и вовремя начать лечение.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Мартыненко Дарья Марковны «Клинико-морфологическое исследование влияния новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов» выполнена в

соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе впервые обобщены и морфологически обоснованы данные влияния вируса SARS-COV2 на дебют и течение хронических дерматозов. Установлено, что коронавирусная инфекция вызывала манифестации дерматозов, обострения хронических дерматозов независимо от возраста больных, длительности имеющегося хронического дерматоза, тяжести течения самой коронавирусной инфекции.

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. Установлено, что в течение 12 недель после перенесенной коронавирусной инфекции в биоптатах кожи больных обнаруживаются белки нуклеокапсида и спайк-белки, диагностика которых проводилась при помощи иммуногистохимического исследования с антителами к белку нуклеокапсида и спайк-белку. Выявлено, что во всех биоптатах кожных покровов обнаружена умеренно и сильно выраженная цитоплазматическая экспрессия гранулярного характера белка нуклеокапсида и спайк-белка. В ходе диссертационной работы установлено, что 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.

Впервые проведен корреляционный анализ между тяжестью течения хронических дерматозов и SARS-COV-2 инфекции. В результате исследования установлено, что тяжесть течения коронавирусной инфекции не коррелирует с частотой кожных проявлений и тяжестью течения коронавирусной инфекции.

Впервые проведена оценка эффективности озонотерапии в качестве дополнительного метода лечения пациентов с впервые возникшими или обострившимися дерматозами (псориаз, атопический дерматит, многоформная эритема, болезнь Девержи, экзема, склеродермия, красный плоский лишай, парапсориаз, гангренозная пиодермия, васкулит) после перенесенной коронавирусной инфекции. Показано, что озонотерапия является эффективной и безопасной методикой лечения больных с COVID-19-ассоциированными дерматозами, что было продемонстрировано на достаточном количестве больных.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Изучение клинико-морфологических особенностей изменений в коже пациентов с хроническими дерматозами на фоне коронавирусной инфекции, имеет важное значение для понимания патогенеза данной инфекции и позволит расширить терапевтические возможности в лечении COVID-19.

Высокое диагностическое значение имело выявление в биоптатах кожи больных, перенесших коронавирусную инфекцию, белка нуклеокапсида и спайк-белка, которые определялись в течение длительного времени после перенесенной коронавирусной инфекции, что является свидетельством продолжающейся персистенции вируса.

Разработан алгоритм ведения пациентов с хроническими дерматозами, манифестировавшими или обострившимися после перенесенной SARS-CoV-2 вирусной инфекции, который позволил установить их связь с COVID-19, а также сократить сроки лечения и наблюдения.

На основании изучения патогенеза кожных поражений разработан алгоритм ведения пациентов с COVID-19-ассоциированными дерматозами с применением озонотерапии, которая обладает мощными противовоспалительными свойствами, высоким профилем безопасности, способствующая значительно сократить сроки лечения.

Обнаружение в биоптатах кожи при иммуногистохимическом исследовании антител к белкам нуклеокапсида и спайк-белку является важным патогномичным признаком связи дерматологических проявлений с коронавирусной инфекцией.

Личный вклад автора

Автором диссертационного исследования проведены изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме, обоснована её актуальность, определены цель и задачи исследования. Автор непосредственно участвовал в разработке дизайна исследования и проведении всех его этапов, самостоятельно проводил клинический осмотр и лечение пациентов с COVID-19-ассоциированными дерматозами, анализировал результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Автор принимала непосредственное участие в сборе материалов для исследования с кожных покровов пациентов с кожными проявлениями, связанными с коронавирусной инфекцией, участвовала в определении белка нуклеокапсида и спайк-белка SARS-CoV-2 в биоптатах кожи пациентов с хроническими дерматозами с помощью иммуногистохимического метода. Автор проводила оценку эффективности озонотерапии в лечении впервые возникших или обострившихся дерматозов у пациентов, после перенесенной коронавирусной инфекции. Автором проведена обработка полученных в ходе исследования результатов, их обобщение и систематизация; формулировка общих выводов; определение научной и практической значимости; участие в апробации результатов исследования. Автором лично проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе.

Печатные работы

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 научных статей 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.

Содержание диссертации, ее завершенность

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, из них 45 отечественных авторов и 90 - зарубежных. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 48 рисунками.

Во введении подробно описана актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, обозначены положения, выносимые на защиту.

Первая глава представлена обзором литературы, включающим в себя данные о взаимосвязи коронавирусной инфекции и хронических дерматозов, клинко-патогенетические аспекты кожных проявлений коронавирусной инфекции, манифестация и обострение дерматозов, анализ наличия спайк белка и белка нуклеокапсида в коже на фоне коронавирусной инфекции. Приводится описание современных методов иммуносупрессивной терапии хронических дерматозов в эпоху SARS-COV-2 инфекции. Отдельно автором раскрыты возможности озонотерапии в лечении дерматозов и ее применение в медицине.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования. Автором приведен дизайн исследования, представлены этапы исследования и методы исследования на каждом этапе. В отдельной разделе автором приведена характеристика участников исследования, клинко-патоморфологические методы исследования, а также методы лечения. В конце главы автором приведены статистические методы обработки результатов исследования.

Третья глава содержит результаты работы. В ходе ретроспективного исследования медицинской документации 40 пациентов установлено, что коронавирусная инфекция вызывала манифестации или обострения имеющихся дерматозов независимо от пола, возраста, тяжести течения коронавирусной инфекции. Чаще встречались обострения хронических дерматозов, которые были установлены в 70% случаев, в остальных 30% случаев встречались манифестации дерматозов. У большинства пациентов коронавирусная инфекция протекала в легкой форме (82,5% пациентов). Дополнительное проведение озонотерапии в составе комплексной терапии пациентов с хроническими дерматозами привело к регрессу высыпаний до 80%.

В ходе проспективного исследования с участием 92 больных так же была установлена связь манифестации или обострений дерматозов с недавно

перенесенной коронавирусной инфекцией. Дебют кожной патологии отмечался у 53,3% участников исследования, при этом коронавирусная инфекция протекала у большинства в легкой форме (84,8% случаев). Автором показано, что тяжесть течения коронавирусной инфекции не коррелирует с тяжестью течения дерматоза, возрастом больного, длительностью течения дерматоза, временем обострения дерматоза. При гистологическом исследовании биоптатов кожи были обнаружены следующие паттерны: воспалительный инфильтрат 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. При анализе результатов иммуногистохимического исследования с антителами к нуклеокапсидному и спайк-белку SARS-CoV-2 во всех биоптатах была обнаружена выраженная цитоплазматическая экспрессия гранулярного характера обоих маркеров, что подтвердило прямую роль перенесенной новой коронавирусной инфекции на изменение течения хронических дерматозов. Автором установлено, что на фоне лечения с применением озонотерапии пациентов с COVID-19-ассоциированными дерматозами была достигнута клиническая ремиссия с регрессом 55-80% высыпаний в течение двух недель, а также было зафиксировано снижение экспрессии вирусных белков в биоптатах кожи при повторном иммуногистохимическом анализе. За время исследования ни у кого из участников не было отмечено побочных эффектов терапии, требующих отмены или коррекции лечения.

Заключение обобщает результаты диссертационного исследования. Установлена наличие белка нуклеокапсида и спайк-белка в коже у больных с манифестацией или обострением дерматозов на фоне коронавирусной инфекции. Тяжесть течения дерматозов, связанных с коронавирусной инфекцией, не связана с тяжестью течения COVID-19 и могут проявиться в течение 12 недель с момента заражения вирусом SARS-COV-2. Установлено, что озонотерапия является эффективной и безопасной методикой лечения больных с COVID-19-ассоциированными дерматозами. Представленные выводы и практические

рекомендации соответствуют поставленным задачам и цели исследования. Данные рекомендации обоснованы и не вызывают возражений.

Работа является научным трудом, грамотно оформленным, с необходимыми таблицами и рисунками, способствующими лучшему восприятию материала. Автореферат и печатные работы полно отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в лечебно-диагностической работе практикующих врачей дерматовенерологов, патологоанатомов, терапевтов в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Основные положения диссертационной работы могут быть использованы для обучения и подготовки ординаторов, аспирантов, специалистов дерматовенерологического профиля, патологической анатомии, в образовательной деятельности учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мартыненко Дарьи Марковны на тему: «Клинико-морфологическое исследование влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов» является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – исследования влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов, что имеет существенное значение для дерматовенерологии и патологической анатомии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и методическому уровню диссертация полностью соответствует требованиям, изложенным в п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени ИМ.

