

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

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член корреспондент РАН

Олисова Ольга Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор

Севергина Любовь Олеговна

Официальные оппоненты:

Мордовцева Вероника Владимировна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Медицинский институт непрерывного образования, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии, профессор кафедры

Шарова Наталья Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, кафедра дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московской областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «22» декабря 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вирус SARS-CoV-2 — это оболочечный одноцепочный РНК-вирус из рода Betacoronavirus, подрода Sarbecovirus, который 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) (Zara A. et al, 2021).

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 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 (Patsatsi A. et al, 2021).

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 (Schwartzberg L. et al, 2021).

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 гипертрофических процессов. Возможные молекулярные механизмы поражений, напоминающих обморожение, включают нарушения иммунной регуляции, васкулит, тромбоз сосудов и неоангиогенез. Патогенез петехиальных и пурпурных высыпаний может быть связан с незначительно выраженным воспалительным тромботическим 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 (Drenovska K. et al, 2020).

Предполагается, что молекулярные механизмы ливедоидных 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. 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 (Бобкова С.С. и др., 2021).

В последнее время врачи все чаще фиксируют дерматологические проявления в связи с пандемией коронавируса SARS-CoV-2. Часто кожные высыпания появляются на ранних стадиях вирусной инфекции и могут служить важными симптомами для своевременной диагностики (Sanchez A, et al, 2020).

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 [15, 16]. 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 клинической картины впервые развившихся и хронических дерматозов у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-COV-2 в анамнезе.
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, основываясь на изменении экспрессии белков нуклеокапсида и спайк-белка SARS-CoV-2.

Научная новизна

Впервые тщательно собраны и описаны клинические случаи, обобщены и морфологически обоснованы данные влияния вируса SARS-COV2 на дебют и течение хронических дерматозов.

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.

Впервые проведен корреляционный анализ между тяжестью течения хронических дерматозов и SARS-COV-2 инфекции.

Впервые проведена оценка эффективности озонотерапии в качестве дополнительного метода лечения для 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, основываясь на изменении экспрессии белков нуклеокапсида и спайк-белка SARS-CoV-2.

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-COV2 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 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.

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 нуклеокапсиды 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 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 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). 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.

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.

Материалы и результаты диссертации были доложены на 1149-ом, 1150-ом и 1154-ом заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А. И. Поспелова, на VI Съезде терапевтов Московской области с международным участием 30 ноября 2022 года, 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 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №20 от 03.05.2025 года).

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.

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. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 48 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на клинических базах Сеченовского Университета: 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.

Дизайн работы – ретроспективное и проспективное клиническое сравнительное исследование. Дизайн исследования приведен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

В соответствии с целью исследования определены задачи исследования, 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.

На третьем этапе проводилось проспективное исследование с участием 92 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне хронических дерматозов, 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.

Критерии участия в исследовании: возраст 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); информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст до 18 лет; сопутствующее тяжелое соматическое заболевание в стадии обострения и декомпенсации; вредные привычки: курение, алкоголизм, наркомания; отказ от подписи информированного согласия.

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

В рамках морфологического анализа оценивали наличие, локализацию и особенности распределения воспалительного инфильтрата, а также состояние сосудов дермы. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи проводилось у 26 пациентов. Иммуногистохимические исследования (ИГХИ) подразумевали выявление в образце ткани определенных молекул с помощью антител. Для верификации вирусных включений всем пациентам проведено ИГХИ с антителами к спайк-белку вируса и нуклеокапсиду.

В соответствии с задачами исследования все пациенты 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.

Для получения кислородно-озоновой смеси использовалась автоматическая озонотерапевтическая установка УОТА-60-01 «Медозон». Для озонирования использовали стерильный изотонический раствор хлорида натрия в стандартных флаконах. К флакону подсоединялась одноразовая система для внутривенных капельных инфузий. К этому же флакону с помощью иглы и полихлорвиниловой трубки подавалась озонокислородная смесь. Использованная озонокислородная смесь из флакона через иглу с трубкой удалялась в деструктор. После этого озонированный физиологический раствор был готов к применению. Насыщение раствора производилось пропусканием озонокислородной газовой смеси через жидкость. Этот процесс называется «барботаж».

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 от 5 до 10 процедур.

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 VoxPlotR (свободное). Проверка нормальности распределения, статистические оценки и сравнения на основе алгоритмов бутстрепа и Монте-Карло, перестановочные и точные критерии, 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.

В качестве критического (порогового) уровня значимости использовано значение $p=0,005$. 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).

В данной работе для анализа использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения 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. Для анализа влияния лечения озоном на регресс высыпаний использована одномерная общая линейная модель с фиксированным фактором – лечение озоном и со случайным фактором – диагноз.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ретроспективного исследования особенностей SARS-COV-2-ассоциированных дерматозов

Было проведено исследование медицинской документации 40 пациентов (13 (32,5%) мужчин и 27 (67,5%) женщин), перенесших коронавирусную инфекцию. Отмечалось статистически не значимое превалирование пациентов женского пола ($r=0,16$; $p > 0,05$).

Все пациенты, медицинская документация которых отобрана для анализа, имели в анамнезе манифестацию или обострение имеющего дерматоза на фоне перенесенной коронавирусной инфекции: у 12 (30,0%) отмечалась манифестация дерматоза, у 28 (70,0%) отмечалось обострение имеющего хронического дерматоза.

В ретроспективное исследование были включены пациенты с дерматозами, представленными на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Хронические дерматозы, включенные в ретроспективное исследование

Коронавирусная инфекция у пациентов имела разную тяжесть. Большинство пациентов переносили SARS-COV-2 в легкой форме: 33 (82,5%) пациентов имели легкое течение данной инфекции. Среднетяжелое течение 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.

Высыпания чаще всего прогрессировали в течение первой недели на фоне заражения коронавирусной инфекцией и через 2 недели. Максимальное время, в течение которого было зафиксировано COVID-19-ассоциированное обострение дерматоза или его дебют, составляло 12 недель (Рисунок 3).

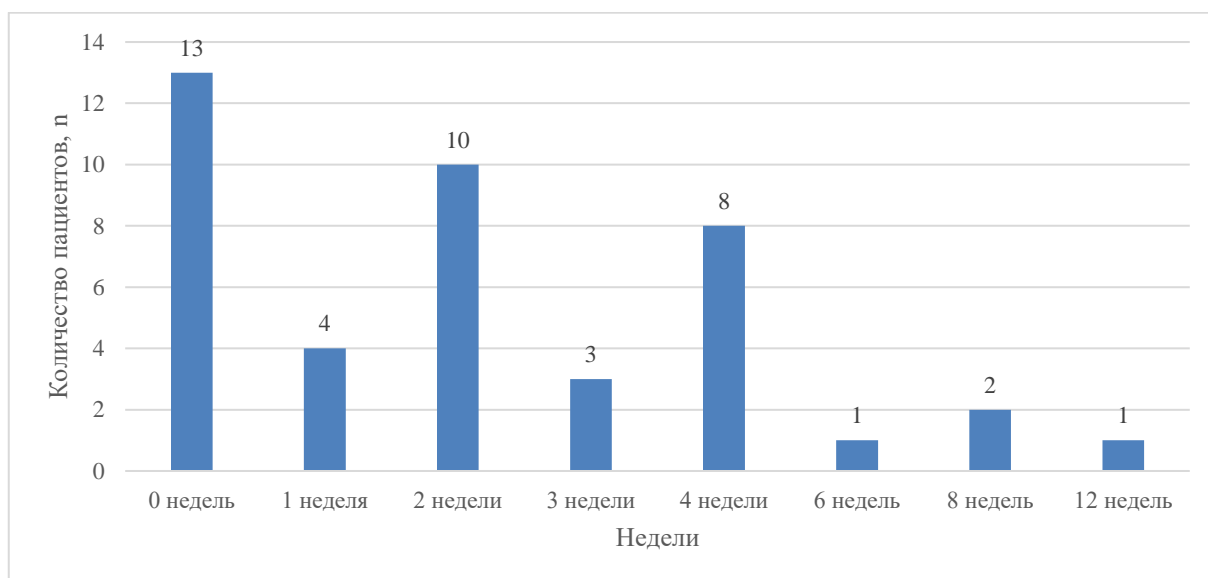


Рисунок 3 – Распределение пациентов по времени от момента заражения коронавирусной инфекцией до начала высыпаний

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. Озонотерапия проводилась у 3 пациентов с регрессом до 80% высыпаний в течение двух недель.

Результаты проспективного исследования особенностей SARS-COV-2-ассоциированных дерматозов

В проспективном исследовании принимали участие 92 пациента 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. Среди пациентов было 55 (59,8%) женщин и 37 (40,2%) мужчин.

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. Частота встречаемости болезни Дарье, андрогенетической алопеции, липоидного некробиоза, панникулита, а также остальных дерматозов статистически значимо на уровне $p=0,005$ не различается (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов по дерматозам

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

Продолжение Таблицы 2

Диагноз	Статистические оценки с 95%-ми ДИ	
	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> В % к численности пациентов (92)
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

При описании клинической картины пациентов обращает на себя внимание, что из 92 пациентов у 32 (34,8%) клинические проявления не соответствовали классическим представлениям о заболевании, что обуславливало ошибочные направительные диагнозы.

При сборе анамнеза предшествующей терапии и ответа на нее, была установлена резистентность к проводимому лечению у 36 пациентов (39,1%).

Течение коронавирусной инфекции у пациентов имело разную степень тяжести. Среднетяжелое течение коронавирусной инфекции было установлено у 8 (8,7%) участников исследования, тяжелое течение у 6 (6,5%) участников исследования. 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 (Таблица 3).

Таблица 3 – Соответствие тяжести течения дерматоза и коронавирусной инфекции

Тяжесть течения	КВИ	Количество дерматозов, <i>n</i>
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

Исследование корреляционных связей тяжести коронавирусной инфекции с тяжестью дерматозов показало отсутствие корреляции между ними ($r=0,19$; $p=0,084$) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – 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.

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 (Рисунок 5).

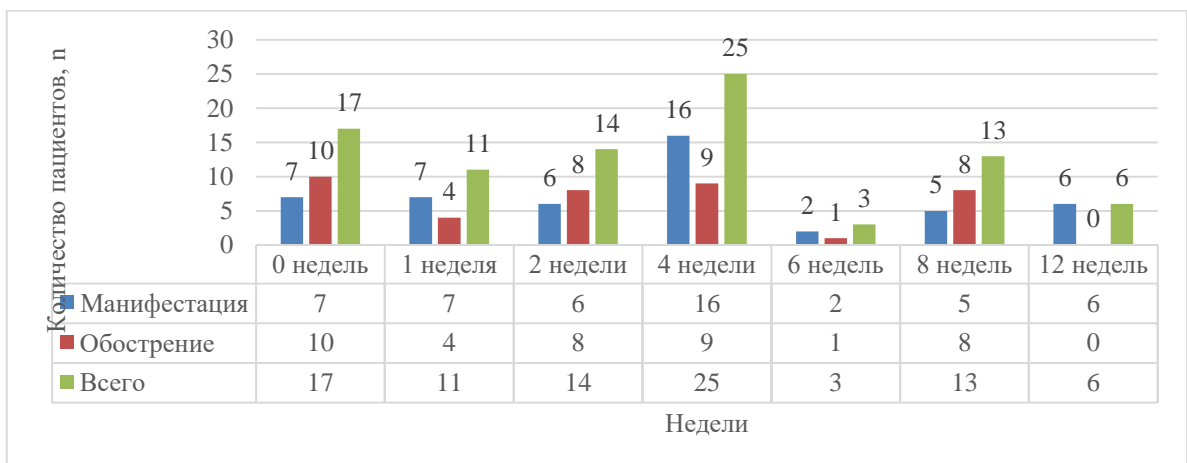


Рисунок 5 – Распределение участников исследования по времени от момента заражения коронавирусной инфекцией до начала высыпаний

Исследование корреляционных связей тяжести коронавирусной инфекции с возрастом пациента установило отсутствие между ними связей ($r=0,21$; $p=0,063$). Корреляционных связей между периодом, прошедшим с момента заражения коронавирусной инфекцией и развитием обострения или манифестации дерматоза тоже не прослеживалось ($r=0,31$, $p > 0,05$). Корреляционные связи не прослеживались также между длительностью заболевания и временем обострения дерматоза, временем регресса высыпаний. Данные отображены на Рисунке 6.

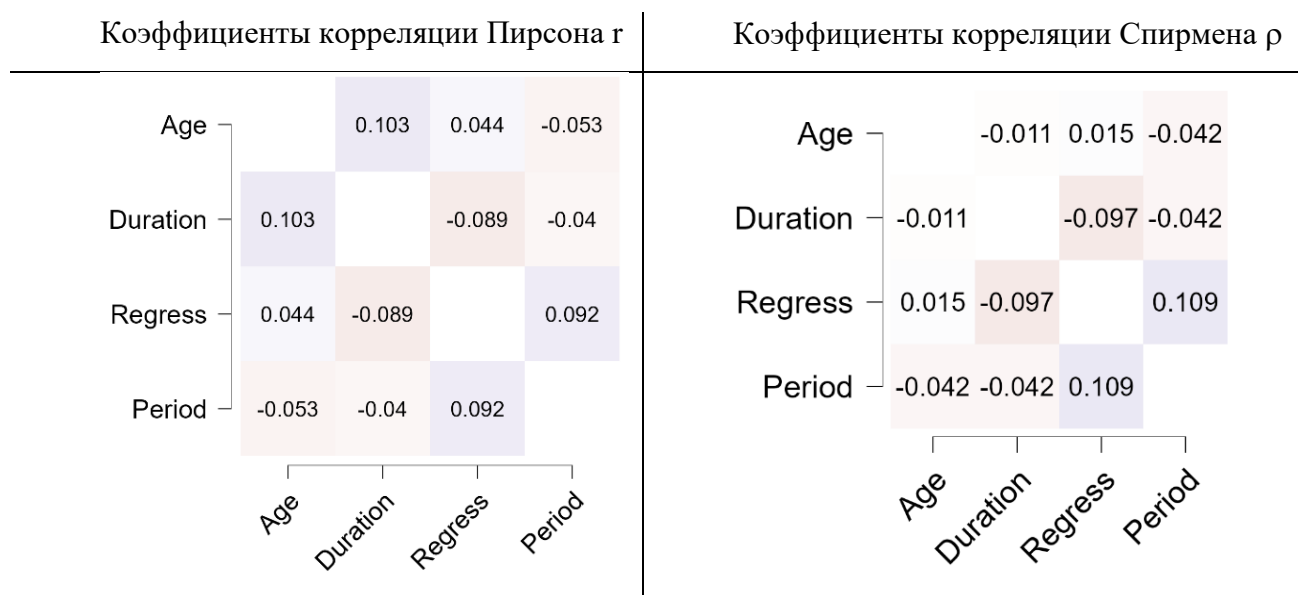


Рисунок 6 – Тепловые карты коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена

С целью изучения морфологических изменений кожных покровов при SARS-COV-2-ассоциированных дерматозах, у 26 (28,3%) участников исследования были проведены гистологические и иммуногистохимические исследования.

При гистологическом исследовании биоптатов кожи пациентов с псориазом, отмечались следующие морфологические особенности: гиперкератоз с паракератозом, образование в роговом слое и под ним скоплений нейтрофилов (микроабсцесс Мунро), агранулез, акантотитические тяжи, околососудистые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Дифференцировались признаки хронического воспаления: фокусы лимфогистиоцитарной инфильтрации различной степени выраженности в обоих слоях дермы. Среди клеток воспаления доминировали лимфоциты, также в инфильтрате присутствовали немногочисленные макрофаги. На Рисунке 7 показан псориаз каплевидный, развившийся через две недели после перенесенной коронавирусной инфекции. На Рисунке 7, 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 7, б продемонстрирован отёк папиллярного слоя дермы; умеренно выраженный лимфогистиоцитарный инфильтрат диффузного характера.

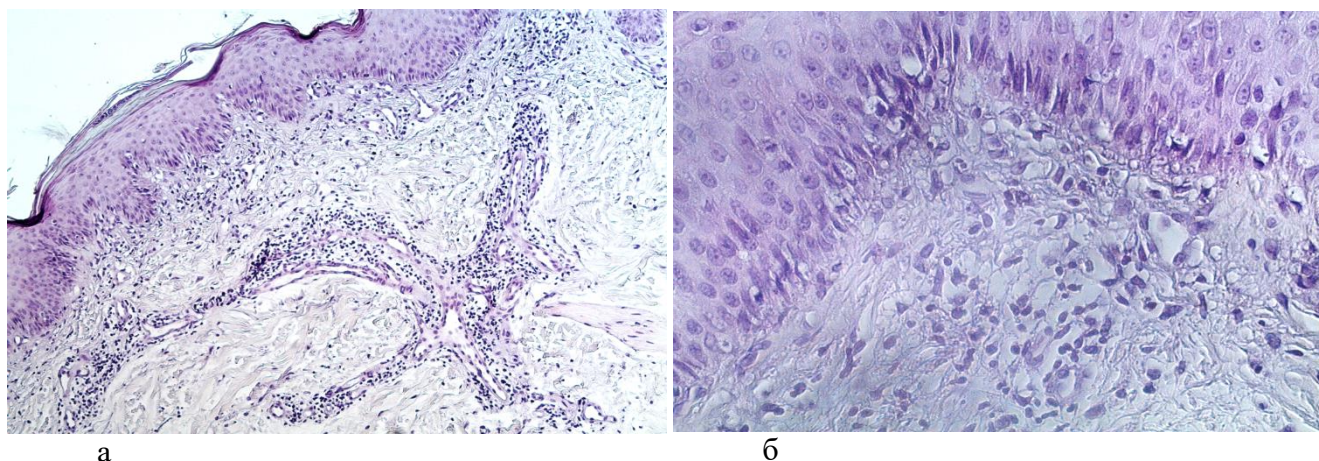


Рисунок 7 – Псориаз каплевидный, COVID-ассоциированная манифестация: а) инфильтрация сосочкового слоя дермы; б) инфильтрация папиллярного слоя дермы

Особенность распределения воспалительного инфильтрата при COVID-19-ассоциированных дерматозах: 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 8, а показан скудный лимфоидный инфильтрат очагового характера в глубоком слое дермы вблизи волосяного фолликула, а на Рисунке 8, б показан инфильтрат вблизи сальных желёз.

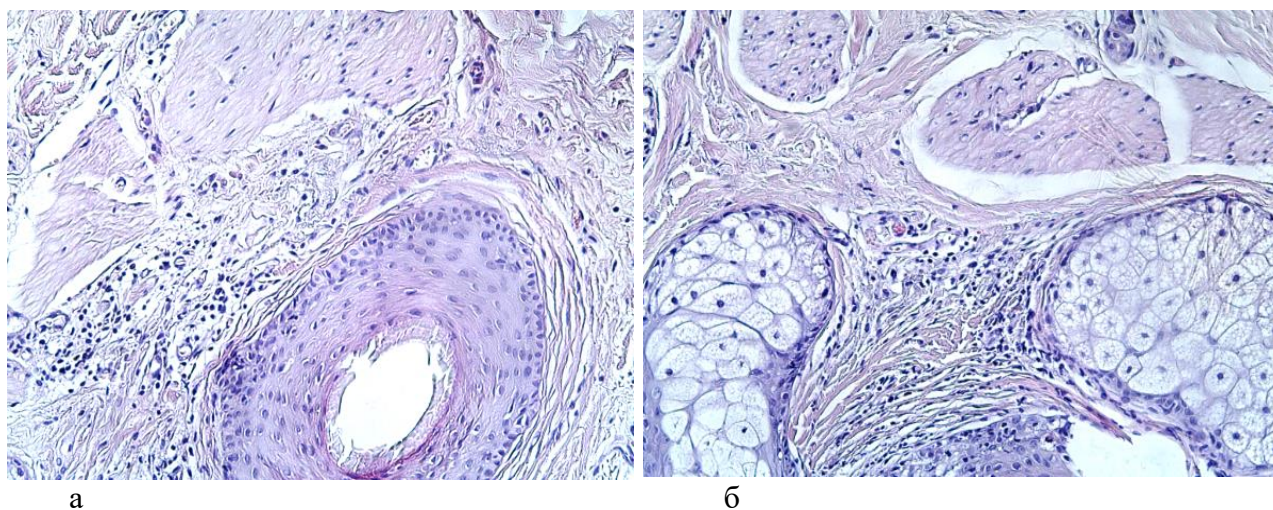
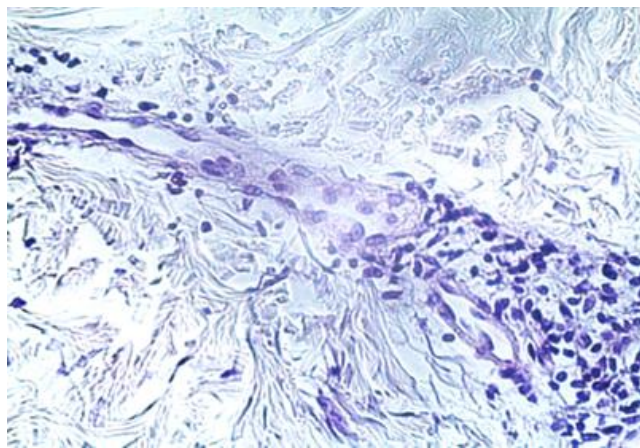


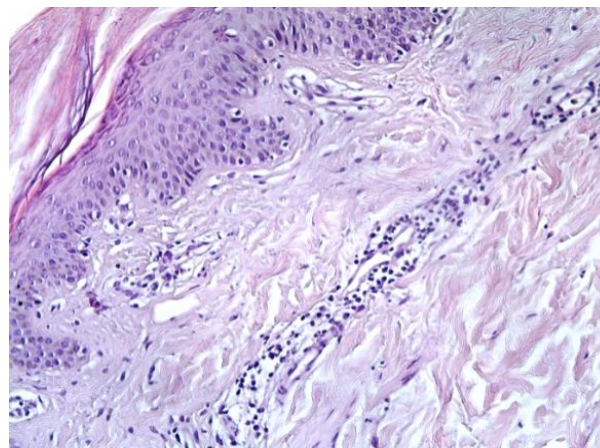
Рисунок 8 – Псориаз каплевидный, COVID-ассоциированная манифестация: а) инфильтрат вблизи волосяного фолликула; б) инфильтрация вблизи сальных желёз

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 (Рисунок 9, а). На Рисунке 9, б отмечается слабо выраженный лимфогистиоцитарный инфильтрат очагового характера в сосочковом слое дермы; более выраженное воспаление в ретикулярной дерме – тяж инфильтрата вблизи сосуда линейной формы.



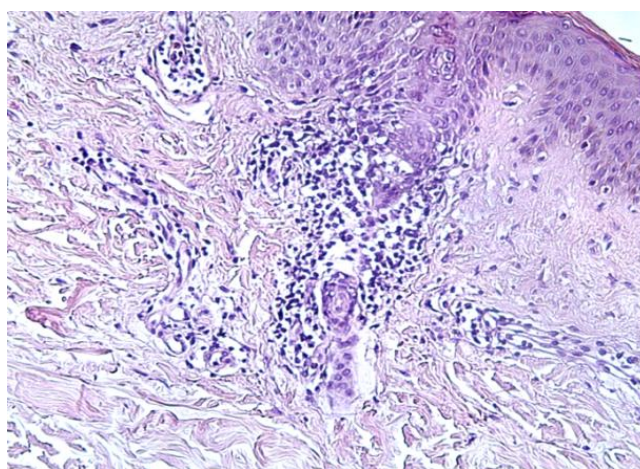
а



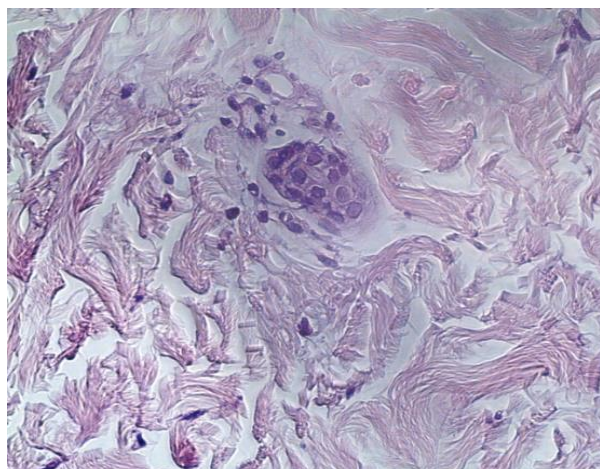
б

Рисунок 9 – Псориаз каплевидный, COVID-ассоциированная манифестация: а) артериола с пролиферативным воспалением; б) инфильтрат сосочкового слоя дермы

На Рисунке 10 (а, б) продемонстрированы изменения в биоптатах кожи при псориазе бляшечном, ассоциированном с коронавирусной инфекцией. На Рисунке 10, а визуализируется слабо выраженный лимфогистиоцитарный инфильтрат очагового характера в сосочковом слое дермы и фокус фиброза; более выраженное воспаление близ акантотического тяжа многослойного плоского эпителия. На Рисунке 10, б набухание эндотелия и явления пролиферативного васкулита в артериоле ретикулярной дермы с облитерацией её просвета. В инфильтратах преобладали лимфоциты, в меньшей степени встречались макрофаги.



а



б

Рисунок 10 – Псориаз бляшечный, COVID-ассоциированная манифестация: а) инфильтрат в сосочковом слое дермы; б) пролиферативный васкулит с облитерацией просвета

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 11, а), а также и в цитоплазме клеток потовых желез (Рисунок 11, б).

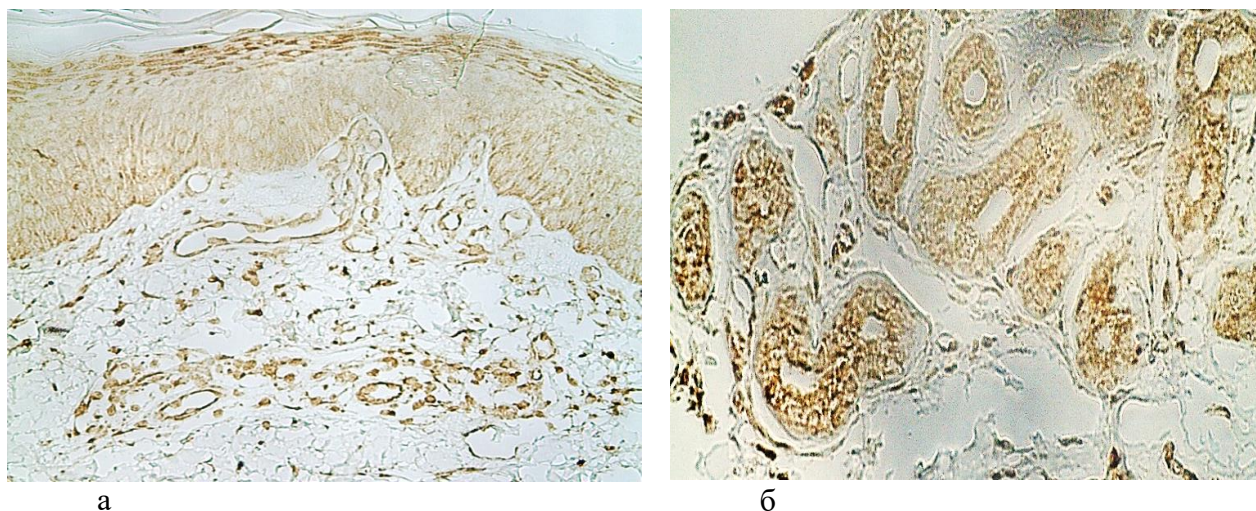


Рисунок 11 – Иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи: а) ИГХИ с антителами к спайковому белку; б) ИГХИ с антителами к нуклеокапсиду

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.

Результаты оценки эффективности озонотерапии в лечении SARS-COV-2-ассоциированных дерматозов

С целью оценки эффективности озонотерапии участники исследования были разделены на две группы: 22 пациента, получавшие озонотерапию на фоне стандартной терапии; 70 пациентов, получавшие только стандартную терапию. Распределение участников исследования по полу, типу проявления дерматоза, тяжести коронавирусной инфекции, типу таргетной терапии представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов в подгруппах по типу лечения

Признак	Характеристика признака	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	Больные дерматозами	70	26,1 34,6 43,9	22	3,5 12,0 28,7	0,03	0,06 0,19 0,33
Пол	Мужской	42	29,5 38,3 47,7	13	19,5 36,0 55,5	1	
	Женский	28	52,3 61,7 70,5	9	44,5 64,0 80,5		
Тяжесть КВИ	Легкое течение	58	75,3 83,2 89,3	20	71,3 88,0 96,5	0,823	
	Среднетяжелое	7	5,6 10,3 17,1	1	1,7 8,0 23,3		
	Тяжелое	5	3,0 6,5 12,4	1	0,4 4,0 17,2		
Тип проявления	Манифестация	37	37,5 46,7 56,2	12	33,1 52,0 70,5	0,663	
	Обострение	33	43,8 53,3 62,5	10	29,5 48,0 66,9		
Выполнение биопсии	Нет	54	72,1 80,4 87,0	12	40,6 60,0 77,3	0,038	0,0 0,19 0,38
	Да	16	13,0 19,6 27,9	10	22,7 40,0 59,4		

Данные Таблицы 4 подтверждают, что эффект от озонотерапии не зависит от пола, тяжести коронавирусной инфекции, тяжести кожного процесса и диагноза.

В Таблице 6 приведены результаты исследования связи лечения озоном и регресса высыпания на фоне терапии при разных диагнозах. Для оценки отобраны диагнозы, частота встречаемости которых более трех раз. С этой целью построена одномерная линейная модель (ОЛМ) регресса высыпаний с фиксированным фактором – лечение озоном и случайным фактором – диагноз (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты статистического анализа эффективности озонотерапии путем построения ОЛМ

Источник		Сумма квадратов типа III	ст. св.	Средний квадрат	F	р-значение
Свободный член	Гипотеза	145676,2	1	145676,2	604,0	0,000
	ошибка	2359,8	9,784	241,2		
Озонотерапия	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 5 показывают, что регресс высыпаний статистически значимо связан с лечением озоном.

На Рисунке 12 показаны средние значения регресса в группах с лечением озоном и без озона.

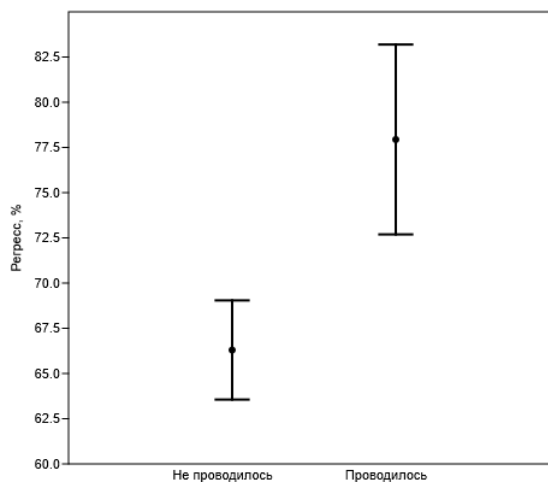


Рисунок 12 – Средние значения регресса с 95% ДИ в подгруппах с лечением озоном и без него

На Рисунке 12 наглядно отображено, что лечение озоном способствует более высокому проценту регресса высыпаний у пациентов с дерматозами.

В Таблице 6 приведены средние значения регресса с ДИ для выбранных диагнозов.

Таблица 6 – Средние значения регресса с ДИ для выбранных диагнозов

Диагноз	Среднее значение регресса с 95% ДИ
Пузырчатка	69,0 77,7 86,3
Псориаз	75,2 82,3 84,3
Атопический дерматит	68,6 78,0 81,4
Очаговая склеродермия	42,9 55,0 67,1
Кольцевидная гранулема	60,3 72,8 85,3
Розацеа	64,3 75,5 86,8
Васкулит	73,0 81,3 88,4

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 исследований биоптатов кожи пациентов, получавших озонотерапию, 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.

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 инфекции 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 ($r=0,21$; $p=0,063$).

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 фолликул, 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 и спайковый белки SARS-CoV-2. Озонотерапия приводит к снижению экспрессии нуклеокапсидного и спайкового белков в биоптатах кожи после лечения.

4. 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 озонотерапией различались статистически значимо на уровне значимости $p <0,005$. Также установлено, что регресс высыпаний статистически значимо ниже при склеродермии на уровне $p <0,05$. Регресс высыпаний статистически значимо выше оказался при псориазе и пузырчатке ($p <0,005$).

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 курсом от 5 до 10 процедур, проводимых 3 раза в неделю.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Олисова, О. Ю. Влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов / О. Ю. Олисова, **Д. М. Мартыненко** // Рахмановским чтениям 40 лет, 12 мая 2023 г. / Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Кафедра кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Московское общество дерматовенерологов и косметологов им. А. И. Пospelова, под ред. Олисовой О. Ю. и др. – Москва: 2023. – С. 43-44.

2. Клинико-морфологическое влияние новой коронавирусной инфекции на манифестацию и течения псориаза / **Д. М. Мартыненко**, О. Ю. Олисова, Л. О. Севергина, Е. А. Коган // Путь в науку: материалы XIII Научно-практической конференции с международным участием, 6 декабря 2024 г. – Москва: ООО «Практическая медицина». – 2024. – С. 66-67.

3. Клинико-морфологический анализ эффективности применения озонотерапии у пациентов с манифестацией хронических дерматозов после перенесенной коронавирусной инфекции / **Д. М. Мартыненко**, О. Ю. Олисова, Л. О. Севергина // Абрикосовские чтения : Материалы научно-практической конференции, посвященной памяти заслуженного деятеля науки РСФСР, академика АН СССР и АМН СССР, профессора, врача-патологоанатома Алексея Ивановича Абрикосова, 21 ноября 2024 года. – Москва: ООО «Практическая медицина». – 2024. – С. 86-88.

4. Манифестация болезни Девержи после перенесённого COVID-19 / О. Ю. Олисова, Н. П. Теплюк, **Д. М. Мартыненко**, Е.Р. Дунаева, Е.В. Грекова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 1. – С. 91-102. – DOI: 10.17816/dv623046
5. Клинико-морфологические и патогенетические особенности кожных проявлений при инфекции SARS-CoV-2 / Л. О. Севергина, О. Ю. Олисова, **Д. М. Мартыненко**, Т.А. Демура // **Российский журнал кожных и венерических болезней**. – 2024. – Т. 27. – № 4. – С. 389–398. – DOI: 10.17816/dv628598
6. Роль озонотерапии в лечении хронических дерматозов, ассоциированных с COVID-19 инфекцией / О. Ю. Олисова, Л. О. Севергина, **Д. М. Мартыненко**, Е.А. Коган, Т.А. Демура // **Эффективная фармакотерапия**. – 2025. – Т. 21. – № 30. – С. 20-28. – DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-30-20-28
7. Клиническое и морфологическое влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение псориаза / О. Ю. Олисова, Л. О. Севергина, **Д. М. Мартыненко**, Е. А. Коган, Т. А. Демура // **Вестник последипломного медицинского образования**. – 2025. – № 2. – С. 25-31.
8. 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, С.В. Раденска-Лоповок, А.Е. Бобква, **Д. М. Мартыненко**, В.Н. Бусоль, Е.А. Метелкина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2025. – Т. 28. – № 1. – С. 41-52. – DOI: 10.17816/dv637189
9. Особенности течения хронических дерматозов под влиянием новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2: клинико-морфологические параллели / Л. О. Севергина, **Д. М. Мартыненко**, О. Ю. Олисова, Т. А. Демура, Е. А. Коган // XV Пленум Российского общества патологоанатомов «Инновационные технологии в практике патологоанатомических исследований»: сборник тезисов, 6-7 июня 2025 г. – Нижний Новгород: 2025. – С. 90-91.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ – ангиотензинпревращающий фактор

АТ – ангиотензин

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДИ – доверительный интервал

ЦНС – центральная нервная система

ИГХИ – иммуногистохимическое исследование

КВИ – коронавирусная инфекция

ОЛМ – одномерная линейная модель