

КЛЕБЛЕЕВА ГУЗАЛЬ ДАВЛЯТОВНА



монография

**ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ COVID-19 ИНФЕКЦИИ**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

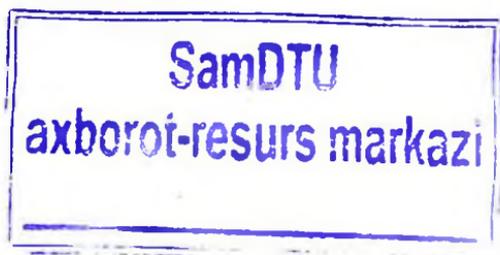
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КЛЕБЛЕЕВА ГУЗАЛЬ ДАВЛЯТОВНА



ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСЛЕ
ПЕРЕНЕСЕННОЙ COVID-19 ИНФЕКЦИИ

Монография



УОК 616.5:616-036.21

КВК 55.83+51.9

К 48

Клеблесева Г.Д.

Дерматологические проявления после перенесенной COVID-19 инфекции [Текст] / Г.Д. Клеблесева; редактор А.М. Мустафоев; переводчик А. Умрзоков. – Самарканд: Samarqand, 2024. – 100 с.

Составитель:

Клеблесева Г.Д. -Заведующая кафедрой кожных и венерических болезней самаркандского государственного медицинского университета, PhD

Рецензенты:

Ярмухамедова Н.А. -заведующая кафедрой инфекционных болезней самаркандского государственного медицинского университета, доцент

Манпанов А.М. -заведующий Кожных и венерических болезней, детских кожных и венерических болезней и СПИДа ТашПМИ, д.м.н., профессор.

Данная монография состоит из 4 основных глав, которые включают дерматологические изменения после перенесенной коронавирусной инфекции. Ранняя диагностика факторов риска, клинико-функциональных, биохимических, иммуногенетических аспектов, сдерживая развитие ее тяжелого течения и неприятных последствий. Эти вопросы, связанные с перечисленной проблемой, требуют детального изучения, что обосновывает актуальность монографии.

Монография предназначена для врачей - дерматовенерологов, инфекционистов, аллергологов, а также клинических ординаторов, резидентов магистратуры и докторантуры по данным специальностям.

ISBN 978-9910-771-26-2

© Клеблесева Г.Д. 2024 г

© Самарканд 2024 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19) И ЕЁ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
§1.1. Эпидемиология и патогенез коронавирусной инфекции.....	9
§1.2. Иммунологические изменения после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19)	11
§1.3. Дерматологические проявления и коронавирусная инфекция.....	15
§1.4. Аспекты лечения дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции	20
§1.5. Роль микроэлементов при лечении дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19).....	22
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	29
§2.1. Общая характеристика клинического материала	29
§2.2. Методы исследования.....	31
2.2.1. Общеклинические исследования.....	31
2.2.2. Иммунологические методы исследования	32
2.2.3. Спектрометрический анализ микроэлементного состава волос.....	36
§2.3. Методы статистического анализа.....	37
ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО	

СТАТУСОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)	39
§3.1. Особенности клинического течения у больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции	39
§3.2. Особенности микроэлементного статуса у пациентов с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19).....	55
§3.3. Особенности иммунологического статуса у пациентов с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19).....	64
ГЛАВА IV. КОРРЕГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19).....	76
§4.1. Лечение больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID – 19) ...	76
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	85
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	86

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ig	- иммуноглобулин
ИЛ	- интерлейкин
МЭ	- микроэлемент
Мкг	- микрограмм
ОАК	- общий анализ крови
ОАМ	- общий анализ мочи
TNF-α	- фактор некроз опухоли
NICE	- Национальный институт здравоохранения и передового опыта
TMPRSS2	- трансмембранная сериновая протеаза 2
РНК	- рибонуклеиновая кислота
ЦНС	- центральная нервная система
PRR	- рецепторы распознавания образов
ДК	- дендритные клетки
ИФН	- интерфероны
ОРДС	- острый респираторный дистресс-синдром
APC	- антигенпрезентирующие клетки
rDC	- дендритические клетки в легких
DLN	- лимфатические узлы
TCR	- рецепторы Т-клеток
CTL	- цитотоксические лимфоциты
NK	- естественные клетки-киллеры

Актуальность. В мире пандемия COVID-19 привела к серьезному кризису системы здравоохранения, предотвратить его последствия, становится актуальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...В декабре 2019 года коронавирусная инфекция, диагностированная у населения Китайской Народной Республики, провинции Хубэй, Уханя и быстро распространяющаяся по всему миру, по-прежнему остается одной из актуальных проблем здравоохранения. По состоянию на 31 июля 2021 года во всем мире было зарегистрировано 198165746 случаев заражения коронавирусом, из которых 4227760 человек умерли...»¹. «...В Республике Узбекистан за период пандемии было зарегистрировано 129327 случаев COVID-19, из которых умерло 874 человека...»². Рост заболеваемости коронавирусной инфекцией, течение этого заболевания с различными клиническими проявлениями, особенно недостаточная изученность патогенетических механизмов дерматологических изменений после коронавирусной инфекции, требует проведения научных исследований по состоянию микроэлементного статуса, а также иммунного статуса у пациентов с дерматологическими изменениями после коронавирусной инфекции.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на совершенствование приоритетных направлений дерматовенерологии, особенно ранней диагностики, лечения и профилактики дерматологических изменений после коронавирусной инфекции. Особое значение в этой связи имеет разработка и внедрение современных методов диагностики и лечения дерматологических изменений после коронавирусной инфекции.

В нашей стране осуществляются масштабные реформы по развитию медицинской сферы, адаптации медицинских услуг к требованиям мировых стандартов, совершенствованию методов раннего выявления, лечения и профилактики заболеваний. Для перехода медицинского обслуживания населения на новый уровень. «...повышение эффективности, качества и доступности оказываемой

¹ World Health Organization (acting as the host organization for the Partnership for Maternal, Newborn & Child Health) 2021 (66)/ ВОЗ

² BBC News UZBEK.COM

медицинской помощи населению, разработка стандартов диагностики и лечения, эффективных моделей диспансерной и патронажной службы, поддержка здорового брака и профилактика заболеваний...»³ определены приоритетные задачи. В связи с этим целесообразно снизить заболеваемость дерматологическими заболеваниями, разработать современные методы диагностики и лечения дерматологических изменений после коронавирусной инфекции.

Дерматологические проявления COVID-19 описаны в ограниченном количестве публикаций и в основном представлены описанием ряда случаев. Первое сообщение о проявлениях изменений кожи, связанных с COVID-19, был представлен итальянскими учеными, результаты этого исследования зафиксировали, что у 18 (20,4%) из 88 пациентов с COVID развились поражения кожи (Recalcati et al., 2020). Исследование итальянских авторов показало, что у 88 пациентов с COVID-19 показало, что у 20,4% пациентов наблюдались кожные проявления в виде эритематозных высыпаний, крапивницы и везикул, похожих на ветрянку, в основном на туловище с незначительным зудом или без него. Кроме того, авторы сообщили, что эти поражения кожи не коррелировали с тяжестью заболевания. В то же время сообщили, что у пациентов с COVID-19 может проявляться крапивница без каких-либо респираторных симптомов (кашля или лихорадки) (Henry et al., 2020).

В последние годы уделяется внимание патогенезу дерматологических изменений после перенесенной коронавирусной инфекции. Истинная причина дерматологических изменений, неопределенность в отношении того, появляются ли они в связи с прямым воздействием инфекции или связаны с системными заболеваниями (например, реактивными или вызванными лекарствами), и как лучше всего управлять ими, является актуальной проблемой, которая затрудняет понимание этих дерматологических проявлений (Н.А. Беляков, 2020).

В нашей стране проведен ряд научных исследований в области эпидемиологии, диагностики и лечения патологии внутренних

³ Узбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 26 июлдаги ПҚ-5198-сон «Аҳолига кўрсатилаётган tibбий ёрдам сифатини янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарори

Дерматологические проявления после перенесенной COVID-19 инфекции

органов при инфекции COVID-19, включая изучение проблемы влияния COVID-19 на терапевтические, офтальмологические патологии или болезнях при коронавирусной инфекции (Муминов Д.К., 2021; Фатаева Д.Р., 2022; Раимкулова Н.Р., 2022, Орипов А.И., 2022). Однако не были изучены микроэлементные и иммунологические особенности клинического течения дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции.

Стоит отметить, что, несмотря на то, что на сегодняшний день существует множество исследований, посвященных этой патологии, многие вопросы, связанные с микроэлементными и иммуногенетическими особенностями течения дерматологических изменений после коронавирусной инфекции, остаются невыявленными до конца.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19) И ЕЁ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§1.1. Эпидемиология и патогенез коронавирусной инфекции

Всемирная Организация Здравоохранения разработала глобальную платформу, для регистрации данных пациентов, инфицированных COVID-19, которая необходима для планирования и проведения противоэпидемических, информационных и лечебно-диагностических мероприятий в различных странах мира [128, с.1240; 135, с.43; 136, с.80].

Международным комитетом по таксономии этому возбудителю дано название - SARS-CoV-2а, в то время как Всемирной Организацией Здравоохранения стало применяться название COVID-19 [118, с.3; 119, с.6]. Пандемия COVID-19 привела к серьёзному кризису системы здравоохранения во всем мире и привела к беспрецедентным усилиям по сдерживанию пандемии и её последствий. На момент 31 июля 2021 года по всему миру было зарегистрировано 198165746 случаев коронавирусной инфекции, из которых умерло 4227760 человек [118, с.4]. В Республике Узбекистан за период пандемии было зарегистрировано 129327 случаев COVID-19, из которых умерло 874 человека [6, с.93; 118, с.3].

В настоящее время известно, что SARS-CoV-2 принадлежит к РНК-содержащим вирусам, семейства коронавирусов, линии Beta-CoV, источником инфицирования которой является человек, а пути передачи инфекции включают воздушно-капельный, контактный, воздушно-пылевой и фекально-оральный пути [8, с.66; 27, с.1407; 77, с.36; 79, с.56; 122, с.240; 127, с.16].

Патогенез COVID-19 не определен, но многочисленные исследования показывают, что вирус имеет тот же механизм, с помощью которого он проникает в клетки-хозяина или проникает в них, также как и SARS-COV-2 [1, с.15; 15, с.10; 33, с.28; 46, с.116; 54, с.503].

Согласно данным Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE), постковидные состояния

классифицируются на следующие временные характеристики: острая коронавирусная инфекция, при которой симптомы вирусной инфекции длятся до четырех недель, продолжающаяся симптоматическая коронавирусная инфекция от 4 до 12 недель, а также постковидный синдром который длится более 12 недель.

Происхождение SARS-CoV-2 точно не установлено, однако установлено, что летучие мыши являются источником связанных вирусов и что передача от человека человеку играет решающую роль в его патогенезе. После проникновения в клетки-мишени после ассоциации белка Spike с его рецептором вирусная РНК инкапсулируется, полиаденилируется и кодирует различные структурные и неструктурные полипептидные гены. Эти полипротеины расщепляются протеазами, проявляющими химотрип-синоподобную активность [59, с. 67; 64, с.203; 78, с.24; 80, с.25]. Хотя трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) является основной протеазой, связанной с активацией CoV, и была связана с активацией SARS-CoV-2, недавние данные анализа секвенирования одноклеточной РНК (scRNA-seq) показывают, что ACE2 и TMPRSS2 не экспрессируются [99, с.43; 116, с.88; 123, с.80; 130, с.138]. В той же клетке, что предполагает участие в этом процессе других протеаз, таких как катепсин В и L [138, с.18; 141, с.146].

В процессе инфицирования данным вирусом, происходит повреждение клеток с ангиотензинпревращающими фермент II типа рецепторами, которые расположены на поверхности клеток дыхательной системы, пищевода, почек, сердца, ЦНС и других органов [18, с.49]. Интересно отметить, что ранее Hamming et al. в своей работе продемонстрировали присутствие ACE2 в базальном слое эпидермиса и волосяных фолликулов, а также гладкомышечных клеток, окружающих слюнные и экзокринные железы [66; с. 631-637]. В то же время, Goren et al. выдвинули гипотезу о том, что рецепторы андрогенов также могут иметь большое значение при дерматологических проявлениях после COVID-19 инфекции [58, с.150].

§1.2. Иммунологические изменения после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19)

Несмотря на множество проводимых исследований в области изучения изменений иммунитета COVID-19, данная проблема до сих пор остаётся недостаточно изученной. При этом необходимо отметить, что согласно ряду авторов, иммунитет после перенесенной коронавирусной инфекции остаётся не стойким, что обуславливает повторное инфицирование вирусом [3, с. 705; 23, с.24; 38, с.192; 62, с.57; 85, с.35; 90, с.47].

Как правило, рецепторы распознавания образов (PRR) распознают вторгающиеся патогены, включая вирусы. Вирусы вызывают несколько ключевых иммунных ответов хозяина, такие как увеличение высвобождения воспалительных факторов, индукцию и созревание дендритных клеток (ДК) и увеличение синтеза интерферонов типа I (ИФН), которые важны для ограничения распространения вируса [92, с.65; 102, с.232; 124, с.113; 140, с.44]. SARS-CoV-2 активирует как врожденный, так и приобретенный иммунный ответ. CD4 + Т-клетки стимулируют В-клетки к выработке вирус-специфических антител, включая иммуноглобулины (Ig) G и IgM, а CD8 + Т-клетки напрямую убивают инфицированные вирусом клетки. Т-хелперы вырабатывают провоспалительные цитокины и медиаторы, помогающие другим иммунным клеткам. SARS-CoV-2 может блокировать иммунную защиту хозяина, подавляя функции Т-клеток, вызывая их запрограммированную гибель клеток, например, путем апоптоза. Кроме того, продуцирование хозяином факторов комплемента, таких как C3a и C5a, и антител имеет решающее значение в борьбе с вирусной инфекцией [3; 700-708-б].

Таким образом, патогенез дерматологических проявлений после COVID-19 во многом является результатом аномальной реакции хозяина или чрезмерной реакции иммунной системы у некоторых пациентов. Это приводит к локальному образованию чрезвычайно высоких уровней большого количества воспалительных цитокинов, хемокинов и свободных радикалов, которые вызывают серьезное повреждение легких и других органов. В худшем случае системный ответ приводит к полиорганной недостаточности и даже смерти [24, с.158; 35, с.4;

100, с.90]. Синдром острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) - основная причина смерти при COVID-19. Однако точная причина того, что это обычное иммунопатологическое событие для инфекций SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV, неясна, хотя, вероятно, это связано с генерацией цитокинового шторма [35, с.4]. В целом, следующие транскрипции дерматологических проявлений после COVID-19 инфекции SARS-CoV-2 отличается от других высокопатогенных коронавирусов и распространенных респираторных вирусов, таких как IAV, HPIV3 и RSV. Примечательно, что, несмотря на снижение ответа IFN-I и -III на SARS-CoV-2, недавние исследования показывают устойчивую сигнатуру хемокинов [63, с.66].

У пациентов с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) количество лейкоцитов может варьироваться в зависимости от лейкопении, лейкоцитоза и лимфопении, хотя лимфопения, по-видимому, встречается чаще. Важно отметить, что количество лимфоцитов связано с увеличением дерматологических проявлений после COVID-19 инфекции. Лимфопения и снижение количества лимфоцитов указали на плохой прогноз у пациентов с COVID-19 [7, с.32]. Этиология и механизмы лимфопении у пациентов с дерматологическими проявлениями после COVID-19 неизвестны, но SARS-подобные вирусные частицы и РНК SARS-CoV были обнаружены в Т-клетках, что свидетельствует о прямом влиянии вируса SARS на Т-клетки, потенциально через апоптоз [3, с.705; 6, с.94; 26, с.19; 89, с.366; 90, с.47].

Роль дендритических клеток в защите организма-хозяина с дерматологическими проявлениями после COVID-19 неясна. Во время заражения SARS-CoV функция антигенпрезентирующих клеток (APC) изменяется, и нарушение миграции дендритических клеток приводит к снижению праймирования Т-клеток [23, с.25; 75, с.70]. Это в свою очередь приводит к уменьшению количества вирусоспецифичных Т-клеток в легких. После первоначального заражения вирусом резидентные респираторные дендритические клетки в легких (гDC) ищут инвазивный патоген или антигены в инфицированных эпителиальных клетках, а при активации обрабатывают антиген и мигрируют в дренирующие (средостенные и шейные) лимфатические узлы (DLN). Попадая в DLN, гDC

представляют процессированный антиген в форме комплекса МНС / пептид наивным циркулирующим Т-клеткам. Взаимодействие рецептора Т-клеток (TCR) с комплексом пептид-МНС и дополнительные костимулирующие сигналы вызывают активацию Т-клеток, интенсивную пролиферацию и миграцию к месту инфекции [3, с.705; 23, с.25].

Цитотоксические лимфоциты (CTL) и естественные клетки-киллеры (NK) важны для контроля вирусной инфекции, а функциональное истощение цитотоксических лимфоцитов может увеличить тяжесть заболеваний. У пациентов с дерматологическими проявлениями после COVID-19 общее количество NK и CTL снижается, что происходит параллельно с истощением их функции и усилением регуляции ингибиторного рецептора NK CD94 / NK группы 2, члена А (NKG2A) [83, с.184]. После успешного выздоровления пациентов от COVID-19 количество NK- и CD8 + Т-клеток было восстановлено со сниженной экспрессией NKG2A. Кроме того, у пациентов с COVID-19 наблюдается более низкий процент CD107a + NK, IFN- γ + NK, IL-2 + NK и TNF- α + NK-клеток [83, с.184].

Как указано выше, повышенный апоптоз Т-клеток происходит у пациентов, инфицированных MERS, и вполне вероятно, что это также происходит у пациентов с дерматологическими проявлениями после COVID-19. Кроме того, имело место нарушение активации клеток CD4 и CD8, о чем свидетельствовало появление экспрессии CD25, CD28 и CD69 на этих субпопуляциях Т-клеток. Эти факторы вместе могут объяснять задержку развития адаптивного иммунного ответа и пролонгированный клиренс вируса после инфекции SARS-CoV у человека [8, с.67; 77, с.37; 114, с.100; 121, с.368; 133, с.108].

Для выработки нейтрализующих антител важно, чтобы вирусный антиген распознавался APC, поскольку они впоследствии стимулируют гуморальный иммунитет организма через вирусспецифические В и плазматические клетки [87, с.1216]. При SARS важными антителами являются IgM и IgG, которые были обнаружены в крови пациента через 3–6 дней после заражения, а IgG - через 8 дней [87, с.1215]. Антитела IgM, специфичные для SARS, исчезли к концу 12 недели, в то время как антитела IgG могут сохраняться в течение длительного времени. Это говорит о том, что образование антител IgG может иметь важное значение для

обеспечения долгосрочной защитной роли [87, с.1216]. Интересно, что 40–60% людей, не подвергавшихся воздействию SARS-CoV-2, также обладали ответами CD4 + клеток против SARS-CoV-2, что указывает на степень перекрестной реактивности между CoV-2 [87, с.1215].

Помимо клеточно-опосредованной и гуморальной защиты со стороны иммунной системы, высвобождение противовоспалительных цитокинов также помогает против инфекции COVID-19. Эффекторные цитокины, такие как IFN- γ , непосредственно ингибируют репликацию вируса и усиливают презентацию антигена [81, с.270]. Однако было высказано предположение, что SARS-CoV-2 из-за секреции нового короткого белка, кодируемогоorf3b, ингибирует экспрессию IFN- β и усиливает вирусную патогенность [81, с.271].

Среди медиаторов воспаления, высвобождаемых иммунными эффекторными клетками, находятся цитокины IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α и трансформирующий фактор роста (TGF) β и хемокины, такие как CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 и CXCL10 [35, с.4]. Ранние клинические проявления (лихорадка, спутанность сознания) и лабораторные показали (гиперферритинемия крови, лимфопения, пролонгированное протромбиновое время, повышенная лактатдегидрогеназа), повышенный уровень ИЛ-6, повышенный С-реактивный белок, повышенный уровень растворимого CD25 у пациентов с дерматологическими проявлениями после COVID-19 предполагают наличие CSS, вызывающий ОРДС и полиорганную недостаточность [35, с.4].

Причина устойчивости детей к COVID-19 также неясна. Кроме того, в других сообщениях высказывалась гипотеза, что более низкий риск инфицирования среди детей обусловлен дифференциальной экспрессией ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), который с возрастом увеличивает экспрессию его гена в назальном эпителии [18, с.50; 66, с.634; 71, с.75].

Необходимо отметить, что риски смертности после COVID-19 не были связаны с хронологическим возрастом или возрастными изменениями. Однако пока имеется ограниченное количество данных, позволяющих выделить какие-либо конкретные генетические маркеры. Кроме того, во всем мире предпринимаются

попытки определить генетику защитного иммунитета человека против инфекции SARS-CoV-2. Цель состоит в том, чтобы сравнить крайние значения восприимчивости к SARS-CoV-2 у молодых людей с дерматологическими проявлениями после COVID-19 и субъектов без дерматологических проявлений, несмотря на высокий уровень вирусного воздействия [107, с.63].

Ранний анализ образцов крови с использованием scRNA-seq выявил некоторые интересные особенности [39, с. 55; 41, с.28; 72, с.62]. К ним относятся разнообразный IFN-стимулированный ответ и подавление HLA класса II. Важно отметить, что циркулирующие лейкоциты не экспрессируют высокие уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов [15, с.10; 35, с.4].

В заключение следует отметить, что иммунный ответ хозяина является решающим фактором в развитии дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). И анализ этого ответа может дать более четкую картину того, как ответ хозяина влияет на продолжительность дерматологических проявлений у людей, перенесших коронавирусную инфекцию [3, с. 705; 25, с.7].

§1.3. Дерматологические проявления и коронавирусная инфекция

Как правило, кожа считается частью иммунной системы, поскольку она действует как щит против различных раздражителей окружающей среды, при этом нарушение целостности этого барьера из-за разрывов, царапин, игл, ранее существовавших инфекций или заболеваний кожи, ран и ожоги могут способствовать проникновению микроорганизмов [2, с. 425; 12, с. 280; 17, с. 58; 31, с. 80; 97, с. 508].

Следовательно, что пациенты без дерматологических проявлений после COVID-19 подвержены более частому возникновению дерматологических проявлений, что может быть связано с иммуносупрессивной терапией, используемой при лечении [48, с.35; 67, с.87; 108, с.123; 129, с.237; 139, с.112].

Являясь относительно новой патологией, коронавирусная инфекция ввиду полиорганного характера поражения организма, обладает множеством клинических проявлений, в том числе и

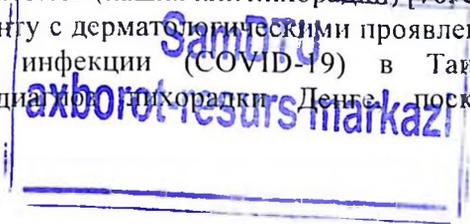
дерматологических, изучение которых до настоящего времени ещё остаются предметом исследований. С момента её распространения в обществе было очень мало сообщений о дерматологических проявлениях после COVID-19 у новорожденных и взрослых [2, с.425; 17, с.58; 31, с.80].

В начале пандемии редко документировали дерматологические изменения, возможно, из-за отсутствия условий к проведению полного обследования кожи, последующие исследования показали значительно большее количество случаев поражения кожи и возникновении дерматологических проявлений. Истинная причина дерматологических изменений после перенесенной коронавирусной инфекции, неопределенность в отношении того, появляются ли они в связи с прямым воздействием инфекции или связаны с системными заболеваниями (например, реактивными или вызванными лекарствами), и как лучше всего управлять ими, являются актуальными проблемами, которые затрудняют понимание этих дерматологических состояний [19, с.112; 31, с.80; 48, с.35].

Необходимо отметить, что дерматологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) описаны в ограниченном количестве публикаций и представлены в основном описанием серий случаев. Первое сообщение о дерматологических проявлениях после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19), составлено Recalcati et al. которое говорило о том, что у 16 из 92 после COVID-19 в (18,6%) развились дерматологические поражения [108, с.123]. Большинство этих повреждений были обнаружены на туловище, руках и ногах. Генерализованная макулярная или макулопапулезная экзантема была наиболее частым дерматологическим проявлением, за ней следовали везикулы, похожие на ветряную оспу, и холодовую крапивницу [108, с.123]. Эти воспалительные поражения чаще всего возникали на ранних этапах после выздоровления от болезни, а иногда были первичными, а иногда предшествующими системным инфекционным проявлениям. Повреждение эндотелия может быть ключевым механизмом в патогенезе «обморожения» после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19), а также, возможно, в развитии микроангиопатий. Сообщалось также о

сосудистых поражениях, включая обморожения, ретикулярное ливедо, некротическую пурпуру. В частности, значительный интерес вызвали поражение кожи по типу обморожения, описанное Pistorius et al. в журнале Journal de Médecine Vasculaire [101, с.222]. В отличие от воспалительных поражений, сосудистые поражения возникали позже по ходу болезни, обычно через несколько дней после появления общих симптомов. Поскольку ПЦР на мазках из носоглотки не проводилось в ранние сроки после COVID-19, дерматологические проявления, вероятно, были недооценены. Поэтому для всех пациентов, у которых были дерматологические поражения после вспышки SARS-CoV-2, большой интерес представляет проведение серологических тестов для оценки взаимосвязи между этими поражениями и инфекцией SARS-CoV-2 [2, с.426]. Во всех зарегистрированных случаях 100% пациентов сообщили о полном заживлении дерматологических поражений после заживления до 10 дней [2, с.425; 12, с.280; 31, с.82]. О рецидивах поражений не сообщалось. В некоторых случаях использование местных стероидов могло способствовать более быстрому разрешению поражений. Поскольку инфекция SARS-CoV-2 приводила к бессимптомным случаям в течение 14 дней после заражения, дерматологические проявления могли служить поздним индикатором инфекции, помогая поставить своевременный диагноз [44, с.37; 48, с.35; 67, с.87].

Недавнее итальянское исследование 88 пациентов с дерматологическими проявлениями после коронавирусной инфекции (COVID-19) показало, что у 20,4% пациентов наблюдались дерматологические проявления в виде эритематозных высыпаний, крапивницы и везикул, похожих на ветрянку, в основном на туловище с незначительным зудом или без него. Кроме того, авторы сообщили, что эти поражения кожи не коррелировали с иммунологическими состояниями организма. Аналогичным образом, Henry et al. сообщили, что у пациентов с дерматологическими проявлениями после коронавирусной инфекции (COVID-19) может возникнуть крапивница без каких-либо респираторных симптомов (кашля или лихорадки) [70, с.180]. С той же стороны, пациенту с дерматологическими проявлениями после коронавирусной инфекции (COVID-19) в Таиланде ошибочно поставили диагноз лихорадки Денге, поскольку



основными проявлениями были дерматологическая сыпь с петехиями и низким количеством тромбоцитов [69, с.56]. В целом Galván Casas et al. провели первое проспективное исследование для классификации дерматологических проявлений после болезни. Дерматологические проявления разделили на пять основных клинических паттернов, включающих псевдообморожение (19%), везикулярные высыпания (9%), крапивницу (19%), макулопапулы (47%) и ливедо или некроз (6%) [55, с.77]. В этих условиях дерматологи должны уделять особое внимание пациентам с дерматологической сыпью после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) [55, с.78].

Кроме того, имелись сообщения о широком спектре дерматологических проявлений, связанных с инфекцией, вызванной тяжелым острым респираторным синдромом, обусловленным коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) и охватывающим почти все воспалительные процессы [2, с.425]. Разнообразие наблюдаемых дерматологических проявлений значительно отличалось по сравнению с другими вирусными инфекциями, которые обычно проявляются характерными дерматологическими узорами. Также следует отметить кажущуюся высокой (по оценкам одного исследования 20%) распространенность среди взрослых, которые редко обращаются с вирусными экзантемами. Понимание истинной распространенности дерматологических изменений осложняется отсутствием тестирования, а также вероятной предвзятостью в имеющихся публикациях [12, с.280; 17, с.58; 48, с.35; 69, с.56].

Самая крупная на сегодняшний день серия дерматологических проявлений, в которую вошли 375 пациентов, выделила 5 преобладающих морфологических паттернов таких, как пятнисто-папулезные высыпания, крапивница, псевдо-обморожение, везикулярные высыпания и ливедоид [55, с.78]. Способность характеризовать и классифицировать дерматологические изменения по морфологическим паттернам поможет обосновать гипотезы и последующие исследования задействованных механизмов. Например, ливедоидные изменения связаны с окклюзией дерматологических сосудов, а исследования у пациентов после перенесенной COVID-19 инфекции и ливедоидными изменениями указали на вероятную комплемент-опосредованную васкулопатию, которая может предвещать системный тромбоз [55, с.78].

Кроме того, акральные дерматологические изменения, похожие на обморожение (также известных как пальцы ног после COVID-19), вызвало путаницу и споры среди дерматологов. Обнаружение подобных изменений, похожих на обморожение, у нескольких пациентов с задокументированным после COVID-19 инфекции, а также ранние сообщения ультраструктурного обнаружения после инфекции SARS-CoV-2 и сильного сигнала интерферона I типа в этих дерматологических поражениях предполагают патофизиологическую связь, выходящую за рамки временной ассоциации [2, с. 426]. Тем не менее, в других исследованиях серий случаев с данными дерматологическими проявлениями не удалось обнаружить после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции ни с помощью мазка из носоглотки, ни с помощью серологических тестов. Остается неизвестным, является ли это проявлением поздней фазой иммунного ответа после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) или она связана с неспособностью вызвать гуморальный иммунитет [84, с.243].

При этом крайне важно не упускать из виду и другие дерматологические изменения у пациентов с дерматологическими проявлениями. Также необходимо помнить, что поражения кожи могут быть связаны с побочными эффектами лекарств или другими осложнениями инфекции (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) [15, с.11].

Следует отметить, что механизмы дерматологических проявлений, связанных после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19), еще до конца не изучены. Кроме того, до сих пор остается неясным, являются ли дерматологические проявления вторичными изменениями поствирусной иммунологической реакцией или первичной инфекцией самой кожи. Также, разница во времени начала воспалительных и сосудистых поражений может указывать на то, что эти дерматологические поражения имеют разное происхождение [21, с.40; 44, с.37]. В связи с чем, проведение углубленных исследований в области дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции является крайне актуальной проблемой [44, с.37].

§1.4. Аспекты лечения дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции

До сих пор конкретное лечение дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 не создано. Основываясь на патологические особенности и клинические фазы COVID-19, у пациентов перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19) стали использовать следующие классы препаратов: противовирусные средства, ингибиторы воспаления - противоревматические препараты, низкомолекулярные гепарины, плазма и гипериммунные иммуноглобулины [12, с.278; 14, с.50; 73, с.67; 98, с.174; 139, с.112; 144, с.36]. На ранних стадиях после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции противовирусные средства могут предотвратить прогрессирование заболевания, в то время как иммуномодулирующие и противовирусные средства улучшают клинические исходы у пациентов [12, с.280; 14, с.50; 73, с. 67; 98, с.174; 113, с. 953; 138, с.18; 144, с.7].

С началом пандемии после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) по всему миру стали проводиться исследования, направленные на выявление лекарственных средств, а также терапевтических подходов к лечению. В связи со сложными патофизиологическими механизмами возникновения дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции, а также легочными и внелегочными проявлениями и иммуноопосредованными эффектами лечение после перенесенной коронавирусной инфекции, представляет собой довольно сложную задачу по сравнению с другими вирусными заболеваниями [12, с.279; 14, с.49; 73, с.67; 98, с.174; 113, с.953; 139, с.110; 144, с.36].

Немедикаментозные вмешательства, включая гипербарическую оксигенотерапию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), агрессивный диализ и другие вмешательства, все с различной степенью клинического успеха. используются после COVID-19 [12, с.280; 14, с.50; 73, с.67; 98, с.174; 139, с.112; 144, с.36].

COVID-19 поднял много важных вопросов о текущем ведении пациентов с дерматологическими заболеваниями. В первые дни

пандемии было разработано множество экспертных рекомендаций о том, как лучше всего вести пациентов, получающих системную иммуносупрессивную терапию, показанную при дерматологических проявлениях, включающих кортикостероиды и биологические агенты [19, с.112; 28, с.2; 43, с.1034; 58, с.152; 86, с.1218; 103, с.72; 139, с.111].

Во всем мире было создано множество реестров для сбора данных о клинических исходах у пациентов с определенными дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции. Важным вопросом является, имеется ли у пациентов повышенная восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались дерматологические проявления. Разработка совместных исследований и систем для быстрого проведения исследований в различных системах здравоохранения с целью изучения дерматологических проявлений инфекции после COVID-19 еще одна актуальная проблема современной дерматовенерологии [54, с.503; 74, с.49; 101, с. 221; 111, с.56; 139, с.112].

Вопрос о том, нуждаются ли все пациенты с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) в квалифицированной дерматологической помощи, обсуждался, особенно в случаях вероятных неспецифических дерматологических реакций, таких как патологические высыпания или крапивница, наблюдаемые после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции [19, с.112; 29, с.79; 45, с.27; 58, с.145; 74, с.50; 86, с.1218].

Conforti et al. предположили, что иммунодепрессанты могут быть связаны с более высоким риском оппортунистических инфекций, поскольку они ослабляют иммунный ответ [45, с.28]. Таким образом, Conforti et al., предположили, что использование биопрепаратов должно быть взвешено в условиях пандемии, в целях ограничения и/или сокращения времени приёма этих препаратов и прекращения приема всех иммунодепрессантов у пациентов после перенесенной COVID-19 инфекции [45, с.28].

Согласно консенсусу экспертов, из Новой Зеландии и Австралии, рекомендовано отменять все иммунодепрессанты (за исключением системных кортикостероидов, которые не следует внезапно отменять или снижать) у пациентов без дерматологических

проявлений после перенесенной COVID-19 инфекции, в течение как минимум 4 недель. В то время как для пациентов с дерматологическими проявлениями, дозу иммуномодуляторов следует уменьшить или отменить на срок до 2 недель. Напротив, *Bashyam et al.* сообщили, что некоторые биопрепараты могут даже играть защитную роль и усиливать aberrантный иммунный ответ на COVID-19 [26, с.19].

§1.5. Роль микроэлементов при лечении дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19)

В настоящее время в лечении дерматологических изменений и патологии после коронавирусной инфекции, нет единого подхода: так как в каждом случае заболевания её тактика определяется индивидуально, с учетом ряда факторов [19, с.112; 29, с.79; 43, с.1034; 58, с.146; 74, с.50; 94, с.669; 139, с.112].

Известно, что кожа человека является местом, где на котором растет множество условно-патогенных микроорганизмов (3,2-98%. 7,5 -11,1 КОЕ). Снижение тургора кожи, постоянная травматизация кожи вследствие зуда и расчесывания, нарушение сальной и потовой секреции, сдвиг pH кожи в сторону алкалоза, нарушение микроциркуляции создают благоприятные условия для колонизации/размножения патогенной микрофлоры и в дальнейшем развитии дерматологических высыпаний после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19).

Персистенция вирусов в тканях является пожизненной и, к сожалению, до сих пор нет средств, которые способствуют полному избавлению

организма от вирусных частиц. Так как эволюционно вирусы служили переносу «блоков» генетической информации, т.е. у бактерий до 30% генома может состоять из инкорпорированных вирусов, который несут специфическую информацию о генах ферментов, инактивирующих антибиотиков.

Одной из важных составляющих лечения при дерматологических проявлениях является применение витаминов и микроэлементов, а также коррекция диеты. Выявленные микроэлементы ранжировали по следующей классификации:

1. По жизненной необходимости:

- эссенциальные МЭ: Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn;
- условно-эссенциальные: As, B, Br, F, Li, Ni, V, Si;
- токсичные: Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Vi, Tl;
- потенциально-токсичные: Gt, Au, In, Rb, Ag, Ti, Te, U, W,

Sn, Zr и др.

2. По иммуномодулирующему эффекту;

- эссенциальные для иммунной системы: Zn, I, Li, Cu, Co, Cr, Mo, Se, Mn, Fe;

- иммунотоксичные: Al, As, B, Ni, Cd, Pb, Hg, Be, Vi, Tl, Ge, Au, Sn, Cl и др.

Микроэлементы несмотря на их ультранизкое содержание в организме, играют важные роли во множестве биохимических процессах, таких как действие на специфические рецепторы, влияние на активность ферментов и гормонов, белки-переносчики и др., что находит свое отражение в функциональном состоянии иммунной, эндокринной и многих жизненно важных систем [10, с.43; 11, с.124; 30, с.350; 76, с.678; 95, с.851; 104, с.680].

Микроэлементы, включая витамины и минералы, не входят в важные компоненты структуры кожи, но они также могут модулировать несколько биологических функций. Хотя важность этих микроэлементов широко признана, терапевтические средства, использующие такие питательные вещества, ограничиваются антиоксидантами и стимуляцией заживления ран [10, с.42; 11, с.124; 32, с.349; 76, с.690; 104, с.681]. Как находки, которые необходимо показать новую роль витамина D в стимуляции главного эпидермального антимикробного пептида, кателицидина, тем самым стимулируя врожденный иммунитет (Gombart et al., 2005), необходимый в дальнейших исследованиях, чтобы лучше понять ранее неопределенную роль питательных микроэлементов с целью разработки потенциальных терапевтических агентов для лечения дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции.

Tamsen-Jones K. et al. еще в 1987 году выделили 15 наиболее важных микроэлементов, 5 из которых неметаллы, такие как йод, селен, фтор, кремний и возможно мышьяк, в то время как оставшиеся относятся к металлам - медь, железо, марганец, цинк, кобальт, никель, хром, ванадий, молибден и олово.

Микроэлементы играют важную роль в иммунной системе и, следовательно, могут оказать положительное влияние на исход лечения дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) [32, с.349; 93, с.271; 95, с.851; 104, с.680]. Антиоксиданты усиливают естественные клетки-киллеры и лимфоцитарную активность, а также увеличивают продукцию интерлейкина-2 [32, с.349; 93, с.272; 104, с.681].

Дефицит цинка — это когда организму не хватает минерального цинка. Цинк важен для иммунной системы, заживления ран и нормального роста и развития волос и ногтей. Умеренный дефицит (низкий уровень цинка в биологическом материале) напоминает акродерматит и алопецию, а выраженный дефицит цинка вызывает дерматологические изменения в виде пигментации, замедление роста волос и ногтей, а также повреждения кожи на участках тела, подвергающихся, в частности, многократному давлению и трению. Всего 6% цинка в организме находится в коже. Цинк присутствует как в эпидермисе, так и в дерме, хотя его уровень в эпидермисе в пять раз выше. В физиологии кожи цинк стабилизирует клеточные мембраны, служит важным кофактором для нескольких металлоферментов и участвует в митозе и дифференцировке базальных клеток. В нормальной коже человека цинк экспрессируется в базальных кератиноцитах эпидермиса и в клетках волосяных фолликулов. Цинк экспрессируется в волосяных фолликулах и на низких уровнях в базальных клетках эпидермиса; кроме того, цинк значительно индуцируется в пролиферирующих базальных кератиноцитах при химической стимуляции или повреждении. Таким образом, активные кератиноциты указывают на роль цинка в эпидермальной пролиферации [107, с.63]. Исходя из этих данных, состояние больных, которые перенесли коронавирусную инфекцию (COVID-19) может повлиять на прогрессирование и исход болезни. Несмотря на отсутствие сообщений о недоедании в медицинских учреждениях или в домашней изоляции после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19), такие состояния, как проблемы с жеванием, физические недостатки и когнитивные нарушения могут спровоцировать истощение [98, с.174].

Кроме того, нутрициальный статус, зависящий как от макро-, так и от микронутриентов, имеет жизненно важное значение для здоровья кожи. Правильное питание дополняет эндогенные факторы в регулировании барьерной функции кожи. Яркими примерами питательных веществ являются кальций и витамин С, которые отвечают за дифференцировку кератиноцитов, основного типа клеток эпидермиса. Кальций элемент природной твердости. В коже его больше, чем в плазме крови. Играет роль «сшивающего агента» поддерживает влагоудерживающую функцию кожи. Помогает коже восстановить необходимый уровень влаги. При нехватке кальция кожа становится тонкой и хрупкой, даже бумажной. Снижение нутритивного статуса может изменить структурную и биологическую функцию кожи, приводящих к дерматологическим аномалиям, включая сухость кожи.

Минералы, включая цинк, медь и селен, также играют важную роль в поддержании здоровья кожи. Цинк является важным кофактором многих металлоферментов. Цинк контролирует выработку кожного сала. Благодаря чему, препятствует образованию воспалений и черных точек. Его основная функция защищать кожу от фотоповреждений за счет поглощения ультрафиолета. Хотя у пациента с дерматологической патологией также наблюдалось значительное снижение уровня цинка, добавки цинка не приводит к клиническому улучшению данной патологии. Подобно цинку и витаминам С и Е, медь с пептидами также служит антиоксидантом, защищая кожу от повреждений, которые вызвано увеличением уровня свободных радикалов, вызванным ультрафиолетовым светом. Одна из главных задач цинка поддержание хорошего состояния кожи, ногтей и волос. Кроме того, известно, что медь стимулирует созревание коллагена, поэтому имеет решающее значение для улучшения эластичность и толщина кожи. Наконец, селен защищает кожу от окислительного стресса, вызванного УФ-излучением, стимулируя активность селен-зависимые антиоксидантные ферменты. глутатионпероксидаза и тиоредоксинредуктаза, которые присутствуют в плазматической мембране эпидермальных кератиноцитов [96, с.7]. Результаты исследований на людях показали, что увеличение количества селена в рацион приводят к увеличению уровня глутатиона

пероксидазы у пациентов с дерматологическими проявлениями, что приводит к улучшению состояния. Поскольку дефицит селена обнаружен у пациентов с дерматологическими проявлениями, уровень селена является одним из главных маркеров этого заболевания.

Цинк необходим для поддержания адекватного состояния иммунной и окислительно-восстановительной систем, а также предотвращает проникновение вируса внутрь клеток респираторной системы. Фактически, его дефицит можно считать одним из факторов риска, который может предрасполагать к появлению дерматологических проявлений после перенесенной COVID-19 инфекции и ухудшать прогноз [98, с.174]. Соли цинка, по-видимому, подавляют репликацию некоторых вирусов, включая SARS-CoV. Таким образом, обеспечивая правильное потребление цинка возможно улучшение реакции хозяина и защиту после перенесенной коронавирусной инфекции [98, с.175; 104, с.683]. Клинические испытания показали, преимущества приема препарата цинка как в монотерапии, так и в сочетании с витаминами D или C для пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19). Эффективность лечения заключались в уменьшении дерматологических проявлений, гиперемии и зуда наблюдаемых у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) [104, с.680]. Селен- антиоксидант, селен помогает поддерживать эластичность в тканях, в том числе и в коже [96, с.6].

Согласно Zhang et al. (2020), употребление селена в высоких дозах обладают свойствами подавления жизненного цикла и мутаций вирулентности после SARS-COV-2, что в свою очередь ослабляет окислительный стресс, вызванный вирусом, а также повреждения органов [143, с.135]. Этот положительный эффект может быть использован у пожилых пациентов, особенно подверженных риску появления дерматологических проявлений после COVID-19, поскольку дефицит селена положительно коррелирует увеличение воспалительных процессов [143, с.136].

Широкое применение в консервативном лечении дерматологических проявлений нашло применение витаминов и микроэлементов, однако применение большинства микроэлементных препаратов проводится эмпирически без учета

количественного и качественного содержания микроэлементов в организме. Марганец- увеличивает синтез протеогликанов, что необходимо для сохранения тургора кожи. Медь повышает способность кожи к самозаживлению. Увеличивает плотность и прочность кожи. Необходимый компонент система образования коллагена и эластина. Несмотря на их эффективность, большинство рекомендаций по применению микроэлементов в лечении дерматологических проявлений после коронавирусной инфекции (COVID-19) часто научно необоснованно, и количество работ ограничено. Кроме того, исследования в области изучения путей коррекции дефицитов микроэлементов, также немногочисленны. Также необходимо отметить, что нерациональное применение микроэлементов может негативно сказаться на состоянии не только организма, но кожи и волос, вызывая микроэлементозы, что служит предпосылкой для изучения и разработки научно-обоснованных подходов к применению микроэлементов при дерматологических проявлениях после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) [10, с.42; 11, с.124].

Резюме.

Международным комитетом по таксономии этому возбудителю дано название - SARS-CoV-2а, в то время как Всемирной Организацией Здравоохранения стало применяться название COVID-19 [118, с.3; 119, с.6]. Пандемия COVID-19 привела к серьезному кризису системы здравоохранения во всем мире и привела к беспрецедентным усилиям по сдерживанию пандемии и её последствий. На момент 31 июля 2021 года по всему миру было зарегистрировано 198165746 случаев коронавирусной инфекции, из которых умерло 4227760 человек [118, с.4]. В Республике Узбекистан за период пандемии было зарегистрировано 129327 случаев COVID-19, из которых умерло 874 человека [6, с.93; 118, с.3].

У пациентов с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) количество лейкоцитов может варьироваться в зависимости от лейкопении, лейкоцитоза и лимфопении, хотя лимфопения, по-видимому, встречается чаще. Важно отметить, что количество лимфоцитов

связано с увеличением дерматологических проявлений после COVID-19 инфекции. Лимфопения и снижение количества лимфоцитов указали на плохой прогноз у пациентов с COVID-19 [7, с.32].

Необходимо отметить, что риски смертности после COVID-19 не были связаны с хронологическим возрастом или возрастными изменениями. Однако пока имеется ограниченное количество данных, позволяющих выделить какие-либо конкретные генетические маркеры. Кроме того, во всем мире предпринимаются попытки определить генетику защитного иммунитета человека против инфекции SARS-CoV-2. Цель состоит в том, чтобы сравнить крайние значения восприимчивости к SARS-CoV-2 у молодых людей с дерматологическими проявлениями после COVID-19 и субъектов без дерматологических проявлений, несмотря на высокий уровень вирусного воздействия [107, с.63].

Необходимо отметить, что дерматологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) описаны в ограниченном количестве публикаций и представлены в основном описанием серий случаев. Первое сообщение о дерматологических проявлениях после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19), составлено Recalcati et al. которое говорило о том, что у 18 из 88 после COVID-19 в (20,4%) развились дерматологические поражения [108, с.123]. Большинство этих повреждений были обнаружены на туловище, руках и ногах.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

§2.1. Общая характеристика клинического материала

Для изучения особенностей течения дерматологических проявлений у больных, нами были изучены 108 больных после перенесенной коронави-русной инфекции, 61 из которых были с дерматологическими проявлениями, которые обратились в Самаркандский областной кожно-венерологический диспансер с июня 2020 по июль 2021 года.

При выполнении работы мы пользовались классификацией по ВОЗу.

«...6 октября 2021 г. ВОЗ официально опубликовала отчет об исследовании по протоколу Delphi и дала определение «Постковидное состояние». Постковидное состояние (ПКС) возникает у лиц после перенесенной подтвержденной лабораторно коронавирусной инфекции (обнаружение SARS-CoV-2), обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом». Дерматологические проявления ПКС: выпадение волос; высыпания по типу акродерматита; папуло-сквамозные высыпания; уртикарные высыпания; папуло-везикулярные высыпания; пузырьковые высыпания по типу герпеса.

Критериями включения явились:

- больные, перенесшие COVID-19, в возрасте от 18 лет и старше;
- критерии соответствия либо установленный диагноз «Постковидное состояние»;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения:

- больные с ПКС в возрасте до 18 лет;
- несоответствие критериям постковидного состояния;
- отказ от участия в исследовании;
- отказ от прививания.

Основную группу составили 61 (44,0%) больных, у которых наблюдались дерматологические проявления, а группу сравнения - 47 (34,0%) больных без дерматологических проявлений. Все вышеуказанные больные перенесли коронавирусную инфекцию (COVID-19) и находились в постковидном состоянии.

Контрольная группа была представлена 30 (22%) практически здоровыми добровольцами (рис. 2.1).

У всех пациентов без дерматологических проявлений, вошедших в наше исследование, дерматологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдались после выздоровления от COVID-19.

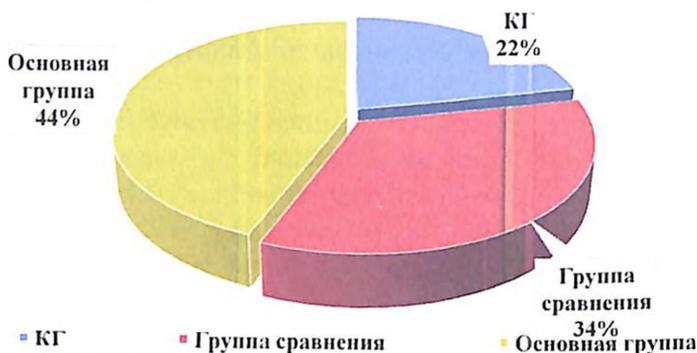


Рис 2.1. Распределение обследованных больных по группам

По мере изучения новой коронавирусной инфекции, стало известно, что пол больных имеет важное прогностическое значение. У мужчин чаще наблюдались дерматологические проявления, чем у женщин (рис. 2.2).

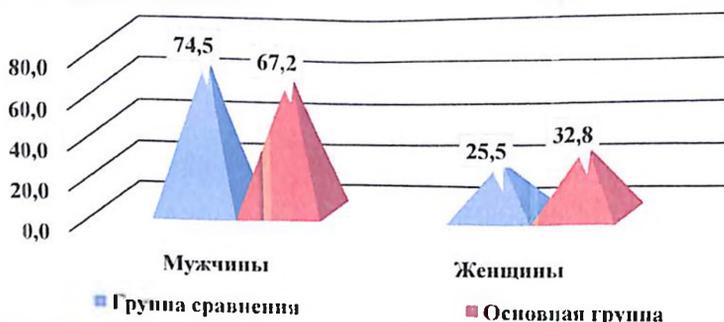


Рис. 2.2. Распределение больных, включенных в исследование в зависимости от пола

Как видно из приведенных в таблице данных, наиболее часто заболели мужчины в возрасте старше 40 лет.

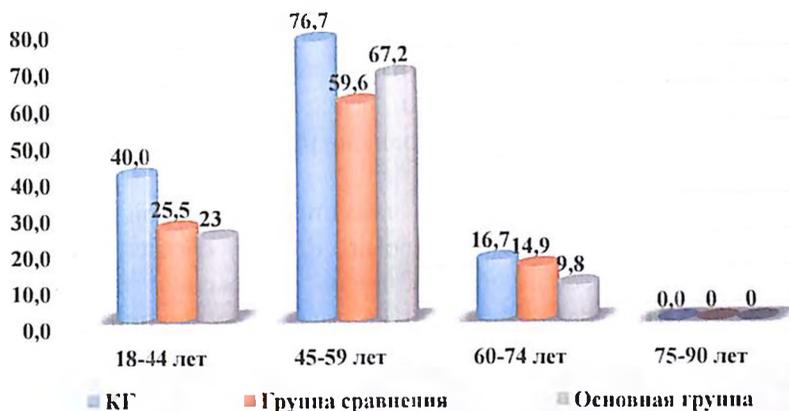


Рис. 2.3. Распределение обследованных больных по возрасту
Средний возраст всех больных составил $54,2 \pm 12,3$ (рис. 2.3).

§2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические исследования.

Согласно общепринятым стандартам, всем пациентам были проведены комплексные обследования. Обследование начиналось со сбора подробного и углубленного анамнеза заболевания и жизни больного, для того чтобы выявить возможные этиологические факторы, которые привели к возникновению дерматологических проявлений.

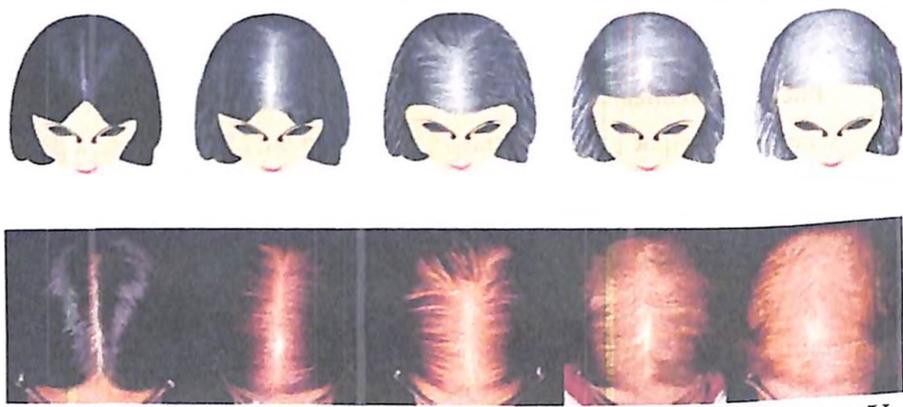
Общий (клинический) анализ крови; биохимический анализ крови: АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин и мочевины, ЛДГ, КФК, ферритин, общий белок, альбумин; коагулологические исследования: протромбиновое время (протромбиновое отношение и % протромбина по Квику). Мы проводили объективный осмотр, включающий в себя: визуальную и пальпаторную оценку кожи. Для обеспечения начальной ориентации и для формулировки дифференциального диагноза, проводили идентификацию первичного очага. В этом случае проводили поиск для определения первичного заболевания. Кроме того, мы определяли особенности морфологических элементов высыпаний (цвет, форма,

Дерматологические проявления после перенесенной COVID-19 инфекции

консистенция, локализация и др.) в совокупности с общими свойствами кожи (общая окраска, состояние секреторной деятельности, эластичности и др.) и характером воспалительного процесса (гнойный, пролиферативный), которые являлись важнейшими признаками того или иного заболевания.

Всем больным проводили исследование: общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, иммунограмма и спектрометрический анализ волос.

В целях оценки степени тяжести диффузной алопеции использовалась классификация Sinclair (2006), согласно которой различали 5 стадий облысения. Степень выраженности алопеции оценивалась согласно классификации Sinclair (2006) у женщин (рис. 2.4).



Стадия I Стадия II Стадия III Стадия IV Стадия V
Рис. 2.4. Схематическое и фотографическое изображение диффузной алопеции у женщин согласно классификации Sinclair 2006

Одним из главных критериев диагностики и дифференциальной диагностики дерматологических заболеваний являлся клинический анализ морфологических элементов высыпаний.

2.2.2. Иммунологические методы исследования

Анализ, определяющий антитела на COVID-19 является ПЦР диагностика. Всем пациентам, находящимся в КОВИД центрах, было проведено данное исследование для подтверждения диагноза. Пациентам при обращении в Самаркандский областной кожно-

венерологический диспансер было проведено ИФА диагностика COVID-19. Для уточнения диагноза всем больным для оценки стадии инфицирования, проводили ПЦР и ИФА.

Такое тестирование показывает высокие результаты по точности, но есть важный нюанс. У человека сначала в ответ на заражение вырабатываются антитела IgM, а уже позже спустя 12 недель вырабатывается IgG, в постковидном периоде.

Следовательно, в разное время целесообразно делать различные ИФА-тесты. Так, IgM имеется в организме при выраженной симптоматике болезни (обычно на 5-7 дней после первых симптомов), а затем концентрация этих антител падает. Фактически проверка на IgM может быть альтернативой ПЦР во время активной стадии коронавирусной инфекции.

Тест на IgG показывает наличие иммунитета к COVID-19. Делать его целесообразно уже через 4-6 недель после первых симптомов, а то и позже (7-12 недель). Причиной для сдачи анализа на IgG часто является желание человека понять, перенес ли он коронавирусную инфекцию или нет, выработался ли у его организма стойкий иммунитет к инфекции. В диагностике после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) он позволяет определить количественный уровень содержания антител IgM или IgG к штамму SARS-CoV-2 коронавируса в клиническом образце (сыворотке, гепаринизированной или цитратной плазме) на автоматизированных анализаторах. Данный метод исследования мы использовали в нашей работе. Принцип реакции: двухстадийный сэндвич-метод. В реакционную систему входят субстрат, окислитель, фермент-катализатор. В качестве метки обычно используют фермент-катализатор (пероксидаза, микропероксидаза (фрагмент цитохрома C), чувствительность метода в данном случае оценивается в 10–13 М антигена, или молекулы субстрата (изолюминол, эфиры акридина), чувствительность метода в данном случае оценивается в 10–12 М или до 0,2 пг антигена для изолюминола, до 10–18 М антигена для эфиров акридина. Процедура тестирования с использованием в качестве метки «фермента-катализатора».

Первый этап: в реакционную ячейку дозируются определенные количества образца, раствора для обработки образца, парамагнитных микрочастиц, покрытых SARS-CoV-2 антигеном в буфере с консервантами, затем инкубация, в результате антитела к

SARS-CoV-2, присутствующие в образце, связываются с SARS-CoV-2 антигенами, иммобилизованными на поверхности микрочастиц. Микрочастицы захватываются магнитом, в то время как несвязанные вещества удаляются путем промывки. После промывки в реакционную ячейку дозируются раствор разбавителя, конъюгат щелочной фосфатазы с моноклональными мышинными античеловеческими антителами в буфере с консервантами. При инкубации конъюгат щелочной фосфатазы с моноклональными мышинными античеловеческими антителами связывается с комплексом парамагнитных частиц и SARS-CoV-2 антителами. Микрочастицы захватываются магнитом, в то время как несвязанные вещества удаляются путем промывки.

Второй этап: в реакционную ячейку добавляется раствор субстрата. Разложение субстрата катализируется конъюгатом щелочной фосфатазы с моноклональными мышинными античеловеческими антителами иммунокомплекса, оставшегося на микрочастицах. Полученная хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (ОСЕ) при помощи встроенного фотоумножителя. Количество SARS-CoV-2 антител в образце пропорционально количеству относительных световых единиц (ОСЕ), образованных в ходе реакции. Концентрация SARS-CoV-2 антител определяется по калибровочной кривой.

Определение TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6

Первые моноклональные антитела (МКАТ) предварительно иммобилизованы на внутренних поверхностях ячеек твердых планшетов для ИФА. В первые две вертикальных ряда ячеек планшеты вносят 100 мкл стандартов: А-0 пг/мл исследуемого цитокина, В-50 пг/мл, С-250 пг/мл, D-500 пг/мл, Е - 1000 пг/мл, F - 2000 пг/мл цитокинов. В остальные ячейки вносят по 100 пг/мл образцов. Образцы и стандарты вносят в рекомендуемых буферах. Планшет инкубируют в течение 1,5 часов при 18-20°C. После инкубации, раствор из ячеек удаляется с помощью пипетки или вакуумного насоса. Затем ячейки трижды промываются внесением 300 мкл промывочного раствора в каждую из них. Остатки промывочного раствора удаляются с помощью пипетки или вакуумного насоса. Вторые МКАТ, меченные биотином, вносят по 100 мкл и инкубируют образцы с ними в течение 1,5 часа при

непрерывном встряхивании при 18°C. После инкубации, раствор из ячеек удаляется с помощью пипетки или вакуумного насоса. Ячейки трижды промываются внесением 300 мкл промывочного раствора в каждую из них. Остатки промывочного раствора удаляются с помощью пипетки или вакуумного насоса. Конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена разбавленной 1:100 буфером вносят по 100 мкл во все планшеты и инкубируют при 18°C и непрерывном встряхивании в течении часа. После инкубации раствор из ячеек удаляется с помощью пипетки или вакуумного насоса. Индикаторным механизмом в этом тесте является высокое сродство к биотину, который конъюгирован со вторыми МКАТ, используемыми в тесте. После этого проводят этапы отмывки и окраски.

Измерение уровня цитокинов. В настоящей работе для определения уровня цитокинов в сыворотки крови применяли твердофазные иммуноферментные методы, получившие наиболее широкое распространение. В данных системах используются наборы из нескольких антител. В качестве первых антител используются моноклональные антитела (мАТ), которые собираются на 96-луночных планшетах и обладают способностью захватывать антиген (цитокин) из раствора. В качестве вторых антител использовали биотинилированные поликлональные антитела (пАТ), которые «открываются» стрептавидин-фермент-субстратным комплексом. Возможно также использование наборов из трёх антител, когда вторые поликлональные антитела «открываются» антивидовыми антителами, конъюгированными с ферментами. В результате образуется «сэндвич» из двух или трех антител и молекулы антигена между ними. Количественную оценку результатов проводили, сравнивая результаты с кривой зависимости оптической плотности раствора от концентрации стандартного антигена. Для расчета используется линейный участок стандартной кривой.

Инфекция после перенесенной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) также может быть обнаружена косвенно – путем измерения иммунного ответа хозяина на вирус SARS-CoV-2. Серологическая диагностика особенно важна для пациентов, которые могут обратиться за помощью по прошествии двенадцати недель от начала заболевания. Серологическая диагностика –

важный инструмент для оценки распространенности коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) в сообществе и выявления людей, которые являются иммунизированными и потенциально «защищены» от заражения. Серологические исследования целесообразны:

- с диагностическими целями: если ПЦР-исследование не проводилось или дало отрицательный либо неопределенный результат, при сохраняющемся подозрении на COVID-19 (определение IgM, IgG, IgA);

- для оценки уровня антител к вирусу у медицинского персонала, работающего с больными COVID-19 (определение IgM, IgG, IgA);

- в эпидемиологических исследованиях: для обследования популяции с целью определения доли переболевших, перенесших инфекцию без симптомов, не контактировавших с возбудителем (определение IgG);

- при разработке, испытаниях и контроле эффективности вакцин (определение IgG);

- результаты серологических тестов помогают идентифицировать потенциальных доноров реконвалесцентной плазмы.

2.2.3 Спектрометрический анализ микроэлементного состава волос

В рамках нашего научного исследования мы проводили спектрометрический анализ волос с целью определения изменений микроэлементного статуса организма, возможно повлекших за собой дерматологические проявления.

В настоящее время применяются несколько методов измерения и идентификации микроэлементов: спектрометрический или спектрографический метод, ядерно-магнитный резонансный метод, радиоизотопный метод, метод ионометрии, метод клеточных культур и модель интактных животных, выращиваемых на средах и рационах, которые специально истощаются по отдельным микроэлементам, метод ионообменных соединений и хелаторов.

В нашем исследовании для изучения микроэлементного статуса проводился спектрометрический анализ биологических

материалов на ядерном реакторе ВВР-СМ в ИЯФ АН РУз в лаборатории экологии и биотехнологии (под руководством д.т.н. Курбанова Б.И.).

Для анализа использовали образцы волос больных. Забор волос осуществлялся с затылочной области головы, от корней длиной до 3 см массой 150-200 мг. Забранные волосы помещались в вакутейнер, которые маркировали с указанием данных пациента, а также даты забора. Спектрометрический анализ проводился в 2 этапа: на первом этапе волосы были подвергнуты облучению потоком нейтронов $6 \cdot 10^{13}$ нейтр·см²·с⁻¹ с экспозицией 15-20 с, с последующим измерением радиоактивности. Второй этап облучения выполнялся после 2-3 дневного перерыва, потоком нейтронов с аналогичными характеристиками в течение 20 ч с последующим измерением γ -спектров образцов с использованием гамма-спектрометра. Гамма-спектрометр обладает следующими техническими характеристиками: объемом чувствительности германиевых детекторов 120 см³, энергетическим разрешением 1,8 кэВ, по γ -линии - 1330 кэВ. С целью анализа данных использовалась программа GENIE 2000. Подробное описание методик определения микроэлементного состава волос приводится в работах Данилова Е.А. и соавт., и Жук Л.И. и соавт.

Сравнение полученных данных по количественному и качественному анализу микроэлементов проводилось с референтными значениями для населения Республики Узбекистан, принятых Институтом ядерной физики АН РУз.

§2.3. Методы статистического анализа

В целях выделения общих факторов - факторный анализ с установлением удельного веса каждого признака, имеющий влияние на течение заболевания; для установления различий - критерий углового преобразования Фишера (F^*), критерий согласия Пирсона, критерий относительного риска (relative risk - RR).

При сравнительном анализе средних величин с целью выявления статистических различий был применен критерий Стьюдента. С целью выявления статистических различий между категориальными показателями использовалась таблица

сопряженности с определением χ^2 Пирсона, а при количестве наблюдений <5 - точный критерий вероятности Фишера.

Показатели статистической достоверности различий между сравниваемыми группами были оценены как недостоверные при показателях $p > 0,05$, предельными - $p < 0,05$, средними - $p < 0,01$, высокими при значении $p < 0,001$.

Вся статистическая обработка была произведена при помощи программы SPSS for Windows version 17.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL).

ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

§3.1. Особенности клинического течения у больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции

Если дерматологические проявления таких вирусных инфекций, как корь, краснуха и другие заболевания хорошо изучены и имеют специфические кожные высыпания, то специфические дерматологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции находятся на стадии изучения. Ученые со всего мира постоянно описывают, систематизируют и изучают периодически проявляющиеся дерматологические высыпания у больных после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) (SARS-CoV-2). До настоящего времени учеными из многих стран проведен ряд клинических исследований, посвященных изучению дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции.

На сегодняшний день описаны следующие формы дерматологических изменений при COVID-19 (SARS-CoV-2): ангииты кожи папулонекротический, полиморфно – дермальный, геморрагический, ливедо), акродерматит, папуло-везикулезные высыпания, папуло-сквамозные высыпания (и розовый лишай Жибера), кореподобная сыпь, токсикодермия. Мы не исключаем вероятность возникновения некоторых дерматологических проявлений как ответную реакцию на проведенное лечение (противовирусными препаратами, использование гидроксихлорохина, антикоагулянтной терапией и т.д.) [36, с. 103].

Как было отмечено ранее, из 108 (100,0%) больных, перенесших коронавирусную инфекцию у 47 (43,5%) дерматологических проявлений, не было обнаружено, а у 61 (56,5%) были обнаружены дерматологические проявления различной формы.

Нами были обнаружены следующие дерматологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции:

- выпадение волос у 30 (49,2%) больных: из них гнездовая алопеция - 15 (13,9%); а диффузная алопеция – 15 (13,9%);
- папуло-сквамозные высыпания у 9 (14,7%) пациентов, из них псориаз – у 5 (4,6%), красный плоский лишай (КПЛ) – у 2 (1,9%), розовый лишай Жибера – у 2 (1,9%);
- уртикарные высыпания у 7 (11,5%) - крапивница;
- высыпания по типу ангиитов у 6 (9,8%) – акродерматит 2 (1,9%), ангиит полиморфный дермальный 2 (1,9%) и ангиит папуло-нодулярный 2 (1,9%);
- папуло-везикулезные высыпания у 5 (8,2%): аллергодерматиты у 3 (2,8%) и экзема 2 (1,9%);
- пузырьковые высыпания по типу герпеса у 4 (6,6%); простой пузырьковый лишай у 2 (1,9%), опоясывающий лишай у 2 (1,9%) больных (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Структура дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции

В клиническом течении дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции мы наблюдали следующие особенности.

В постковидном периоде отмечалось появление пузырьковых элементов по типу герпеса, которые в основном характеризуется атипичным расположением в области губ, иногда двухсторонним. отсутствием склонности к рецидиву и безболезненны.

В то время как при простом пузырьковом лишае болезненные пузырьковые элементы; сгруппированы на эритематозном фоне локализуются вокруг носа, рта и конъюнктивы - при простом пузырьковом лишае и в области нижних ребер, в виде широкой полосы с одной стороны тела при опоясывающем лишае, больные испытывают боль и жжение.

Папуло-везикулезные высыпания после перенесенной коронавирусной инфекции имели распространённый характер, атипичное расположение в области грудины, живота и спины, а также наблюдалось возникновение эрозивных папул, в отличии от аллергодерматитов, экземе у пациентов, не перенесших коронавирусную инфекцию, элементы чаще локализовывались на конечностях, отмечался сильный зуд.

При крапивнице морфологический элемент в виде уртикарий возникает сразу и обычно проходит через 20-30 минут, однако в наших исследованиях мы обнаружили, что уртикарные элементы были с атипичным течением, носили стойкий характер с длительным распространённым процессом.

Морфологический элемент в виде постковидных высыпаний по типу акродерматита в наших исследованиях встречался очень редко у 2 (1,9%) и характеризовался появлением на коже стоп и пальцев кистей зудящих папул акралью расположенных красновато-пурпурного цвета, которые трансформировались в геморрагические пузыри с образованием бордово-черных корок, а высыпания при акродерматите поражают в основном ногтевые фаланги пальцев кистей и стоп. Первичный элемент-небольшие овальные пустулы, высыпающие симметрично.

Морфологические элементы при псориазе, а также розовом лишае Жибера имеют материнскую бляшку, обычно не зудят, в отличие от проявлений в постковидном периоде, где отмечается отсутствие материнской бляшки и характеризуется сильным зудом практически у всех больных. В нашей работе дерматологические проявления в виде папуло-сквамозных высыпаний имели распространённый характер, а также отмечалось поражение суставов у 5 (4,6%) больных из 9.

Далее мы хотим поделиться нашим опытом диагностики, лечения и наблюдения больных с дерматологическими

проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19).

Наиболее частым дерматологическим проявлением после перенесенной коронавирусной инфекции явилось выпадение волос.

Выпадение волос встречалась в 30 (49,2%) случаев. Оно возникало в среднем через семь-восемь недель, а иногда через 12 недель после выздоровления.

Анализируя, распределение по половому признаку следует отметить, что чаще выпадение волос встречалась у 22 (20,4%) женщин так как, они более внимательны к своей внешности и обращают внимание на выпадение волос, по сравнению с мужчинами 12 (11,1%).

В преобладающем большинстве случаев наблюдалось гнездная алопеция - 15 (13,9%), за которой следовала диффузная 15 (13,9%). Кроме того, имелись различия в степени и локализации поражения в зависимости от пола. Так у женщин наблюдались очаги облысения в затылочной и височной области, в то время как у мужчин теменной и височной областях (рис.3.2).

В 2 (1,9%) были акродерматиты пальцев рук и ног (рис.3.3). У данной категории больных отмечалось появление красно фиолетовых пятен на пальцах, на фоне бледности кожи рук.

Высыпания по типу акродерматит – характеризовались появлением папул желтоватого, пурпурно – красного, ярко розового цвета на поверхности кожи ладоней или ног.



А. Больная У.Ш. 25 лет.



Б. Больная В.К. 19 лет

Рис. 3.2. Диффузная алопеция (постковидная)

В некоторых случаях к дополнению к папулам появлялась диффузная эритема кожи, болезненные гиперемированные очаги на коже стоп и кисти рук.



Рис. 3.3. Больной С.М. 34 года. Акродерматит (постковидный)

Со временем папулы трансформировались в геморрагические пузыри, которые ссыхаясь, образовывали корку черного или темно-коричневого цвета. Для наглядности приводим клинические примеры.

Клинический пример №1

Больная И. С. 1989 г.р. амб. карта № 327. Обратилась с жалобами на болезненные высыпания на ладонях, чувство жжения. Болезнь началась с болями по всему телу. По поводу данной патологии к врачам не обращалась. 6 дней тому назад появилось чувство жжения на пальцах рук, которые постепенно усиливались. Появились темно-красные пятна различной величины. Использование мазей и кремов не привело к улучшению.



Рис. 3.4. Больная И.С. 33 года. А/К № 327 Ладонно-подошвенный дерматит (постковидный)

Дерматологические проявления после перенесенной COVID-19 инфекции

Обратилась к нам с вышеперечисленными жалобами 22.02.21г., больная была обследована в Самаркандском областном кожно-венерологическом диспансере.

При объективном осмотре на поверхности кожи ладони имеются папул, везикулы на фоне диффузной эритема кожи. Высыпания охватывают пальцы кистей рук, отмечается болезненность трудностью к сгибанию пальцев (рис. 3.3).

У больной в анамнезе перенесенная коронавирусная инфекция в ноябре 2020 года.

Диагноз: Акродерматит (постковидный) Сопут.: Анемия легкой степени.

Больная находилась на амбулаторном лечении.

ОАМ – Гемоглобин- 116,0 г/л; эритроциты - $4,4 \times 10^{12}/л$; тромбоциты - $248,0 \times 10^9/л$; лейкоциты - $7,3 \times 10^9/л$; П/я-2,4; С/я - 56,1; эозинофилы - 3,4%; лимфоциты - 35,4%; моноциты - 2,8%; СОЭ - 7,8 мм/ч. Биохимический анализ крови – без патологии. Коагулограмма – Протромбиновый индекс – 110% (норма 90-105%). толерантность плазмы к гепарину 10 мин. (норма 8-10 мин). фибриноген плазмы 5,5 г/л (норма 2,0 – 4,0 г/л), фибринолитическая активность 220 мин. (норма 140-240 мин.)

Анализ волос на содержание микроэлементов: МЭ – высокое содержание брома-5,6 мкг (норма-2,9 мкг), хлора-2100 мкг. (норма-1530 мкг), умеренное снижение железа – 23 мкг. (норма-36,2 мкг.) и меди- 20,0 мкг. (норма- 29,0 мкг.). Выраженный дефицит цинка – 95 мкг. (норма- 187 мкг.). Остальные показатели в пределах нижних границ нормы.

Больной было проведено лечение: Левамизол-150 мг. по 1 таблетки 1 раз в день, в течение 3-х дней. Иммуноцинк-25 мг. по 1 таблетки 1 раз в день, так как у больной отмечался выраженный дефицит микроэлемента цинк: Zn-95 мкг.(норма 187 мкг.); Компливит по 1 таблетки 1 раз в день, в течение 4 недель; Клексан 0,4 п/к около пупка, 1 раз в день.

На вторые сутки отмечалось уменьшение чувство жжения на ладонях и исчезновение болей. Больная находилась под наблюдением и получала амбулаторное лечение до 27.03.21г. В настоящее время признаки болезни отсутствуют.

Под нашим наблюдением находились 2 (1,9%) больных с высыпаниями по типу акродерматита.

Большинство больных до обращения за нашей помощью находились на лечение в специализированных центрах по поводу коронавирусной инфекции. В связи с чем, у большинства больных, обратившихся к нам за помощью, клинико-лабораторные показатели имели нормальные показатели: Гемоглобин- 116,0 г/л; эритроциты - $4,4 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты - $248,0 \times 10^9$ /л; лейкоциты - $7,3 \times 10^9$ /л ; П/я- 2,4; С/я - 56,1; эозинофилы - 3,4%; лимфоциты - 35,4%; моноциты - 2,8%; СОЭ - 7,8 мм/ч.. кроме изменений в иммунограммах и коагулограммах. Для восстановления картины заболевания мы тщательно изучили данные выписки из тех центров, где больные получали лечение.

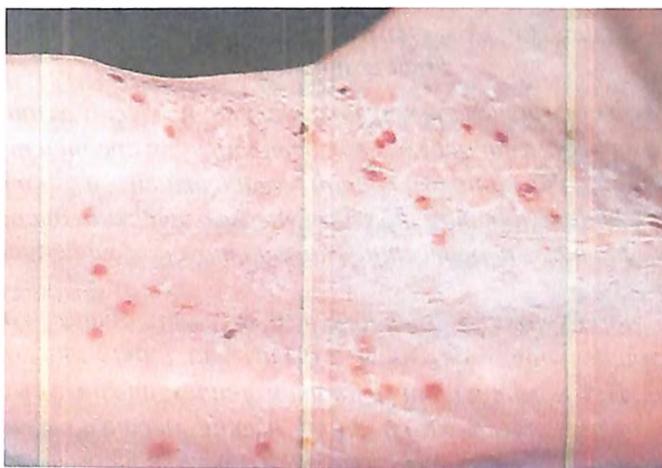


Рис. 3.5. Больной Д.О. 44 года. Ангиит полиморфный дермальный (постковидный)

Ангииты – характеризовались появлением эритематозных и петехиальных высыпаний, папул, местами сливающихся в бляшки, в области грудины, под молочными железами, в паховой складке, а также на верхних и нижних конечностях (рис.3.5; 3.6).

Клинический пример №2

Больной И.Р. 65 лет. И/Б № 1125 обратился к нам на множественные высыпания по всей поверхности туловища.

Считает себя больным в течение 5 дней, когда начали появляться папуло-сквамозные высыпания (рис. 3.6). Больной начал лечиться самостоятельно в домашних условиях. Принимал «народные» средства – чеснок, мед, малиновое варенье.



Рис. 3.6. Больной Н.Р. 65 лет, И/Б № 1125. Ангиит папуло-нодулярный (постковидный)

Больной обратился к врачу поликлиники по месту жительства. Участковый терапевт оценил его состояние как средней тяжести, обусловленное дерматологической патологией и направил в Самаркандский областной кожно-венерологический диспансер. У больной в анамнезе перенесенная коронавирусная инфекция в июле 2020 года.

При обращении 5 октября 2020 года общее состояние удовлетворительное, жалобы были на дерматологические высыпания. При осмотре: отмечаются эритематозные высыпания, папулезные элементы ярко-красного цвета, местами слившиеся в бляшки в области передней и задней поверхности туловища, а также незначительное шелушение (рис.3.6).

Больной находился на амбулаторном лечении.

Проведено клинико-биохимическое исследование: отмечалась НВ – 88 г/л, эр. – 3.1×10^{12} , тромбоц. – 52.2×10^9 . Лейкоциты. – 15.0×10^9 , палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 38%, эозинофилы – 0%, базофилы – 0%, моноциты – 1%, СОЭ – 22мм/ч.

ОАМ – без особенностей. Биохимический анализ крови – без патологии. Коагулограмма – Протромбиновый индекс – 115% (норма 90-105%), фибриноген плазмы 5,5 г/л (норма 2.0 – 4.0 г/л), фибринолитическая активность 220 мин. (норма 140-240 мин.).

Анализ волос на содержание микроэлементов: МЭ – высокое содержание брома-6,6 мкг (норма-2,9 мкг), хлора-2300 мкг. (норма-

1530 мкг), умеренное снижение железа – 31 мкг. (норма-36,2 мкг.) и меди- 22,0 мкг. (норма- 29,0 мкг.). Выраженный дефицит цинка – 88 мкг. (норма- 187 мкг.). Остальные показатели в пределах нижних границ нормы.

Больному установлен диагноз: Ангиит папуло-нодулярный (постковидный). Сопут.: Анемия средней степени тяжести.

Больной было проведено лечение: Левамизол-150 мг. по 1 таблетки 1 раз в день, в течение 3-х дней с перерывом в 2 недели; Иммуноцинк-25 мг. по 1 таблетки 2 раза в день, так как у больной отмечался выраженный дефицит микроэлемента цинк: Zn-95 мкг. (норма 187 мкг.); Компливит по 1 таблетки 1 раз в день, в течение 4 недель; местно использовать мазь «Дипросалик».

Под нашим наблюдением находились 9 (14,7%) больных с папуло-сквамозными высыпаниями. Характерной особенностью данных высыпаний являлись отсутствие материнской бляшки, быстрое прогрессирование, преимущественное поражение кожи туловища. В клинико-биохимических анализах отмечались анемия, лейкопения, тромбоцитоз, изменение печеночных показателей крови, склонность к гиперкоагуляции. Низкие показатели таких микроэлементов как медь, селен и цинк.

Уртикарные высыпания – характеризовалась появлением генерализованных очагов, уртикарных элементов розового цвета, плотной консистенции, отечные, окруженные белым или красным ободком. Элементы различного размера, иногда сливались, образуя крупные круглые или полициклические формы. Уртикарные элементы имели тенденцию постоянно менять яркость цвета и размер, а также локализацию. Беспокоил зуд (рис. 3.7.).

Клинический пример №3

Больная Х.Б. 35 лет отмечает зуд кожи, расчесывание кожи вызывает неприятные ощущения, до болезненности. Облегчение чувствует под вентилятором или под струей холодного воздуха. Из анамнеза в конце января перенесла и лечилась по поводу коронавирусной инфекции.



Рис. 3.7. Больная Х.Б. 35 лет. А/К № 2713. Острая крапивница (постковидная).

Эпидемиологический анамнез: супруг находится на лечении в специализированном центре по поводу лечения коронавирусной инфекции, был госпитализирован 26 дней назад с острой двухсторонней пневмонией.

При осмотре очагов отмечаются уртикарные элементы розового цвета, плотной консистенции, отечные, окруженные белым ободком. Уртикарнии различного размера, местами сливаются, образуя крупные полициклические формы (рис. 3.7).

Больная находилась на амбулаторном лечении.

Проведено клинико-биохимическое исследование: отмечалась НВ – 92 г/л, эр. – 3.7×10^{12} , тромбоц. – 43.2×10^6 , Лейкоциты – 16.0×10^9 , палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 38%, эозинофилы – 0%, базофилы – 0%, лимфоциты – 12%, моноциты – 1%, СОЭ – 18 мм/ч.

ОАМ – без особенностей. Биохимический анализ крови – без патологии. Коагулограмма – Протромбиновый индекс – 116% (норма 90-105%), фибриноген плазмы 5,5 г/л (норма 2.0 – 4.0 г/л), фибринолитическая активность 220 мин. (норма 140-240 мин.).

Анализ волос на содержание микроэлементов: МЭ – высокое содержание брома-5,6 мкг (норма-2,9 мкг), хлора-2100 мкг. (норма-1530 мкг), умеренное снижение железа – 23 мкг. норма-36,2 мкг.) и меди- 20,0 мкг. (норма- 29.0 мкг.). Выраженный дефицит цинка – 120 мкг. (норма- 187 мкг.). Остальные показатели в пределах нижних границ нормы.

Больной было проведено лечение: Левализол-150 мг. по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 3-х дней. Иммуноцинк - 25 мг. по 1

таблетки 1 раз в день, так как у больной отмечался выраженный дефицит микроэлемента цинк: Zn- 120 мкг. (норма 187 мкг.); Компливит по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 4 недель; Эдем- 5 мг по 1 таблетке 1 раз в день, вечером, в течение 10 дней.

При уртикарных высыпаниях отмечался выраженный дефицит цинка, в связи с чем, мы назначили иммуноцинк. После начала лечения на девятые сутки отмечалось полное исчезновение высыпаний.

Под нашим наблюдением находились 7 (11,5%) больных после перенесенной коронавирусной инфекции, дерматологическими проявлениями которых были в виде уртикарных высыпаний. У данных больных единственным проявлением после перенесенной коронавирусной инфекции являлись высыпания в виде уртикаррий. Характерной особенностью уртикарных высыпаний являлось быстрое прогрессирование, преимущественное поражение акральных поверхностей тела (рис.3.8).

В клинико-биохимических анализах отмечались анемия, повышение СОЭ, высокое содержание брома, хлора, селена, умеренное снижение железа и магния при спектрометрическом анализе волос.

Папуло-везикулезные высыпания - характеризовались клиническими симптомами, появлением преимущественно на туловище папул (с эрозией и без), а также появлением множественных везикул (рис.3.9).



Рис. 3.8. Больная Х.Г. 28 лет. Хроническая рецидивирующая крапивница (постковидная)



Рис. 3.9. Больной Ж.Х. 47 лет. А/К № 1303. Экзема (постковидная)

Везикулы были овальной формы, в виде купола, иногда плоской формы. Папулезные высыпания были миллиарные, лентикулярные и нумулярные. Везикулы характеризовались появлением пузырьков с серозным содержимым. Папуло-везикулярные высыпания располагались сгруппированно на отдельных участках кожи тела.

Клинический пример №4

Больная Ж.Х. 47 лет. А/К № 1303 обратилась за амбулаторной помощью 02.02.2021 г. с жалобами на мелкие высыпания по всему телу. Обратилась в Самаркандский областной кожно-венерологический диспансер за консультацией.

Эпидемиологический анамнез: находилась в специализированном центре по поводу лечения коронавирусной инфекции в 07.12.2020.

При осмотре отмечаются множество везикул. Везикулы овальной формы. Некоторые пузырьки с серозным и серозно-геморрагическим содержимым (рис. 3.9).

Больная находилась на амбулаторном лечении.

ОАМ – без особенностей. Биохимический анализ крови – без патологии. Коагулограмма – Протромбиновый индекс –111% (норма 90-105%), фибриноген плазмы 5,3 г/л (норма 2.0 – 4.0 г/л), фибринолитическая активность 220 мин. (норма 140-240 мин.).

Анализ волос на содержание микроэлементов: МЭ – высокое содержание брома - 4,6 мкг (норма-2,9 мкг), хлора-1900 мкг. (норма-1530 мкг), умеренное снижение железа – 21 мкг. (норма-36,2 мкг.) и

меди- 21,0 мкг. (норма- 29,0 мкг.). Выраженный дефицит цинка – 102 мкг. (норма- 187 мкг.). Остальные показатели в пределах нижних границ нормы.

Больной выставлен диагноз: Экзема (постковидная). Соп.: Анемия II степени.

Больной было проведено лечение: Левамизол-150 мг. по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 3-х дней с перерывом в 2 недели (курс 2 раза); Иммуноцинк-25 мг. по 1 таблетке 1 раз в день, так как у больной отмечался выраженный дефицит микроэлемента цинк: Zn- 102 мкг. (норма 187 мкг.); Компливит по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 4 недель; местно мазь Лоринден С.

На пятнадцатые сутки отмечается полное исчезновение высыпаний.

Папуло-везикулезные высыпания встречались у 5 больных (8,2%). Клинической особенностью данного вида высыпаний после перенесенной коронавирусной инфекции являлось обширность поражения, чаще на фоне потливости и отмечались анемия, лимфоцитоз, лейкопения, повышение мочевины, креатинина и общего азота крови. Кроме того, отмечалось **высокое содержание** кальция, хлора, хрома, **умеренное снижение цинка, селена, меди, железа и магния.**

Пузырьковые высыпания по типу герпеса встречались у 4 больных (6,6%) и характеризовались появлением мелких пузырьков, на фоне отечной и гиперемизированной кожи, которым предшествовали зуд и жжение кожи. Содержимое пузырьков чаще было серозное, а позже - отмечалось геморрагическое содержимое пузырьков. Пузырьковые высыпания по типу герпеса чаще наблюдались вокруг губ и в 2 случаях наподобие опоясывающего лишая в области нижних ребер (рис.3.10). Часто пузырьки самопроизвольно вскрывались, образуя эрозии, покрытые геморрагической коркой.

Клинический пример №5

Больной Б.Ш. 35 лет. И/Б № 3724. Обратился спустя 13 недель 19.10.20г. после лечения коронавирусной инфекции. На спине появились мелкие болезненные высыпания, из-за быстрого распространения высыпаний обратился в Самаркандский областной кожно-венерологический диспансер.

При осмотре – жалобы на болезненные высыпания в правой половине грудной клетки, преимущественно по задней поверхности

Дерматологические проявления после перенесенной COVID-19 инфекции

(рис. 3.10.б). Высыпания в виде пузырьков различного размера, в некоторых имеется гнойное содержимое. Местами пузырьки сливались, образуя крупные очаги. Температура тела субфебрильная. Больной находился на амбулаторном лечении.

ОАМ – без особенностей. Биохимический анализ крови – без патологии. Коагулограмма – без патологии.

Анализ волос на содержание микроэлементов: МЭ – высокое содержание брома-4,6 мкг (норма-2,9 мкг), хлора-1900 мкг. (норма-1530 мкг), умеренное снижение железа – 21 мкг. (норма-36,2 мкг.) и меди- 21,0 мкг. (норма- 29,0 мкг.). Выраженный дефицит цинка – 102 мкг. (норма- 187 мкг.). Остальные показатели в пределах нижних границ нормы.



а



б

Рис. 3.10. Больной Б.Ш. 35 лет. И/Б № 3724

Опоясывающий лишай (постковидный)

Диагноз: Опоясывающий лишай (постковидный).

Больной было проведено лечение: Левамизол-150 мг. по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 3-х дней; Иммуноцинк-25 мг. по 1 таблетке 1 раз в день, так как у больной отмечался выраженный дефицит микроэлемента цинк: Zn- 102 мкг. норма 187 мкг.); Компливит по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 4 недель; местно раствор Фукортина, при болях мазь с анестезином, Зовиракс 200 мг каждые 4 часа 5 раз в день в течение 10 дней, в последующем по 400 мг 2 раза в день.

Клиническое выздоровление было отмечено на 18 сутки после начала лечения.

Пузырьковые высыпания по типу герпеса после перенесенной коронавирусной инфекции по клиническим проявлениям не отличались от обычного простого герпеса.

Из лабораторных данных характерными являлись лимфоцитоз, повышение СОЭ, моноцитоз, повышение АсАТ и креатинина. Также отмечалось умеренное повышение магния, брома и железа.



Рис 3.11. Сроки появления дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции (сутки).

Дерматологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции имели различную продолжительность (рис 3.11.). Наиболее продолжительные дерматологические изменения наблюдались при выпадении волос.

Таблица 3.1

Особенности дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции, согласно проведенному исследованию

Дерматологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции	Клинический анализ морфологических элементов дерматологических проявлений
Очаговая алопеция (постковидная)	Гнездное или диффузное выпадение волос при которых, наиболее часто поражаются теменная, височная и затылочная области.
Ангииты кожи	Красно-фиолетовые пятна на пальцах. Зуд с последующим шелушением кожи. Характеризуется появлением папул желтоватого, пурпурно-красного, ярко розового цвета на поверхности кожи ладони или стон. В некоторых случаях к папулам присоединяются диффузная эритема кожи, болезненные гиперемизированные очаги на коже стоп и кисти рук. Со временем папулы трансформируются в геморрагические пузыри, которые ссыхаясь, образуют корку черного или темно-коричневого цвета.
Ангиит полиморфный	Характеризуются появлением папул, среди сливающихся папул образуются бляшки, розового цвета, которые отмечались в области нижних конечностей, в области голеней, грудины, в области живота, в паховой складке. Наблюдается симметричность поражения.
Крапивница	Редкая локализация- ладони. Отмечается подострый характер течения, в некоторых случаях приступообразно усиливается и уменьшается после разработанной терапии. Характеризуются появлением генерализованных очагов уртикарных элементов розового или бледно-красного цвета, плотной консистенции, отечные, окруженные белым или красным ободком. Элементы различного размера, иногда сливаются, образуя крупные круглые или полициклические формы. Уртикарии имеют тенденцию постоянно менять яркость цвета и размер, меняют локализацию. Появляется зуд.
Аллерго-дерматиты	Имеется тенденция к группированию в отдельных участках кожи тела. Характеризуются острыми клиническими симптомами, появлением преимущественно на туловище папул, а также появлением множественных везикул. Везикулы представляют собой элементы овальной формы, в виде купола, иногда плоской формы. Везикулы характеризуются появлением пузырьков с серозным и серозно-геморрагическим содержимым.
Простой пузырьковый лишай	Пузырьковые высыпания по типу герпеса в основном наблюдаются вокруг губ, в области гениталий и в области нижних ребер. Характеризуется появлением мелких пузырьков, на фоне отечной и гиперемизированной кожи, которому предшествует зуд и жжение кожи. Содержимое пузырьков чаще прозрачное, а позже с гнойным геморрагическим содержимым. В дальнейшем, пузырьки самопроизвольно вскрываются, образуя эрозию, покрываясь темной коркой.

На дальнейшем этапе нами были выявлены дерматологические особенности проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции по анализу морфологических элементов высыпаний, полученные данные представлены в таблице 3.1.

Если дерматологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции говорят о преимущественном поражении определенных органов и систем, то продолжительность заболевания говорит о тяжести течения дерматологических проявлений и общей реактивности организма пациентов. Для определения взаимосвязи дерматологических проявлений инфекции и длительности заболевания, нами была проанализирована длительность течения в зависимости от типа дерматологических изменений.

В некоторых случаях (у 1 больного) высыпания по типу акродерматит продолжался после клинического выздоровления до двух месяцев. Остальные на фоне разработанной терапии, проходили в течение двух недель.

§3.2. Особенности микроэлементного статуса у пациентов с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19)

В последние три десятилетия огромное количество публикаций о микроэлементах произвело поворот в понимании механизмов обмена микроэлементов и их роли в процессах роста, пролиферации и смерти клеток. Понимание этих механизмов позволяет разработать новые терапевтические методы и улучшить уже существующие протоколы лечения. Микроэлементы (МЭ) представляют собой уникальную группу соединений которые имеют тесную связь с процессами иммуногенеза, иммунопатологических процессов.

Забор материала, а именно волос с затылочной области головы для спектрометрического исследования производили с согласия больных в процессе обследования. Материал помещали в вакутейнер. В маркировке указывали Ф.И.О. больного, возраст, пол, дату получения образца и направляли в ИЯФ АН РУз.

Всем больным было проведено определение МЭ до и через 2 недели после клинического выздоровления. У большинства больных

было отмечено уменьшение количества таких иммуномодулирующих эссенциальных МЭ, как цинк, селен, железо и повышенное содержание хлора и брома (табл. 3.2).

Дефицит селена у людей определяется как выпадение волос, обесцвечивание или ломкость ногтей или два или более из следующих симптомов: боли в мышцах или суставах, головная боль, неприятный запах изо рта, утомляемость/слабость, желудочно-кишечные симптомы или кожная сыпь. Витамины А, В, D, селен, цинк и медь благодаря своим взаимодополняющим и синергетическим эффектам позволяют компонентам врожденного и адаптивного иммунитета противодействовать инфекциям, подобным инфекциям, возникающим в дыхательных путях.

Согласно представленным в таблице 3.2 данным, можно отметить, что повышение таких токсичных для иммунитета элементов как хлор, бром, в организме больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) вследствие использования дезинфицирующих средств, ношения перчаток в последующем будет способствовать развитию воспалительных процессов кожи, характеризующихся развитием сухости кожи, трещин, изменения pH среды. В группе сравнения отмечалось снижение показателей содержания цинка на 21,1% и на 39,8% - меди в основной группе.

Как известно, в организм человека соединения содержащие хлор проникают в основном через органы дыхания, пищеварительный тракт и неповрежденную кожу. В нашем случае содержания хлора в основной группе повысился на 36,4%, это связано с тем, что во время пандемии неоднократно кожные покровы подвергались воздействиям хлорсодержащих дезинфицирующих растворов.

У данных больных через поврежденную кожу хлор в большом количестве, что вызвало повышение хлора в биологическом материале. Токсическое воздействие хлора обусловлено появлением различных кислот, которые образуются при его гидролизировании.

Таблица 3.2

Средние показатели содержания микроэлементов в волосах среди больных, перенесших коронавирусную инфекцию (мкг)

Микроэлемент	Контрольная группа (n=30)	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=61)
Кальций, мкг	1720,0±25,3	1971,4±22,7***	1883,6±24,7***
Калий, мкг	1250,0±19,1	1204±17,2	1164,3±8,7***
Натрий, мкг	632,0±12,1	615,4±10,9	721,9±11,1***
Хлор, мкг	1530,0±16,0	1479,3±18,1*	2087,5±18,9***
Железо, мкг	36,2±2,3	34,7±0,75	17,9±0,44***
Цинк, мкг	187,0±8,3	177,6±5,6***	172,4±2,24***
Медь, мкг	29,0±1,1	22,7±0,75***	17,3±0,2***
Марганец, мкг	0,35±0,05	0,6±0,04***	0,75±0,089***
Кобальт, мкг	0,09±0,01	0,084±0,005	0,080±0,02
Хром, мкг	0,7±0,03	0,63±0,03	0,31±0,01***
Селен, мкг	0,6±0,04	0,73±0,02**	0,28±0,018***
Йод, мкг	1,7±0,08	1,57±0,06	0,84±0,08***
Бром, мкг	2,9±0,6	2,1±0,14	3,90±0,15

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$);

Кроме поражения слизистых самим хлором и его производными, ещё соединения хлора приводят к активации нейтрофилов: образуются перекись водорода, гидроксильные радикалы, оксид азота, что приводит к “респираторному взрыву”. Развивается отек, воспаление, спазм мускулатуры, дисфункция сосудов дыхательных путей. Хлор также взаимодействует с такими антиоксидантами, как глутатион, аскорбиновая кислота и т.д. Фосфолипазы A2, активность которого повышается под воздействием хлора, приводит к повреждению сурфактанта и может привести к развитию респираторного дистресс-синдрома. В то время как основной причиной накопления в организме брома является бесконтрольный прием бромсодержащих медикаментозных средств, таких как валокордин и корвалол.

Напротив такие эссенциальные для иммунной системы МЭ, как, **Zn, I, Cu, Co, Cr, Se, Mn, Fe** оказались ниже нормы или в нижних границах нормы.

Наиболее популярный микроэлемент используемый в лечении коронавирусной инфекции - цинк, обладает рядом биологически активных свойств. Цинк входит в состав большинства ферментов.

Медь необходима для поддержания нормальной кожи (эластин), также повышает устойчивость организма к инфекциям. обладает выраженным противовоспалительным свойством.

Как известно, недостаток железа может быть причиной анемии, а также полиморфизма трансферрина и гена гемохроматоза. Недостаток селена приводит мутации глутатионпероксидазы. полиморфизму генов системы свертывания крови и обмена липидов. Такие же низкие референсные показатели содержания в организме наблюдались и при других эссенциальных микроэлементах.

Вариантов может быть несколько: во-первых, у данных больных имело место быть изначально нарушение содержания данных элементов, во-вторых инфект нарушая метаболизм микроэлементов приводит к изменению последних, и третий вариант, инфекция в сочетании с интенсивной терапией приводит к данным изменениям. Для выявления возможной связи дерматологических проявлений с дисбалансом в организме микроэлементов, провели анализ между этими показателями.

Нами произведен корреляционный анализ между уровнем содержания МЭ и клиническими показателями. Высокое содержание кальция повышает риск развития тромбов, так как общеизвестно участие данного элемента в системе гемостаза.

Согласно представленным данным у больных с дерматологическими проявлениями перенесших COVID-19 инфекцию наблюдалось достоверное повышение уровня кальция. натрия и хлора ($P < 0,001$) соответственно. Наибольшее их значение наблюдалось у больных с крапивницей. У больных с выпадением волос наблюдалось достоверное снижение уровня железа, цинка ($P < 0,001$), а также меди и хрома и селена ($P < 0,05$) соответственно. Такие же изменения наблюдались при акродерматитах, папуловезикулярных высыпаниях и герпетических высыпаниях, причем при последних также наблюдался дефицит йода до $1,1 \pm 0,2$ мкг ($P < 0,05$) соответственно.

Интересная картина наблюдалась у пациентов при папуло-сквамозных высыпаниях. У данной группы пациентов наблюдалось достоверное снижение уровня калия, железа, цинка, меди ($P < 0,001$), и уровня селена и йода ($P < 0,05$) соответственно. У пациентов с крапивницей помимо вышеперечисленных изменений касающихся папуло-сквамозных высыпаний наблюдалось достоверное снижение уровня хрома до $0,28 \pm 0,07$ ($P < 0,001$) соответственно.

Таким образом, у всех пациентов с дерматологическими проявлениями в постковидном периоде наблюдается дефицит железа, цинка, меди и селена. Причем самые низкие показатели у всех пациентов с дерматологическими проявлениями в постковидном периоде мы наблюдали при измерении уровня цинка и железа.

Данные свидетельствуют о необходимости коррекции изменений в микроэлементном статусе пациентов с дерматологическими проявлениями в постковидном периоде.

В нашем исследовании показатели эссенциальных микроэлементов, таких, как цинк, селен, кобальт были достоверно выше у больных с папуло-везикулярными проявлениями и у больных с крапивницей, в отличие от больных с выпадением волос и акродерматитом, где отмечается выраженный дефицит данных микроэлементов.

Также мы изучили особенность содержания микроэлементов в организме больных в зависимости от дерматологических проявлений (табл.3.3).

Но один факт остаётся неоспоримым, имеется тесная связь с выздоровлением и улучшением метаболизма микроэлементов.

Присутствие в организме минеральных веществ в нормальных пределах - является обязательным условием здоровья человеческого организма, так как, микроэлементы участвуют более 70000 биохимических процессах живого организма.

В зависимости от возраста человека потребность в минеральных веществах и витаминах меняется. Дефицит железа свойственно для женщин, которые теряют железо вместе с менструациями. Пожилому человеку необходим кальций в больших количествах, для нормальной минерализации костей.

проявлений представлены в таблице 3.3. Высокое содержание кальция, железа, меди и хрома, являлись причиной выраженного риска гиперкоагуляции.

По мере повышения в организме свободного кальция повышается артериальное давление и частота сердечных сокращений, что в свою очередь может влиять на оксигенацию тканей, тем самым вызывая дефицит кислорода в тканях. Легкая гипокалиемия обычно клинически не проявляется, но в сочетании относительной гиперкальциемией может вызвать мышечную слабость и по мере уменьшения калия в организме, может способствовать гиповентиляции, гипотензии, вплоть до дыхательной недостаточности.

Таблица 3.3

Особенности содержания микроэлементов в организме больных в зависимости от дерматологических проявлений

МЭ	Контрольная группа (n=30)	Выпадение волос (n=30)	Высыпания по типу акродерматит (n=2)	Папуло-сквамозные высыпания (n=10)	Крапивница (n=5)	Папуло-везикулярные высыпания (n=9)	Пузырьковые высыпания по типу герпеса (n=5)
Кальций, мкг	1720,0±25,3	1950±18,3***	1900,0±21,3***	2005±24,4***	2070±19,7***	1970±20,9***	1950±23,4***
Калий, мкг	1250,0±19,1	1230±16,1	1150±18,5***	1010±14,0***	1150±15,0***	1250±10,0***	1250±12,0***
Натрий, мкг	632,0±12,1	820±15,0***	750,0±20,0***	700±14,0***	810±25,3***	720±14,5***	790,0±11,0***
Хлор, мкг	1530,0±16,0	1990±18,0***	2100±20,0***	1920±11,0***	1980,0±15,1***	2000±25,5***	2050±12,0***
Железо, мкг	36,2±2,3	19,0±5,8***	20,0±2,5***	19±2,6***	21,0±4,1***	23,0±3,5***	17,0±1,5***
Цинк, мкг	187,0±8,3	120±36***	115±17***	123±15***	105±9***	107±9***	11,07±1,3***
Медь, мкг	29,0±1,1	20±5,4	18,8±4,5*	19,1±1,8***	20±3,7*	17±3,5***	20,0±4,5
Марганец, мкг	0,35±0,05	0,46±0,24	0,44±0,14	0,36±0,6	0,38±0,27	0,39±0,17	0,39±0,17
Кобальт, мкг	0,09±0,01	0,072±0,022	0,080±0,02	0,081±0,3	0,077±0,050	0,079±0,04	0,082±0,012
Хром, мкг	0,7±0,03	0,41±0,19	0,30±0,11***	0,41±0,31	0,28±0,07***	0,31±0,17**	0,25±0,13***
Селен, мкг	0,6±0,04	0,37±0,15	0,25±0,18	0,23±0,07*	0,28±0,02	0,30±0,07	0,23±0,16*
Иод, мкг	1,7±0,08	1,2±0,6	1,1±0,8	1,1±0,4	1,3±0,1	1,2±0,4	1,1±0,2
Бром, мкг	2,9±0,6	3,6±1,6	3,6±0,7	3,7±0,9	3,7±1,8	3,3±0,3	3,2±0,2

Примечание * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P = 0,05, ** - P = 0,01, *** - P = 0,001)

Таблица 3.4

Среднее содержание микроэлементов в волосах больных в зависимости от пола

МЭ	Контрольная группа (n=30)	Мужчины (n=87)	Женщины (n=51)
Кальций, мкг	1720,0±25,3	2420,0±16,0***	1550,0±22,0***
Калий, мкг	1250,0±19,1	1150±23,4***	1300,0±20,0
Натрий, мкг	632,0±12,1	760,0±8,9***	710,0±12,0***
Хлор, мкг	1530,0±16,0	2100,0±15,7***	2080,0±18,9***
Железо, мкг	36,2±2,3	20,1±2,1***	17,0±2,5***
Цинк, мкг	187,0±8,3	105,0±11,7***	140,0±25
Медь, мкг	29,0±1,1	21,0±2,1***	16,0±3,8***
Марганец, мкг	0,35±0,05	0,42±0,14	0,39±0,3
Кобальт, мкг	0,09±0,01	0,083±0,015***	0,075±0,03***
Хром, мкг	0,7±0,03	0,32±0,11***	0,21±0,11*
Селен, мкг	0,6±0,04	0,27±0,08***	0,29±0,15*
Йод, мкг	1,7±0,08	1,0±0,05***	0,8±0,09***
Бром, мкг	2,9±0,6	1,6±0,3	3,7±0,5

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$);

Нами проведен анализ для уточнения возможной взаимосвязи содержания микроэлементов в организме от пола больных (табл. 3.4).

Особый интерес вызывает снижение содержания железа у мужчин на 44,4%, а у женщин на 46,9% по отношению к контрольной группе.

Железо участвует в окислительно-восстановительных процессах, росте и старении тканей, механизмах иммунитета, кроветворении, транспортировке кислорода, нормальному функционированию многих ферментов. Таким образом, даже относительный железodefицит, в комплексе с другими механизмами могут привести к кислородному голоданию.

Приводим клинический пример

Больная М.Б. 31 лет А/К 4142 поступила 13.09.20г. с жалобами на появление высыпаний на здоровой коже лица после перенесенной коронавирусной инфекции.

У больной появились мелкие высыпания на коже лица. Была осмотрена участковым терапевтом, которая оценила состояние

как аллергическая реакция на проведенное лечение и назначила антигистаминные и противовоспалительные препараты в домашних условиях. На фоне лечения состояние начало ухудшаться, интенсивность высыпания увеличилось. Участковый терапевт рекомендовал обратиться в Самаркандский областной кожно-венерологический диспансер. При осмотре отмечалось обширное поражение кожи лица и шеи с мелкими высыпаниями на фоне эритемы кожи.

Больная находилась на амбулаторном лечении. Проведено клиничко-биохимическое исследование: отмечалась НВ – 86 г/л, эр. – 3.7×10^{12} ., тромбоц. – 41.2×10^6 . Лейкоциты – 17.0×10^9 ., палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 32%, эозинофилы – 0%, базофилы – 0%, лимфоциты – 13%, моноциты – 1%. СОЭ – 18 мм/ч.

ОАМ – без особенностей. Биохимический анализ крови – без патологии. Коагулограмма: Протромбиновый индекс – 112% (норма 90-105%), фибриноген плазмы 5,1 г/л (норма 2,0 – 4,0 г/л), фибринолитическая активность 218 мин. (норма 140-240 мин.).

Анализ волос на содержание микроэлементов: МЭ – высокое содержание брома-3,6 мкг (норма-2,9 мкг), хлора-1890 мкг. (норма-1530 мкг), умеренное снижение железа – 19 мкг. (норма-36,2 мкг.) и меди- 22,0 мкг. (норма- 29,0 мкг.). Выраженный дефицит цинка – 97 мкг. (норма- 187 мкг.). Остальные показатели в пределах нижних границ нормы.

Диагноз: Аллергодерматит (постковидный). Соп.: Анемия средней степени тяжести;

Больной было проведено лечение: Левамизол-150 мг. по 1 таблетки 1 раз в день, в течение 3-х дней с перерывом в 2 недели (курс 2 раза); Иммуноцинк-25 мг. по 1 таблетки 1 раз в день, так как у больной отмечался выраженный дефицит микроэлемента цинк: Zn- 97 мкг. (норма 187 мкг.); Компливит по 1 таблетки 1 раз в день, в течение 4 недель; местная терапия мазью «Дипросалик», антигистаминные препараты (супрастин)-5 мг., по 1 таблетке 1 раз в день, вечером, в течение 10 дней.

У больной отмечалось исчезновение дерматологических высыпаний, на 6 сутки.

§3.3. Особенности иммунологического статуса у пациентов с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19)

Важно было изучить состояние иммунитета у больных перенесших коронавирусную инфекцию. Для решения данной задачи мы изучали состояние гуморального иммунитета, иммунореактивности организма у больных после перенесенной коронавирусной инфекции.

Единственный вопрос, который мы бы хотели выяснить имеет ли место быть вероятное влияние иммунологических изменений на особенности течения дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции.

Нами были проанализированы иммуноглобулины, которые имеют важное практическое значение в диагностике, лечении и определении прогноза дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции. Как известно, иммуноглобулины вырабатываются в ответ на поступления в организм чужеродных агентов, таких как различные антигены – бактерий, вирусы, грибы, паразиты или различные органические вещества. Нами было проведено исследование основных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM.

Таблица 3.5

Изменения показателей гуморального звена иммунитета у обследованных больных, перенесших коронавирусную инфекцию

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=61)
В-лимфоциты, %	13,2±0,42	17,3±0,17***	19,9±0,19***^^
В-лимфоциты: 10 ⁹ /л	0,45±0,07	0,86±0,09***	0,64±0,013**^
IgA (г/л)	2,93±0,09	5,89±0,07***	8,58±0,10***^^
IgM (г/л)	1,66±0,08	1,96±0,09*	3,86±0,0***^^
IgG (г/л)	15,98±0,51	19,47±0,36***	21,87±0,84***^^
ЦИК, усл.ед	50,0±2,5	127,6±2,3***	176,5±3,9***^^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных группы сравнения значимы (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,001$)

При оценке изменений в гуморальном звене иммунитета у больных перенесших коронавирусную инфекцию было выявлено

значимое повышение В-лимфоцитов по сравнению с контрольными значениями в 1,3 раза у больных в группе сравнения и 1,5 раза в основной группе. Аналогичная картина наблюдалась и в процентном отношении в обеих группах.

Одной из самых существенных характеристик В-системы иммунитета является концентрация сывороточных иммуноглобулинов.

Нами было установлено, что после перенесенной коронавирусной инфекции в крови повышено содержание иммуноглобулина А (превышает нормальные показатели в 2,0-2,9 раза), преобладающего в составе иммунных комплексов (табл. 3.5).

Определение содержания в плазме циркулирующих иммунных комплексов подтверждает связь заболевания с этим базисным механизмом. При дерматологических проявлениях уровень этих комплексов в плазме, как правило, повышен, у больных группы сравнения 127,6 усл. ед. что выше показателей контрольной группы в 2,5 раза, у больных основной группы в 3,5 раз, хотя не выявляется соответствие между степенью этого повышения и тяжестью болезни.

Причиной формирования иммунных комплексов может быть инфицирование, прием лекарственных препаратов, изменение белкового состава плазмы. Структурные изменения сосудистой стенки и нарушение синтеза коллагена приводят к контактной стимуляции тромбоцитов и провоцируют микротромбирование. Локализация и выраженность клинических проявлений определяется зоной и массивностью поражения сосудов.

Имуноглобулин Ig G является главным фактором вторичного иммунитета и единственный тип антител участвующий в нейтрализации токсинов. Больные с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции поступали к нам в среднем спустя 12 недель после перенесенной коронавирусной инфекции. Несмотря на это, Ig G было выше от верхней границы нормы на 50%, что говорит о продолжающихся явлениях интоксикации у данных больных.

Ig A обеспечивает местную антимикробную защиту в различных участках слизистой. Показатель Ig A у больных с дерматологическим проявлением после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) был повышен.

Ig M (макроглобулин) – продуцируется активированными В – клетками во время первичного иммунного ответа на поступающие антигены (вирусы, бактерии, грибы и др.). Накопление в организме Ig M является признаком недавно перенесенной инфекции или иммунизации. У наших больных, в среднем на 12 неделе после начала заболевания показатель Ig M увеличился в 2 раза.

Нами также была изучена иммунореактивность организма больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекцией (табл. 3.6).

Для этого мы изучали такие показатели, как: Т-лимфоциты; В-лимфоциты; CD4+ (Т-х); CD8+ (Т-с); CD16; CD38; CD95; CD25. В нашем наблюдении в основной группе количество Т-лимфоцитов составило в среднем 27,4%, что было на 20.8% ниже нормы, и свидетельствовало об угнетении Т-лимфоцитов под влиянием коронавирусной инфекции.

Таблица 3.6

Показатели иммунореактивности организма у больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции

Иммунологические параметры	КГ (n=30)	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=61)
Т-лимфоциты, %	34,6 ±1,9	31,4±0,34	27,4±0,19***
В-лимфоциты · 10 ⁹ /л	16,3±1,1	19,6±0,15**	22,7±0,15***
CD ₄ + (Т-х) %	56,0±1,2	31,3±0,34***	25,04±0,2***
CD ₈ + (Т-с) %	15,6±0,09	8,0±0,08***	6,1±0,09***
CD ₁₆ %	18,2±0,8	17,5 ±0,18	18,6 ±0,13
CD ₃₈ %	22,0 ±0,9	20,5 ±0,12	21,8 ±0,2
CD ₉₅ %	20,6 ±0,5	19,7±0,1	18,9±0,18***
CD ₂₅ %	22,4 ±1,2	19,8 ±0,18*	18,6 ±0,14***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$);

Напротив количество В- лимфоцитов увеличилось на 39,3% от верхней границы нормы, что свидетельствовало о стрессовом характере данного инфекта и вызванной им заболеванием. Мы не можем ответить на вопрос, данные изменения характерны ли только для больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекцией или являются общей реакцией на данный вирус. В группе сравнения также отмечалось подавление Т – клеточного иммунитета и содержание Т-лимфоцитов

составил $31,4 \pm 1,5\%$. Содержание В-лимфоцитов в данной группе составил $19,6 \pm 0,5\%$, что являлось несколько выше верхней границы нормы.

Угнетение Т-клеточного иммунитета у больных обеих групп в основном происходит за счет подавления Т-хелперов CD4+ на 35% нижней границы нормы. Основной функцией Т-хелперов является активация адаптивного иммунного ответа на инфекционный агент. Активируют Т-киллеры, В-лимфоциты, моноциты, NK-клетки, способствует выделению цитокинов. 22 подтип Т-хелперов участвуют в иммунном ответе при воспалительных заболеваниях кожи. При этом показатели Т-супрессоров CD8+ оставались в пределах нормы. Учитывая, что, основная функция Т-супрессоров заключается в подавлении аутоиммунных реакций, можем предположить, что кожные проявления коронавирусной инфекции не являются аутоиммунной реакцией организма в ответ на вирусное вторжение и воспаление.

Основной функцией ЕКК (естественные киллерные клетки) – CD16 является уничтожение (убийство) чужеродных агентов проникший в организм. Количество этих клеток косвенно свидетельствуют о возможном числе антигенов (вирусов, бактерий, грибов, опухолевых клеток и др.). У больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции, данный показатель был выше на 3,6% верхней границы нормы. В группе сравнения изменения данного показателя была в пределах нормы.

CD38 является рецептором комплимента. При поступлении в организм, комплемент активизируется, через каскад биохимических изменений образует протеолитический фермент, который участвует в уничтожении патогенов. При отсутствии патогенов, комплемент находится в состоянии покоя, т.е. система комплемента активируется и становится функционально активной на поверхности клеток патогенов или инородных тел. У больных, находившихся под нашим наблюдением, данный показатель соответствовал физиологической норме, что говорит об отсутствии вторичного бактериального инфицирования больных дерматологическими изменениями.

CD95 является триггером запрограммированной клеточной смерти. У наших больных данный показатель оказался ниже нормы.

При пассивности апоптоза (запрограммированной клеточной смерти), поврежденные патологическим процессом клетки сохраняются и остаются способным к клонированию. Можно предположить, что под воздействием вирусной инфекции происходит повреждение клеток кожи. Поврежденные клетки не погибают, и под воздействием пока не известных причин прогрессируют и образуют скопление патологического эпителия, тем самым формируя дерматологические проявления.

CD₂₅ является частью цитокина интерлейкин – 2 (IL-2). IL-2 совместно с CD₄⁺ ведет к активации и дифференцировке клона цитотоксических лимфоцитов, атакующих содержащую антиген клетку.

Основной функцией цитокинов является регуляция межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины в организме обуславливают продолжительность жизни и стимуляцию или подавление клеточного роста. Также цитокины определяют дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, обеспечивают слаженность работы иммунной, эндокринной и нервной систем в здоровом состоянии и состоянии патологии.

У всех больных после перенесенной коронавирусной инфекцией отмечается повышение содержания цитокинов в организме. Как видим из приведенной в таблице данных показатели цитокинов у больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции умеренно выше нормы, так и от больных без дерматологических изменений.

При данной реакции уровень цитокинов в организме резко возрастает, в результате чего, иммунная система начинает атаковать клетки и ткани собственного организма. Это приводит к разрушению нормальных тканей и органов, что может быть причиной гибели организма (табл. 3.7).

Каждый цитокин имеет свои функциональные свойства.

IL-1 является главным провоспалительным цитокином. IL-1 вызывает индукцию адгезивных клеток. Он является медиатором иммунного ответа на чужеродные вещества, включая вирусы.

Являясь триггером острой фазы, определяет продромальные реакции, вызывает сонливость, стимулирует стрессовые реакции. У наших больных IL-1 на 10% был выше верхней границы нормы, что

и обуславливал встречаемые у большинства больных вялость и тревожность.

Таблица 3.7

Анализ величин цитокинов в организме больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции

Иммунологические параметры	Контрольная группа (n=30)	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=61)
IL-1	1,61±0,05	1,68±0,01	1,8±0,04
IL-2	9,13±0,67	9,4±0,11	9,5±0,09
IL-6	0,94±0,13	1,0±0,02	0,97±0,023
TNF-α	5,30±1,29	5,28±0,23	5,6±0,16

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$);

IL-2 как было сказано, выше совместно CD4+ ведет к активации и дифференцировке клона цитотоксических лимфоцитов, атакующих содержащую антиген клетку. Повышение данного цитокина на 34,7% от верхней границы нормы свидетельствовало о продолжающейся воспалительной реакции организма на внедрившийся инфекнт.

IL-6 обеспечивает дифференцировку В-клеток и индуцирует ответной реакции в острой фазе инфекционного заболевания. Обладает провоспалительным эффектом и является эндогенным пирогеном и отвечает за продукцию антител. У больных с дерматологическими проявлениями после коронавирусной инфекции данный цитокин был на 10,3% выше с высшей границы нормы, что обуславливало температурную реакцию и другие общие реакции организма больных.

TNF-α (фактор некроза опухоли) – данный цитокин отвечает за многие реакции организма инфицированный вирусной инфекцией больного, в том числе: стимулирует цитотоксичность, продукцию эндогенных окислителей,

индукция апоптоза, кахексия, коллагеназы, прокоагулянтов, фактора активации тромбоцитов, фибриногенеза, и др. Показатель данного фактора у больных с коронавирусной инфекцией составил на 1,4% выше верхнего предела нормы.

Для установления коррелятивной связи между показателями эссенциального МЭ и основными показателями гуморального

иммунитета мы IgA, IgM, IgG использовали парный корреляционный анализ по Спирмену.

Особенности изменений микроэлементного и иммунного статуса



Рис. 3.1. Особенности изменений микроэлементного и иммунного статуса у больных с дерматологическими изменениями после перенесенной коронавирусной инфекции

Исследование их результатов показало, что между показателями эссенциального МЭ и основными показателями гуморального иммунитета в большинстве случаев существует достоверная положительная средняя связь, которая колеблется от 0,59 до 0,15, например, между IgA и показателями Fe существует прямая достоверная корреляционная связь (+r=0,49), а в случае между IgG и Zn прямая достоверная положительная корреляционная связь -(r=+0,39), а также между Cr и IgA связь практически отсутствует (табл. 3.8).

Таблица 3.8
Коэффициенты корреляции между показателями эссенциального МЭ и основными показателями гуморального иммунитета

Показатели	Fe	I	Cu	Zn	Co	Cr	Se	Mo	Mn
IgA	0,49	0,30	0,42*	0,41*	0,44*	0,15	0,22	0,49*	0,15
IgM	0,45*	0,40*	0,19	0,52*	0,53*	0,16	0,39*	0,38*	0,33
IgG	0,59*	0,28	0,39*	0,39*	0,33*	0,17	0,31*	0,39*	0,20

Примечание: * - достоверность обратной и прямой связи

Резюме.

Таким образом, нами были выявлены особенности дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции такие, как выпадения волос, высыпания

по типу акродерматит, папуло-сквамозные, папуло-везикулезные высыпания, уртикарные высыпания и пузырьковые высыпания по типу герпеса.

В клиническом течении дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции мы наблюдали следующие особенности.

В постковидном периоде отмечалось появление пузырьковых элементов по типу герпеса, которые в основном характеризуется атипичным расположением в области губ, иногда двухсторонним, отсутствием склонности к рецидиву и безболезненны.

У 47 (43,5%) до заражения коронавирусной инфекцией, дерматологическая патология не была обнаружена. Причиной возникновения дерматологических изменений, у данных больных было снижение иммунологического и микроэлементного статусов.

Как было отмечено ранее, из 108 (100,0%) больных, перенесших коронавирусную инфекцию у 47 (43,5%) дерматологических проявлений, не было обнаружено, а у 61 (56,5%) были обнаружены дерматологические проявления различной формы.

Далее мы хотим поделиться нашим опытом диагностики, лечения и наблюдения больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (SARS-CoV-2).

Наиболее частым дерматологическим проявлением после перенесенной коронавирусной инфекции явилось выпадение волос.

Выпадение волос встречалось в 30 (49,2%) случаев. Оно возникало в среднем через семь-восемь недель, а иногда через 12 недель после выздоровления.

Анализируя, распределение по половому признаку следует отметить, что чаще выпадение волос встречалась у 22 (20,4%) женщин так как, они более внимательны к своей внешности и обращают внимание на выпадение волос, по сравнению с мужчинами 12 (11,1%).

В преобладающем большинстве случаев наблюдалось гнездная алопеция 15 (13,9%), за которой следовала диффузная 15 (13,9%). Кроме того, имелись различия в степени и локализации в зависимости от пола.

Так у женщин наблюдались очаги облысения в затылочной и височной области, в то время как у мужчин теменной и височной областях.

В 2 (1,9%) случаях были выявлены высыпания по типу акродерматит пальцев рук и ног. У данной категории больных отмечалось появление красно фиолетовых пятен на пальцах, на фоне бледности кожи рук. Высыпания по типу акродерматит - характеризовался появлением папул желтоватого, пурпурно-красного, ярко розового цвета на поверхности кожи ладоней или стоп. В некоторых случаях к дополнению к папулам появлялась диффузная эритема кожи, болезненные гиперемированные очаги на коже стоп и кисти рук. Со временем папулы трансформировались в геморрагические пузыри, которые ссыхаясь, образовывали корку черного или темно-коричневого цвета.

Под нашим наблюдением находились 8 (13,1%) больных с папуло-сквамозными высыпаниями. Характерной особенностью данных высыпаний являлись отсутствие материнской бляшки, быстрое прогрессирование, преимущественное поражение кожи туловища. В клинико-биохимических анализах отмечались анемия, лейкопения, тромбоцитоз, изменение печеночных показателей крови, склонность к гиперкоагуляции. Низкие показатели таких микроэлементов как медь, селен и цинк.

Уртикарные высыпания – характеризовались появлением генерализованных очагов, уртикарных элементов розового цвета, плотной консистенции, отечные, окруженные белым или красным ободком. Элементы различного размера, иногда сливались, образуя крупные круглые или полициклические формы. Уртикарные элементы имели тенденцию постоянно менять яркость цвета и размер, а также локализацию. Беспокоил зуд.

Под нашим наблюдением находились 5 (11,5%) больных после перенесенной коронавирусной инфекции, дерматологическими проявлениями которых были в виде уртикарных высыпаний. У данных больных единственным проявлением после перенесенной коронавирусной инфекции являлись высыпания в виде уртикарий. Характерной особенностью уртикарных высыпаний являлось начало быстрого прогрессирования, преимущественное поражение акральных поверхностей тела. В клинико-биохимических анализах отмечались анемия, лимфоцитоз, повышение СОЭ, высокое

содержание брома, хлора, селена, умеренное снижение железа и магния при спектрометрическом анализе волос.

Папуло-везикулезные высыпания встречались у 9 больных (14,8%). Клинической особенностью данного вида высыпаний после перенесенной коронавирусной инфекции являлось обширность поражения, чаще на фоне потливости и отмечались анемия, лимфоцитоз, лейкопения, повышение мочевины, креатинина и общего азота крови. Кроме того, отмечалось высокое содержание кальция, хлора, хрома, умеренное снижение цинка, селена, меди, железа и магния.

Пузырьковые высыпания по типу герпеса встречались у 4 больных (6,6%) и характеризовались появлением мелких пузырьков, на фоне отечной и гиперемированной кожи, которым предшествовали зуд и жжение кожи. Содержимое пузырьков чаще было серозное, а позже - отмечалось геморрагическое содержимое пузырьков. Пузырьковые высыпания по типу герпеса чаще наблюдались вокруг губ и в 1 случае наподобие опоясывающего лишая в области нижних ребер. Часто пузырьки самопроизвольно вскрывались, образуя эрозии, покрытые геморрагической коркой. Дерматологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции имели различную продолжительность. Наиболее продолжительные дерматологические изменения наблюдались при выпадении волос. В некоторых случаях (у 1 больного) при высыпаниях по типу акродерматит продолжался после клинического выздоровления до двух месяцев. Остальные формы высыпаний, на фоне разработанной терапии, проходили в течение двух недель.

Забор материала для спектрометрического исследования производили с согласия больных в процессе обследования и госпитализации (или начала амбулаторного лечения), волос с затылочной области головы.

Всем больным было проведено определение МЭ до и через 2 недели после клинического выздоровления. Было отмечено уменьшение количества таких иммуномодулирующих эссенциальных МЭ, как цинк, селен, железо и повышение таких токсичных для иммунитета элементы как хлор, бром, в организме больных после перенесенного SARS-CoV-2.

Лучшие показатели по всем представленным микроэлементам обнаруживались у тех больных, у которых дерматологических проявлений не наблюдалось после перенесенной коронавирусной инфекции.

Улучшение метаболизма микроэлементов у больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции, объясняется проведенной терапией препаратом компливит. Назначения препаратов цинка восполняют существующий дефицит данного элемента.

Содержание микро- и макроэлементов в организме мужчин в среднем превышал содержание данных элементов, чем у женщин. Высокое содержание кальция, хлора, низкие показатели цинка и селена, ассоциировался с относительно тяжелым течением коронавирусной инфекции у мужчин. Высокое содержание кальция, железа, меди и хрома, имела достоверную взаимосвязь, с выраженным риском гиперкоагуляции.

Несмотря на некоторый дефицит некоторых микроэлементов, у тех больных, у которых не наблюдались дерматологические проявления после перенесенной коронавирусной инфекции, референсные показатели оставались в пределах нормы. Данные свидетельствуют о тесной связи между дисбалансом микроэлементов и дерматологическими проявлениями ($P < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование для выявления возможной связи дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции с дисбалансом в организме микроэлементов, не выявило связи между двумя показателями.

Для выяснения вопроса, влияют ли иммунологические изменения на особенность течения дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции, мы изучали состояние гуморального иммунитета, состояния иммунореактивности и состояние цитокиновой активности организма больных.

Нами было проведено исследование сывороточных концентрации основных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, так как, одним из основных показателей недостаточности гуморального иммунитета является снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов.

По данным большинства исследований [Grifoni A., Li T.], у больных после перенесенной коронавирусной инфекции подавляется Т-клеточный и активируется В-клеточный иммунитет. При оценке изменений в гуморальном звене иммунитета у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, было выявлено значимое повышение В-лимфоцитов по сравнению с контрольными значениями в 1,3 раза у больных в группе сравнения и 1,5 раза в основной группе. Аналогичная картина наблюдалась и в процентном отношении в обеих группах.

Одной из самых существенных характеристик В-системы иммунитета является концентрация сывороточных иммуноглобулинов.

Нами было установлено, что после перенесенной коронавирусной инфекции в крови повышено содержание иммуноглобулина А (превышает нормальные показатели в 2,0-2,9 раза), преобладающего в составе иммунных комплексов.

В нашем наблюдении количество Т-лимфоцитов составил в среднем 27,4%, что было на 22,2% ниже нормы, и свидетельствовало об угнетении Т-лимфоцитов под влиянием коронавирусной инфекции. Напротив количество В-лимфоцитов увеличилось на 15% от верхней границы нормы, что свидетельствовало о стрессовом характере данного инфекта и вызванных дерматологических проявлений.

По нашим данным показатели цитокинов у больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной были незначительно повышены IL-1 на 12,4%, IL – 2 на 4,3%, IL-6 на 3,1% и TNF-α, что на 5,6% были выше верхней границы нормы.

ГЛАВА IV. КОРРЕГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

§4.1. Лечение больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID – 19)

Как было изложено ранее, основную группу составили 108 больных, у которых наблюдались дерматологические проявления и 30 больных, без дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19), составили группу сравнения.

В результате проведенных нами исследований нами были разработаны рекомендации согласно изменениям микроэлементного статуса и иммунологическим изменениям больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) (табл. 4.1). Однако для оценки эффективности проводимой терапии пациентам с дерматологическими проявлениями нами было решено поделить данную группу пациентов на 2 подгруппы, куда входили пациенты с дерматологическими заболеваниями, получавшие стандартную терапию и пациенты с дерматологическими заболеваниями, которые на фоне стандартной терапии получали разработанную нами схему лечения (компливит, иммуноцинк и левамизол) (таб. 4.2).

Группы больных с дерматологическими заболеваниями были распределены равнозначно по патологиям и лабораторным изменениям (МЭ, иммунологические показатели).

Таблица 4.1
Рекомендации по разработанной терапии дерматологических проявлений после перенесенной COVID – 19

Цель терапии	Препараты		Дозирование
Коррекция дефицита микроэлементов	Поливитамины и минералы	«Компливит»	Препарат по 1 таблетке 2 раза в день, в течение 4 недель.
В случае выраженной нехватки цинка	Препараты цинка	«Имуноцинк»	по 25 мг 2 раза в день, в течение 4 недель
Для стимуляции клеточного иммунитета	Иммуномодулятор	«Левамизол»	по 150 мг 1 раз в день, в течение 3 суток

Первая группа (сравнения) составляла 24 (39,3%) пациента с дерматологическими заболеваниями получала стандартную терапию.

Таблица 4.2

Лечение дерматологических проявлений после перенесенной COVID – 19 инфекции

1. Очаговая алопеция 2. Ангиниты, акродерматит 3. Псориаз, КПЛ, розовый лишай Жибер 4. Крапивница 5. Аллергодерматит, экзема 6. Простой пузырьковый лишай	Стандарты диагностики и лечения по дерматовенерологии и медицинской косметологии от 28.10.2019г. № 266 (Основная терапия)	1. Коррекция дефицита МЭ: «Компливит» по 1 таблетке 2 раза в день, в течение 4 недель.
		2. В случае выраженной нехватки цинка: «Иммуноцинк» (25 мг.) по 1 таблетке 2 раза в день, в течение 4 недель (назначался только тем, у кого был, выраженный дефицит цинка).
		Для стимуляции клеточного иммунитета (иммуномодулятор) «Левамизол» (150 мг.) по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 3-х суток.

Вторая группа (основная) составляла 37 (60,7%) больных также с дерматологическими проявлениями, которые на фоне стандартной терапии получали (компливит, иммуноцинк и левамизол).



Рис. 4.1. Распределение пациентов с дерматологическими проявлениями после перенесенной (COVID – 19) инфекции с кожными проявлениями.

Дерматологические проявления после перенесенной COVID-19 инфекции

Предложенная терапия была начата с момента установления диагноза и начала основной терапии согласно установленному дерматологическому диагнозу, которая включала терапию согласно стандартам лечения и диагностики по дерматовенерологии и медицинской косметологии от 28 октября 2019 за номером приказа 266. К стандартной терапии в качестве препаратов разработанной терапии было использовано – витаминно-минеральный комплекс (Таблетки «Компливит») после проведенного спектрометрического исследования волос, где были обнаружены изменения в микроэлементном статусе, а в случае выраженного дефицита цинка использовался препарат «Иммуноцинк». При проведении иммунологических исследований после обнаружения изменений в иммунологическом статусе для стимуляции клеточного иммунитета использовали препарат левамизол (декарис) по 150 мг 1 раз в день в течении 3 суток.

Таблица 4.3

Результаты лечения больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной COVID-19 в зависимости от проведенного лечения

МЭ	Контрольная группа (n=30)	Группа сравнения 2 (n=24)	Основная группа (n=37)
Кальций, мкг	1720,0±25,3	2150±21,25***	1381±24,91***
Калий, мкг	1250,0±19,1	1250±9,4	1189±12,63
Натрий, мкг	632,0±12,1	718,3±10,4***	512,4±11,9***
Хлор, мкг	1530,0±16,0	2021±12,7***	1790±15,3***
Железо, мкг	36,2±2,3	21,6±0,71***	32,0±0,4** ^^
Цинк, мкг	187,0±8,3	174,2±6,2**	186,2±5,6 ^
Медь, мкг	29,0±1,1	20,1±1,2***	28,7±0,91 ^^
Марганец, мкг	0,35±0,05	0,74±0,1***	0,5±0,06** ^^
Кобальт, мкг	0,09±0,01	0,072±0,04	0,083±0,01
Хром, мкг	0,7±0,03	0,4±0,02***	0,7±0,05 ^^
Селен, мкг	0,6±0,04	0,32±0,02***	0,57±0,02 ^^
Йод, мкг	1,7±0,08	0,97±0,04***	1,61±0,06 ^^
Бром, мкг	2,9±0,6	3,5±0,18	3,1±0,17 ^^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$);

^ - различия относительно данных группы сравнения значимы (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,001$);

Результаты данных микроэлементного статуса у пациентов после проведенного лечения приведены в таблице 4.3. Проведение

лечения по данной схеме дало лучшие результаты по сравнению с лечением больных, не получавших разработанную терапию. Так, по нашим данным наблюдалась положительная динамика в восстановлении таких микроэлементов, как цинк $186,2 \pm 5,6$, медь $28,7 \pm 0,91$, хром $0,7 \pm 0,05$, селен $0,57 \pm 0,02$ и йод, значения которых достоверно не отличались от уровня контрольных и достоверно отличались от таких же показателей группы сравнения ($P < 0,01$, $P < 0,001$) соответственно. Данные свидетельствуют о практически полном восстановлении микроэлементного статуса у пациентов, получавших комбинированную терапию.

Таблица 4.4

Динамика иммунологических показателей в зависимости от примененного вида терапии у больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) (n=61)

Показатели	КГ (n=30)	Группа сравнения 2 (n=24)	Основная группа (n=37)
Т-лимфоциты, %	$34,6 \pm 1,92$	$27,4 \pm 0,19^{*** \wedge \wedge \wedge}$	$36,1 \pm 0,28 \wedge \wedge \wedge$
В-лимфоциты $\cdot 10^9/\text{л}$	$14,6 \pm 0,15$	$22,7 \pm 0,15^{*** \wedge \wedge \wedge}$	$18,7 \pm 0,14^{*** \wedge \wedge \wedge}$
CD ₄ ⁺ (Т-х) %	$51,9 \pm 0,52$	$25,04 \pm 0,2^{*** \wedge \wedge \wedge}$	$53,1 \pm 0,7 \wedge \wedge \wedge$
CD ₈ ⁺ (Т-с) %	$12,6 \pm 0,06$	$6,1 \pm 0,09^{*** \wedge \wedge \wedge}$	$7,8 \pm 0,08^{*** \wedge \wedge \wedge}$
CD ₁₆ %	$18,2 \pm 0,8$	$18,6 \pm 0,13$	$17,9 \pm 0,18$
CD ₁₈ %	$22,0 \pm 0,9$	$21,8 \pm 0,2$	$22,8 \pm 0,3$
CD ₉₅ %	$20,6 \pm 0,5$	$18,9 \pm 0,18^{***}$	$20,1 \pm 0,9$
CD ₂₅ %	$22,4 \pm 1,2$	$18,6 \pm 0,14^{*** \wedge \wedge}$	$22,6 \pm 0,9 \wedge \wedge$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$);

\wedge - различия относительно данных до терапии (\wedge - $P < 0,05$, $\wedge \wedge$ - $P < 0,01$, $\wedge \wedge \wedge$ - $P < 0,001$);

Лишь только уровень железа не достиг достоверно не значимых значений относительно контроля, однако его уровень достоверно отличался от значений в группе сравнения. Следовательно, пациентам с кожными проявлениями перенесших ковид инфекцию, помимо нашей терапии в последующем требуется дополнительная коррекция дефицита железа.

Динамика иммунологических показателей в зависимости от примененного вида терапии у больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) приведена в таблице 4.4. После проведенного лечения у

пациентов основной группы наблюдалась нормализация уровня Т-лимфоцитов, CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{95} и CD_{25} относительно показателей до терапии ($P < 0,001$) соответственно. Все показатели достигли контрольных значений CD_8^+ , данные после лечения достоверно отличались контрольных значений ($P < 0,001$) соответственно.

Следовательно, можно сделать вывод, что иммунокорректирующее лечение позволило достичь нормализации клеточного звена иммунитета, однако низкий уровень CD_8^+ может свидетельствовать о все еще низкой активации данного звена, что требует дальнейшего наблюдения за данной группой пациентов.

Для наглядности приводим клинические примеры.

Клинический пример №6

Больной К.Ж. 58 лет А/К 1963 поступил 27.03.20г. у которого отмечались папуло-сквамозные проявления после перенесенной коронавирусной инфекции. Дерматологические проявления начались через 11 недель после лечения коронавирусной инфекции, когда отмечалось ухудшение состояния и интенсивность высыпаний увеличилось.

Участковый терапевт рекомендовал обратиться в Самаркандский областной кожно-венерологический диспансер. При осмотре отмечалось покраснение, зуд, появление плоских бляшек и папул с четко очерченными границами (красного цвета,) на коже спины (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Больной К.Ж. 58 лет. А/К 1963. Псориаз (постковидный) (на 7 день лечения)

Большая находилась на амбулаторном лечении. Проведено клинико-биохимическое исследование: отмечалась НВ – 91 г/л, эр. – $3,7 \times 10^{12}$, ЦП – 0,9, тромбоц. – $40,2 \times 10^6$, Лейкоциты. – $15,0 \times 10^9$, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 32%, эозинофилы – 0%, базофилы – 0%, лимфоциты – 14%, моноциты – 1%, СОЭ – 20 мм/ч.

ОАМ – без особенностей. Биохимический анализ крови – без патологии. Коагулограмма: Протромбиновый индекс – 116% (норма 90-105%), толерантность плазмы к гепарину 10 мин. (норма 8-10 мин), фибриноген плазмы 4,1 г/л (норма 2,0 – 4,0 г/л), фибринолитическая активность 215 мин. (норма 140-240 мин.).

Анализ волос на содержание микроэлементов: МЭ – высокое содержание брома-4,8 мкг (норма-2,9 мкг), хлора-1990 мкг. (норма-1530 мкг), умеренное снижение железа – 21 мкг. (норма-36,2 мкг.) и меди- 21,0 мкг. (норма- 29,0 мкг.). Выраженный дефицит цинка – 95 мкг. (норма- 187 мкг.). Остальные показатели в пределах нижних границ нормы.

Больной было проведено лечение: Левамизол-150 мг. по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 3-х дней с перерывом в 2 недели (курс 2 раза); Иммуноцинк-25 мг. по 1 таблетке 1 раз в день, так как у больной отмечался выраженный дефицит микроэлемента цинк: Zn- 95 мкг. (норма 187 мкг.); Компливит по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 4 недель; местная терапия мазью «Целостодерм В», введение клексана- 0,4, вокруг пупка; антигистаминные препараты (Лораталь)- 5 мг, по 1 таблетке 1 раз в день, вечером, в течение 10 дней.

Состояние улучшилось, что проявилось исчезновением всех дерматологических проявлений.

Пациентам, перенесшим ковид инфекцию с ранней интактной кожей и дерматологическими проявлениями в стадии ремиссии необходимо проверять свой микроэлементный и иммунологический статус. При отсутствии изменений в микроэлементном и иммунологическом статусе рекомендовано наблюдение за пациентами. При наличии изменений в составе микроэлементов рекомендовано коррекция рекомендованным нами препаратом компливит и препарат цинка (иммуноцинк). При наличии изменений в клеточном звене иммунитета пациентам рекомендован препарат

левамизол и наконец при наличии изменений в обоих случаях, то рекомендована использование их комбинации.

При обострении дерматологических заболеваний всем пациентам рекомендовано назначение стандартной терапии, согласно стандартам диагностики и лечения кожных заболеваний и при наличии изменений в составе микроэлементов рекомендовано коррекция рекомендованным нами препаратом компливит и препарат цинка (иммуноцинк). При наличии изменений в клеточном звене иммунитета пациентам рекомендован препарат левамизол и наконец при наличии изменений в обоих случаях, рекомендована использование их комбинации (Рис. 4.2.)

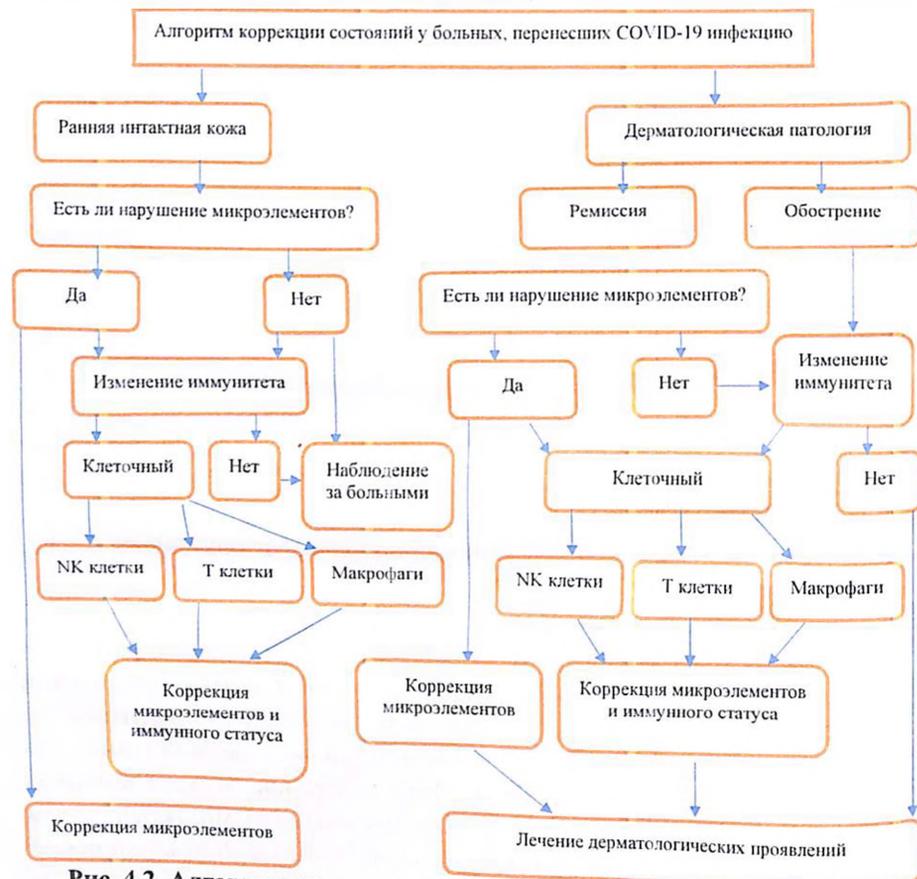


Рис. 4.2. Алгоритм лечения дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19)

Резюме. Резюмируя вышензложенное, можно подвести итог, что нами были разработаны рекомендации согласно изменениям микроэлементного статуса и иммунологическим изменениям больных с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19).

Как было изложено ранее, основную группу с дерматологическими проявлениями составили 37 больных, получивших стандартную терапию в комбинации с препаратами иммуноцик, компливит и левамизол, и 24 больных, дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19), которые получали только стандартную терапию, составили группу сравнения.

Как было изложено ранее, основную группу с дерматологическими проявлениями составили 37 больных, получивших стандартную терапию в комбинации с препаратами иммуноцик, компливит и левамизол, и 24 больных, дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19), которые получали только стандартную терапию, составили группу сравнения.

Предложенная терапия была начата с момента установления диагноза и начала основной терапии, согласно установленному дерматологическому диагнозу, которая включала терапию согласно стандартам лечения и диагностики по дерматовенерологии и медицинской косметологии от октября 2019г. В качестве препаратов разработанной терапии было использовано – витаминно-минеральный комплекс («Компливит»), а в случае выраженного дефицита цинка использовался препарат «Иммуноцинк». Для стимуляции клеточного иммунитета использовали препарат левамизол (декарис) по 150 мг 1 раз в день в течении 3 суток.

Проведение лечения комбинированной терапии дало лучшие результаты по сравнению с больными, не получавших разработанную терапию. Здесь наблюдалась положительная динамика в восстановлении таких микроэлементов, как цинк, медь, хром, селен и йод, значения которых достоверно не отличались от уровня контрольных и достоверно отличались от таких же показателей группы сравнения ($P < 0,01$, $P < 0,001$) соответственно. Данные свидетельствуют о практически полном восстановлении микроэлементного статуса у пациентов, получавших

комбинированную терапию. Однако уровень железа не достиг достоверно не значимых значений относительно контроля, что свидетельствует о коррекции данного состояния дополнительными препаратами железа.

После проведенного лечения у пациентов основной группы наблюдалась нормализация уровня клеточного иммунитета за исключением показателя CD_8^+ , что говорит о том, что иммунокорректирующее лечение позволило достичь нормализации клеточного звена иммунитета, однако низкий уровень CD_8^+ может свидетельствовать о все еще низкой активации данного звена, что требует дальнейшего наблюдения за данной группой пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с дерматологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции рекомендовано лечение основного заболевания согласно стандартам диагностики и лечения по дерматовенерологии и медицинской косметологии. Однако ввиду обнаруженных нами изменений всем пациентам рекомендовано проводить исследование на МЭ и состояние клеточного иммунитета.

2. В связи со снижением показателей МЭ статуса и подавлением клеточного, а также активацией гуморального иммунитета в комплекс лечения дерматологических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции рекомендовано включать помимо стандартной терапии комбинацию в сочетании препаратов активатора Т-клеточного иммунитета, в виде левамизола по 150 мг 1 раз в день в течение 3 суток и витаминно-минеральный комплекс компливит по 1 таблетке 2 раза в день в течение 4 недель, а также препарат иммуноцинк в дозировке 0,25 по 1 т 2 раза в день в течении 4 недель.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. - №12(1). - С. 7-21.

2. Дворников А.А., Силин А.А., Гайдина Т.А. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) // Архив внутренней медицины. – 2020. - №10 (6). – С. 422-429.

3. Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19 // Пульмонология. - 2020. - №30 (5). - С. 700-708.

4. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А., Карнаухов И.Г., Иванова А.В., Щербакова С.А. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. - № 1(4). - С. 6-13.

5. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А., Карнаухов И.Г., Иванова А.В., Щербакова С.А. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противоэпидемическими мероприятиям и в мире и Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. - 2020. - № 2(4). - С. 6-12.

6. Курбанов Б.Ж., Анварова Л.У. Анализ эпидемиологической ситуации по новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Республике Узбекистан // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - 2021. - № 1-2(93-94). - С. 93-94.

7. Курбанов Б.Ж., Анварова Л.У., Тагаев Ш.Б. Происхождение COVID-19 и его течение при соматических заболеваниях // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - 2021. - №1-2 (93-94). С. 31-33.

8. Муминов Д. К. Ранняя реабилитация больных после COVID-19 инфекции (клиник-патогенетические и терапевтические аспекты): дисс.....д-ра мед.наук. – Ташкент, 2021. – 213 с.
9. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинко-эпидемиологические аспекты // Архивв внутренней медицины. – 2020. - №10 (2). С. 87-93.
- 10.Орипов О. И. Тромбоз кавернозного синуса связанный с COVID-19: особенности офтальмологических признаков, лечение и профилактика.: дисс.....канд.мед.наук. – 2022. – 106 с.
- 11.Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). – Москва: КМК, 2011. - С. 123-124.
- 12.Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Проценко Д.Н. и др. Клиническая характеристика дерматологических проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. - № 19 (3).- С. 271–286.
- 13.Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2020. № 8 (1)- С. 3-8.
- 14.Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). - 2020. № 7 (3). - С. 47-53.
- 15.Раимкулова Н. Р. Оценка висцеральных нарушений и их коррекция после COVID-19 инфекции: дисс.....д-ра мед.наук. – Ташкент, 2022. – 211 с.
- 16.Саидалиев С.С., Мирзабаев Д.С., Мадаминов М.М. Уроки полученные при борьбе от коронавирусной болезни в Республике Узбекистан // Проблемы особо опасных инфекций. - 2020. - №1 (2). - С. 138-140.
- 17.Хрянин А.А., Стуров В.Г., Надеев А.П., Бочарова В.К. Кожные проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник дерматологии и венерологии. - 2020. - № 96 (3). – С. 53–62.
- 18.Allenc-Gelas F, Druke BT. Blockade of SARS-CoV-2 infection by recombinant soluble ACE2 // Kidney Int. - 2020. - P. 48-51.

19. American Academy of Dermatology. Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak // last accessed: 8 April 2020. - P. 111-113.

20. Abdelmaksoud A, Goldust M, Vestita M. Comment on “COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action” // *Dermatol Ther.* - 2020. - P. 52-56.

21. Arora G, Kassir M, Jafferany M et al. The COVID-19 outbreak and rheumatologic skin diseases // *Dermatol Ther.* - 2020. - P. 40.

22. Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases // *J Antimicrob Chemother.* - 2021. - Vol.70. - P. 1608– 1621.

23. Ben Addi A, Lefort A, Hua X, Libert F, Communi D, Ledent C. et al. Modulation of murine dendritic cell function by adenine nucleotides and adenosine: involvement of the A (2B) receptor // *Eur J Immunol.* - 2019. - Vol. 2. - P. 24-25.

24. Bost P, Giladi A, Liu Y, Bendjelal Y, Xu G, David EA, et al. Host-Viral infection maps reveal signatures of severe COVID-19 patients // *Cell.* - 2020. - Vol. 4. - P. 156-159.

25. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant EB, Liu CW, Uhl S, Hoagland D, Møller R. et al. Imbalance host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19 // *Cell.* - 2020. - P. 5-9.

26. Belz GT, Smith CM, Kleinert L, Reading P, Brooks A, Shortman K, et al. Distinct migrating and nonmigrating dendritic cell populations are involved in MHC class I-restricted antigen presentation after lung infection with virus // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2021. - P. 18-20.

27. Bai Y, Yao L, Wei T et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 // *JAMA.* - 2020. - № 323. - P. 1406– 1407.

28. Bashyam AM, Feldman SR. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic // *J Dermatolog Treat.* - 2020. - № 19. - P. 1–2.

29. Bardazzi F, Loi C, Sacchelli L, Di Altobrando A. Biologic therapy for psoriasis during the covid-19 outbreak is not a choice // *J Dermatolog Treat.* - 2020. - P. 78-80.

30. Boelsma E, van de Vijver LP, Goldbohm RA, Klopping-Ketelaars IA, Hendriks HF, Roza L. Human skin condition and its associations with nutrient concentrations in serum and diet // *Am J Clin Nutr.* - 2021. - Vol. 77. - P. 348-355.
31. Bouwstra JA, Pilgram GSK, Ponex M. Structure of the skin barrier. In: Elias PM, Feingold KR, editors // *Skin Barrier*. Taylor & Francis: New York. - 2019. - P. 65-96.
32. Carr A.C. Micronutrient status of COVID-19 patients: a critical consideration // *Crit Care.* - 2020. - Vol. 24. - P. 349.
33. Channappanavar R, and Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin Immunopathol.* - 2019. P. 27-29.
34. Chandra R., Sarchielli P. Nutritional status and immune responses // *Clin Lab Med.* - 2021. - Vol. 13. - P. 455-461.
35. Collange O, Tacquard C, Delabranche X, Leonard-Lorant I, Ohana M, Onea M, et al. Coronavirus disease 2019: associated multiple organ damage // *Open Forum Infect Dis.* - 2020. - P. 4.
36. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* - 2020. - P. 102-105.
37. Chu H, Zhou J, Wong BH, Li C, Chan JF, Cheng ZS, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus Efficiently infects human primary T- lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways // *J Infect Dis.* - 2020. - P. 45-51.
38. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, and Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Virus Res.* - 2019. - P. 189-194.
39. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu KK, Yuan TS, Yuen KY, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan // *Emerg Microb Infect.* - 2020. - P. 53-57.
40. Cron RQ, and Chatham WW. The question of whether to remain on therapy for chronic rheumatic diseases in the setting of the covid-19 pandemic // *J Rheumatol.* - 2020. - P. 66-70.

41. Casanova JL, and Su CHA. Global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection // *Cell*- 2020. - P. 26-29.

42. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV // *Biochem Biophys Res Commun.* - 2020. - Vol. 525. - P. 135– 140.

43. Chen Y, Pradhan S, Xue S. What are we doing in the dermatology outpatient department amidst the raging of the 2019 novel coronavirus? // *J Am Acad Dermatol.*- 2020. – Vol. 82. - P. 1034.

44. Chawla S. COVID-19: Challenges and opportunities for dermatology response // *J Dermatolog Treat.* - 2020. - P. 35-39.

45. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action // *Dermatol Ther.* - 2020. - P. 23-31.

46. Dijkman R, Jebbink MF, Deijns M, Milewska A, Pyrc K, Buelow E, et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63 // *J Gen Virol.* – 2021. - P. 115-118.

47. Dong N, Yang X, Ye L, Chen K, Chan EW-C, Yang M, et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China // *bioRxiv.*- 2020. - P. 98-100.

48. Darlenski R, Tsankov N. Covid-19 pandemic and the skin – what should dermatologists know? // *Clin Dermatol.* - 2020. - P. 34-36.

49. Di Lernia V. Antipsoriatic treatments during COVID-19 outbreak // *Dermatol Ther.* - 2020. – Vol. 29. - P. 23-25.

50. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China // *Pediatrics.* – 2020. - P. 7-8.

51. European Centre for Disease Prevention and Control // European Centre for Disease Prevention and Control data Geographical distribution of 2019- nCov cases. - 2019. - P. 21-24.

52. El-Hashim AZ, Renno WM, Raghupathy R, Abduo HT, Akhtar S, and Benter, IF. Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF-kappaB-dependent pathways // *Br J Pharmacol.*- 2021. - P. 402-404.

53. Fang L, Karakiulakis G, and Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet*. - 2020. - P. 39-41.
54. Frisk-Holmberg M, Bergqvist Y, Englund U. Chloroquine intoxication letter // *Br J Clin Pharmacol*. - 2013. – Vol. 15. - P.502– 503.
55. Galván Casas C., Catalá A., Carretero Hernández G. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases // *British Journal of Dermatology*. - 2020. - P. 76-79.
56. Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB, Balasubramanian S, and Lusk RH. Coronavirus and other respiratory illnesses comparing older with younger adults // *Am J Med*. - 2021. - P. 116-120.
57. Gorse GJ, O'Connor TZ, Hall SL, Vitale JN, and Nichol KL. Human coronaviruses and acute respiratory illnesses in older patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J Infect Dis*. - 2019. - P. 13-19.
58. Goren A, Mc Coy J, Wambier CG et al. What does androgenetic alopecia have to do with COVID-19? An insight into a potential new therapy // *Dermatol Ther*. - 2020. - P. 133-165.
59. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J, Turner JA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2 // *Circ Res*. - 2020. - P. 65-68.
60. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med*. - 2020. - P.12.
61. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS // *J Exp Med*. - 2020. - P.28.
62. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Rydzynski Moderbacher, C, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals // *Cell*. – 2020. - P. 55-59.
63. Gisondi P, Bellinato F, Conti A et al. Consensus on the place in therapy of TNF- α inhibitors in the treatment of patients with chronic plaque psoriasis // *J Eur Acad Dermatology Venereol*. - 2020. - P. 65-67.
64. Glowacka I, Bertram S, Herzog P, Pfeifferle S, Steffen I, Muench MO, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of

severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63 // *J Virol.* - 2019. - P. 201-205.

65. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395. - P. 497– 506.

66. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue first step in understanding SARS pathogenesis // *J Pathol.* - 2021. - Vol. 203. - P. 631– 637.

67. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection // *J Eur Acad Dermatol Venerol.* - 2020. - P. 86-88.

68. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 Receptor, ACE2 // *J Allergy Clin Immunol.* - 2020. - P. 68-70.

69. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol.* - 2020. - P. 55-57.

70. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care // *Can J Infect Dis Med Microbiol.* - 2019. - Vol. 19. - P. 173– 184.

71. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat Med.* - 2021. - P. 74-76.

72. Kuo CL, Pilling CL, Atkins LJ, Masoli HAJ, Delgado J, Kuchel AG, et al. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* - 2020. - P. 61-62.

73. Khan S, Siddique R, Shereen MA et al. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options // *J Clin Microbiol.* - 2020. - P. 65-69.

74. Kwatra SG, Sweren RJ, Grossberg AL. Dermatology practices as vectors for COVID-19 transmission: a call for immediate cessation of non-emergent dermatology visits // *J Am Acad Dermatol.* - 2020. - P. 47-52.

75. Karakike E, and Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis // *Front Immunol.* - 2019. - P. 68-72.
76. Lakdawala N, Babalola O, 3rd Fedeles F, McCusker M, Ricketts J, Whitaker-Worth D, Grant-Kels JM. The role of nutrition in dermatologic diseases: facts and controversies // *Clin Dermatol.* - 2019. - Vol. 31. - P. 677-700.
77. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet.* - 2020. - P.36-37.
78. Lim YX, Ng YL, Tam JP, and Liu DX. Human coronaviruses: a review of virus-host interactions // *Diseases.* - 2021. - P. 21-26.
79. Liu XD, Liang QJ, and Fung ST. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 // *Refer Mod Life Sci.* - 2020. - P.55-57.
80. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SW, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // *Nature.* - 2020. - P. 23-26.
81. Lu X, Pan J, Tao J, and Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN-beta response by targeting initial step of IFN-beta induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism // *Virus Genes.* - 2021. - P. 268-272.
82. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // *EBioMedicine.* - 2020. - P. 71-72.
83. Li T, Qiu Z, Han Y, Wang Z, Fan H, Lu W, et al. Rapid loss of both CD4+ and CD8+ T lymphocyte subsets during the acute phase of severe acute respiratory syndrome // *Chinese Med J.* - 2019. - P.184.
84. Li X, Chen A, and Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus // *N Engl J Med.* - 2019. - P. 243.
85. Lee HK, Lee BH, Seok SH, Baek WM, Lee YH, Kim JD, et al. Production of specific antibodies against SARS-coronavirus nucleocapsid protein without cross reactivity with human coronaviruses 229E and OC43 // *J Vet Sci.* - 2020. - P. 34-35.

86. Lebwohl M, Rivera-Oyola, RMurrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? // *J Am Acad Dermatol.* - 2020. – Vol. 82. - P. 1217– 1218.
87. Lan J, Song Z, Miao X et al. Skin damage among healthcare workers managing coronavirus disease-2019 // *J Am Acad Dermatol.* - 2020. - Vol. 82. - P. 1215– 1216.
88. Lei C, Huigo L, Wei L, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // *Chin J Tuberc Respir Dis.* - 2020. - P. 34-35.
89. Mathern DR, and Heeger PS. Molecules great and small: the complement system // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2019. - P. 365-366.
90. Murakami M, Kamimura D, and Hirano T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines // *Immunity.* – 2019. - P. 46-47.
91. Memar O, Tying SK. Cutaneous viral infections // *J Am Acad Dermatol.* - 2015. – Vol. 33. - P. 279– 287.
92. Mehta P, Porter CJ, Manson JJ, Isaacs DJ, Openshaw MJP, McInnes IB, et al. Therapeutic blockade of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in COVID-19-associated hyperinflammation: challenges and opportunities // *Lancet.* – 2020. - P. 64-66.
93. Mehta S. Nutritional status and COVID-19: an opportunity for lasting change? // *Clin Med (Lond).* - 2020. Vol. 20. - P. 270–273.
94. Mihai C, Dobrota R, Schröder M et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD // *Ann Rheum Dis.* - 2020. - Vol. 79. - P. 668– 669.
95. Muscogiuri G., Barrea L., Savastano S., Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine // *Eur J Clin Nutr.* - 2020. – Vol. 74. - P. 850–851.
96. Naziroglu M., Yildiz K, Tamturk B, Erturan I, Flores-Arce M. Selenium and psoriasis // *Biol Trace Elem Res.* - 2021. – Vol. 150. - P. 3– 9.
97. Niehues H, Bouwstra JA, El Ghalbzouri A, Brandner JM, Zeeuwen PLJM, van den Bogaard EH. 3D skin models for 3R research: the potential of 3D reconstructed skin models to study skin barrier function // *Exp Dermatol.* - 2019. – Vol. 27. - P. 501– 511.

98. Price KN, Frew JW, Hsiao JL, Shi VY. *COVID-19 and immunomodulator-immunosuppressant use in dermatology* // J Am Acad Dermatol. – 2020. – Vol. 82. P. 173–175.
99. Perlman S, and Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis // Nat Rev Microbiol.- 2019. - P. 39-50.
100. Peiris J, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome // Lancet. - 2021. - P. 89-91.
101. Pistorius MA, Blaise S, Le Hello C; French Society for Microcirculation, Barbarot S, Dréno B. Chilblains and COVID19 infection: Causality or coincidence? How to proceed? // J Med Vasc. - 2020. – Vol. 45 (4). - P. 221-223.
102. Qian Z, Travanty EA, Oko L, Edeen K, Berglund A, Wang J, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus // Am J Respir Cell Mol Biol.- 2019. - P. 231-233.
103. Radi G, Diotallevi F, Campanati A, Offidani A. Global coronavirus pandemic (2019-nCoV): implication for an Italian medium size dermatological clinic of a II level hospital // J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2020. - P. 71-72.
104. Richardson DP, Lovegrove JA. Nutritional status of micronutrients as a possible and modifiable risk factor for COVID-19: a UK perspective // Br J Nutr. – 2021. - Vol.125(6). - P. 678-684.
105. Rudnicka L, Gupta M, Kassir M et al. Priorities for global health community in COVID-19 pandemic // Dermatol Ther. - 2020. - P. 49-55.
106. Reinholz M, French L. Medical education and care in dermatology during the SARS-CoV2 pandemic: challenges and chances // J Eur Acad Dermatology Venereol. - 2020. - P. 36-37.
107. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, and Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Med-. 2020. P. 62-64.
108. MS. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective // J Eur Acad Dermatology Venereol. - 2020. - P. 122-124.

109. Su C-J, Lee C-H. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance // *J Eur Acad Dermatology Venereol.* - 2020. - P. 25-26.

110. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation // *Obesity (Silver Spring).* – 2020. - P. 68-69.

111. Shah P, Zampella JG. Use of systemic immunomodulatory therapies during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic // *J Am Acad Dermatol.* - 2020. - P. 55-57.

112. Siddell S, Ziebuhr J, and Snijder EJ. Coronaviruses, toroviruses, and arteriviruses. Topley & Wilson's microbiology and microbial infections // Hodder Arnold Lond. – 2019. - P.141-142.

113. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai KCA, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses // *Trends Microbiol.* – 2021. - P. 952-954.

114. Tortorici MA, and Veesler D. Structural insights into coronavirus entry // *Adv Virus Res.*- 2019. - P. 99-102.

115. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, and Xiao YS. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer // *J Thorac Oncol.* – 2021. - P. 52-53.

116. Tikellis C, and Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease // *Int J Pept.*- 2021. - P. 77-96.

117. Tao J, Song Z, Yang L, Huang C, Feng A, Man X. Emergency management for preventing and controlling nosocomial infection of 2019 novel coronavirus: implications for the dermatology department // *Br J Dermatol.* - 2020. – P.96-114.

118. WHO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Update WHO Report 2020. – 2019. P. 2-5.

119. WHO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Situation Report–52. Geneva: World Health Organization. – 2019. - P. 5-7.

120. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.*- 2020. - P. 78-79.

121. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, and Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS // *J Virol.* – 2020. - P. 356-372.
122. Wit DE, Doremalen VN, Falzarano D. and Munster JV. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat Rev Microbiol.* - 2016. - P. 236-248.
123. Weiss SR, and Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2015. - P. 65-69.
124. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martinez-Colon GJ, McKechnie JL, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19 // *Nat Med.* – 2020. - P. 112-114.
125. Wu F, Zhao S, Yu B et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature.* - 2020. – Vol. 579. P. 265– 269.
126. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures // *J Med Virol.* - 2020. – Vol. 92. - P. 568– 576.
127. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. - 2020. - P. 14-17.
128. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* - 2020. – Vol. 323. - P. 1239– 1242.
129. Wollenberg A, Flohr C, Simon D et al. Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatology Venereol.* - 2020.- P. 235-240.
130. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // *Life Sci.* – 2020. - P. 136-140.

131. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Resp Med.*- 2020.- P. 154-156.
132. Yan Y, Chen H, Chen L et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther* 2020. p. 122-123
133. Yin Y, and Wunderink RR. MERS SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia // *Respirology.*- 2019. - P. 103-111.
134. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med.*- 2020. - P. 165-166.
135. Zheng J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat // *Int J Biol Sci.*- 2020. - P. 40-46.
136. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.*- 2020. - P. 79-82.
137. Zhuoyue W, Xin Z, and Xinge Y. IFA in testing specific antibody of SARS coronavirus // *South China J Prev Med.* - 2019.- P. 78-79.
138. Zhao, M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies // *Int J Antimicrob Agents.* – 2020. - P. 11-23.
139. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Med J Aust.*- 2020. - P. 111-112.
140. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients // *Natl Sci Rev.* - 2020. - P. 43-44.
141. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // *Front Med* 2020. - P. 132-159.
142. Zaouak A, Benmously R, Hammami H, Fenniche S. A case of herpes simplex virus reactivation after fractional ablative carbon

dioxide laser to treat a burn scar // J Cosmet Laser Ther. - 2019. – Vol. 21. - P. 145– 146.

143. Zhang H, Tang K, Fang R, Sun Q. What dermatologists could do to cope with the novel coronavirus (SARS-CoV-2): a dermatologist's perspective from China // J Eur Acad Dermatol Venereol.- 2020. - P. 134-136.

144. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option // Lancet. - 2020. - Vol. 395. - P. 35– 36.

КЛЕБЛЕЕВА ГУЗАЛЬ ДАВЛЯТОВНА
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСЛЕ
ПЕРЕНЕСЕННОЙ COVID-19 ИНФЕКЦИИ

Монография

Номер лицензии издателя: 143413

Ответственный редактор — Дилдора ТУРДИЕВА
Корректор — Олим РАХИМОВ
Технический редактор — Акмал КЕЛДИЯРОВ
Вёрстка — Дилшоода АБДИАХАТОВА
Дизайнер — Даврон НУРУЛЛАЕВ

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA”

Номер сертификата — 704756. 140100. г. Самарканд,
ул. Мирзо Улугбек, 3.

Подписано в печат 6.12.2023 Протокол 4

Формат 60x84^{1/16}. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 5,81

Тираж: 200 экз. Заказ № 47/2024

Тел/факс: +998 94 822-22-87. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com

