

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Института клинической медицины, кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина, профессора кафедры Шаровой Натальи Михайловны на диссертационное исследование Мартыненко Дарьи Марковны на тему «Клинико-морфологическое исследование влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.2 Патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационного исследования Мартыненко Дарьи Марковны связана с тем, что кожные проявления, связанные с коронавирусной инфекцией, регистрируются все чаще. Изучение особенностей проявления COVID-19-ассоциированных кожных поражений, их своевременная диагностика и лечение являются актуальной задачей современной медицины.

Вирус SARS-COV-2 имеет высокую тропность к легочной ткани, однако другие органы и ткани также могут поражаться вирусом. Все это обусловлено с наличием белковых рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), с которыми связывается вирус. Все ткани и органы, богатые данными рецепторами, относятся к органам-мишеням, в том числе кожа. Внедрение вируса в эти органы, вызывает в них тяжелые, а порой и необратимые изменения.

С момента регистрации пандемии коронавирусной инфекции были зафиксированы различные кожные проявления COVID-19, такие как

пурпурные, макулопапулезные, петехиальные высыпания, сыпь в виде крапивницы, по типу обморожения и другие. Тромбозы, сбой иммунитета являются основными причинами формирования вышеописанных клинических проявлений. При легком течении причина может заключаться в микротромбозах, а в случае с тяжелым течением, они могут быть связаны с ДВС-синдромом и макротромбозами. Также необходимо отметить, что дерматозы могут быть следствием и прямого повреждающего действия вируса SARS-COV-2. Однако вышеизложенные механизмы не имеют под собой достоверной исследовательской базы и поэтому нуждаются в дальнейшем изучении.

Обнаружение в пораженных участках кожных покровов вирусных белков может свидетельствовать о связи этих поражений с COVID-19. Диагностически важными являются белок нуклеокапсида и спайк-белок, которые обнаруживаются в биоптатах кожи больных с COVID-19-ассоциированными дерматозами.

В настоящее время растущей популярностью пользуются физиотерапевтические методы лечения. Озонотерапия показала себя высокоэффективной и безопасной методикой лечения некоторых дерматозов. Однако, озонотерапия ранее для лечения COVID-19-ассоциированных дерматозов не применялась, в связи с чем актуально изучение особенностей ее применения у данной категории больных. Исследование влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов, выявление эффективного метода лечения данных заболеваний играет огромную значимость для дерматовенерологии и патологической анатомии.

Научная новизна исследования, полученных результатов

В ходе данного исследования диссертантом проведена работа по сбору клинических случаев с различными формами дерматозов, ассоциированных с инфекцией новой коронавирусной инфекцией. Обобщены и обоснованы

данные по влиянию вируса SARS-CoV2 на дебют и течение хронических дерматозов.

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.

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 инфекции.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Данная диссертационная работа выполнена с использованием всех необходимых методов исследования. Исследование проводилось максимально прозрачно, с применением эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов обработки данных. Проводилось ретроспективное, проспективное исследование, а также морфологический анализ, дающий информацию о наличии, локализации 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.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, результатов и выводов данного диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в ходе диссертационной работы данные способны принести большую пользу в современной клинической деятельности врача-дерматовенеролога, патологоанатома. Обнаружение в биоптатах пораженных органов и тканей вирусных белков нуклеокапсида и спайк-белков является диагностическим критерием их связи с коронавирусной инфекцией.

Значимость для практики заключается в том, что полученные результаты могут применяться в практической деятельности врачей общего профиля, дерматовенерологов в ведении больных с COVID-19-ассоциированными дерматозами. Применение озонотерапии у больных с COVID-19-связанными дерматозами позволит сократить сроки лечения, уменьшить патологическое влияние вируса на ткани, значительно улучшить качество жизни больных.

Соответствие диссертации паспорту 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.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Автор диссертационной работы опубликовал 9 работ по данной теме исследования, 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

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах печатного текста. Иллюстрирована 9 таблицами и 48 рисунками. Включает такие разделы, как: 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.

Введение состоит из актуальности темы исследования, целей и задач, научной новизны выбранной темы, а также теоретической и практической значимости. Обозначены положения, выносимые на защиту. Приведена информация о публикациях автора по теме исследования, структуре диссертационной работы.

Первая глава состоит из обзора литературы и включает в себя актуальную информацию связи коронавирусной инфекции с кожными проявлениями. Автором подробно раскрыты патогенетические аспекты влияния коронавирусной инфекции на кожные покровы. Приведены данные об особенностях клинических проявлений коронавирусной инфекции, которая может проявляться как пурпурно-петехиальными, так и гнойно-некротическими высыпаниями. Характер высыпаний и их тяжесть не связаны с тяжестью течения коронавирусной инфекции. Важное диагностическое значение имеет определение в биоптатах спайк-белка и белка нуклеокапсида, которые являются маркерами наличия вируса SARS-COV-2. Вирусные частицы оседают на клетках-мишенях, связываясь с белковым рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2).

В отдельном разделе автором описаны методы иммуносупрессивной терапии дерматозов в период пандемии COVID-19. Автором отмечено, что в период пандемии частота обострений хронических дерматозов была выше, а известные методы лечения обладали определенными ограничениями. В связи с этим все чаще применяются в дерматовенерологии физиотерапевтические методы лечения. Автором приведены современные труды ученых касательно роли озонотерапии в лечении дерматозов.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Представлен дизайн исследования, подробно описаны все этапы исследования и методы исследования на каждом этапе. В отдельном разделе автор приводит характеристику участников исследования, клинико-патоморфологические методы исследования, а также методы лечения. Автором проведена работа по забору материала для гистологического и иммуногистохимического исследования у 39 участников исследования. Автором описаны методы определения белка нуклеокапсида и спайк-белка в биоптатах кожных покровов. В конце главы автором приведены статистические методы обработки результатов исследования.

В третьей главе диссертантом изложены результаты работы. Автором установлено, что коронавирусная инфекция вызывала как манифестацию, так и обострение различных хронических дерматозов независимо от возраста больных, длительности имеющегося дерматоза, тяжести течения самой вирусной инфекции. Ретроспективное исследование пациентов с ковид-ассоциированными дерматозами показало, что чаще наблюдалось обострение уже имеющегося кожного заболевания (70% случаев), при этом коронавирусная инфекция протекала у большинства в легкой форме (82,5% пациентов). Оценка эффективности озонотерапии продемонстрировала регресс до 80% высыпаний в течение 2 недель. В ходе проспективного исследования пациентов с хроническими дерматозами и перенесенной новой коронавирусной инфекцией в анамнезе, манифестация кожной патологии была обнаружена у 53,3%, при этом вирусная инфекция в основном протекала в легкой форме (84,8% случаев). При проведении иммуногистохимического исследования автором обнаружена во всех биоптатах кожи умеренно и сильно выраженная цитоплазматическая экспрессия гранулярного характера белка нуклеокапсида и спайк-белка в эндотелии сосудов преимущественно ретикулярного слоя дермы, в периваскулярно расположенном воспалительном инфильтрате, в кератиноцитах, а также и в цитоплазме клеток групп потовых желёз. Автором установлено, что на фоне лечения с применением озонотерапии у пациентов с ковид-ассоциированными дерматозами достигнута клиническая ремиссия с регрессом 55-80% высыпаний в течение 2 недель, а также уменьшена экспрессия вирусных белков к коже. За время исследования ни у кого из участников не было отмечено побочных эффектов терапии, требующих отмены или коррекции лечения.

В заключении автором приведены результаты диссертационного исследования. Установлена наличие белка нуклеокапсида и спайк-белка в коже у больных с манифестацией или обострением дерматозов на фоне коронавирусной инфекции. Автором показано, что 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 растёт, однако особенности их возникновения и течения ещё изучаются. Кожный процесс, ассоциированный с коронавирусной инфекцией, обладает широкой вариабельностью клинической симптоматики, в связи с чем диагностика часто затруднена. Автором показано, что тяжесть течения коронавирусной инфекции не коррелирует с тяжестью дерматологических проявлений на фоне поражения SARS-COV-2. 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.

В своей работе диссертант описал и доказал, что озонотерапия обладает выраженной клинической эффективностью с высоким профилем безопасности у пациентов с COVID-19-ассоциированными дерматозами. Представленные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и цели исследования. Данные рекомендации обоснованы и не вызывают возражений.

Основные положения, выводы и рекомендации по использованию результатов проведенного исследования научно обоснованы, достоверны и обеспечены достаточным количеством данных. Содержание диссертационной полностью соответствует заявленной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.2 Патологическая анатомия.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

После ознакомления с диссертационной работой принципиальные замечания по работе отсутствуют. Однако в ходе рецензирования возникло

следующее замечаниеб относительно небольшое количество рисунков при достаточно большом количестве схем и таблиц.

Заключение

Таким образом, диссертационную работу Мартыненко Дарьи Марковны на тему: «Клинико-морфологическое исследование влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов» можно считать полностью завершенной, научно-обоснованной работой, содержащую в себе решение актуальной задачи – исследования влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов, что имеет существенное значение для дерматовенерологии и патологической анатомии.

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. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мартыненко Дарья Марковна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) доктор медицинских наук, профессор

 Н.М. Шарова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Шаровой Натальи Михайловны «заверяю»:

