

Державна установа «Інститут дерматології та венерології
Національної академії медичних наук України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Вітковська Марія Олександрівна

УДК 616.5-085:615.38

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ
УРАЖЕНЬ ШКІРИ, АСОЦІЙОВАНИХ З COVID-19, З УРАХУВАННЯМ
КЛІНІЧНИХ, ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ
«222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Кутасевич Яніна Францівна, доктор медичних наук, професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Вітковська М.О. «Особливості перебігу, лікування та профілактики уражень шкіри, асоційованих з COVID-19, з урахуванням клінічних, біохімічних та імунологічних порушень»

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктор філософії. – Державна установа «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків, 2025.

Дисертаційна робота присвячена виявленню клінічних особливостей шкірних уражень, асоційованих з гострою респіраторною хворобою COVID-19. Підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19 хворобу шляхом розробки комплексного методу терапії з урахуванням клініко-біохімічних та імунологічних порушень.

Під спостереженням перебувало 170 хворих, що перенесли COVID-19. Група порівняння складалася з 31 особи (хворі на хронічні дерматози, що не хворіли на COVID-19). Контрольну склали 20 практично здорових осіб репрезентативного віку та статі при проведенні лабораторних обстежень.

Усі пацієнти знаходилися на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у відділенні дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» з 2019 по 2025 рр. Віком від 18 до 72 років.

Більш ніж половина хворих (60%) із хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19 відмічали загострення дерматологічного статусу та надавали скарги на погіршення стану шкіри, або навіть появу дебюту дерматозу.

Хворих було розподілено на чотири групи. До першої групи включено 35 пацієнтів з ураженнями шкіри, що пов'язані безпосередньо з COVID-19. Водночас, описано 3 хворих, що мали шкірні ураження, виявлені до появи патогномічних проявів коронавірусної інфекції. Друга група складалась з 21 особи з ураженнями шкіри, пов'язаними з лікуванням COVID-19, зокрема:

- токсикодермії, викликані здебільшого використанням антибактеріальних препаратів, вітамінів та інших препаратів (14 осіб);

- прогресування інфекційних дерматозів внаслідок використання СГКС: піодермії – 3 особи та рубромікоз – 4.

У третій групі (105 пацієнтів) оцінювався перебіг хронічних дерматозів у пацієнтів, що перенесли COVID-19.

Окрему четверту групу складали пацієнти з ушкодженнями шкіри, що були пов'язані з використанням засобів захисту (9 осіб), таких як захисні маски та дезінфікуючі речовини.

Група порівняння складалася з 31 особи (хворі на хронічні дерматози, що не хворіли на COVID-19). Контрольну склали 20 практично здорових осіб репрезентативного віку та статі.

Особливості захворювання встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу життя та хвороби і результатів клінічного обстеження. У разі необхідності пацієнтам призначались консультації суміжних спеціалістів.

Всім пацієнтам проводились загальні лабораторні дослідження, обов'язкова діагностика імуноглобулінів IgG та IgM кожному пацієнту при надходженні до стаціонару, а також за необхідністю оцінка стану біоценозу шкіри.

Для вивчення особливостей патогенетичних механізмів формування ускладнень у хворих на хронічні дерматози, що перенесли коронавірусну хворобу визначались біохімічні параметри крові за стандартними методиками. Оцінено стан коагуляційного гемостазу за показниками протромбінового індексу, фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, активованого часткового тромбінового часу, XII-а залежного фактору. Досліджувані показники гемостазу були підібрані таким чином, щоб вони відображали всі фази згортання крові, а також дозволяли оцінити активність системи фібринолізу.

Проводилось визначення концентрацій тропоніну I, Д-димеру, прокальцитоніну, феритину, С-реактивного білку, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 α у сироватці крові досліджуваних груп.

За результатами проведених досліджень встановлено, що шкірні прояви коронавірусної хвороби досить різноманітні та мають специфічні характеристики. Дані ознаки можуть дебютувати або проявлятися у комплексі з іншою патологією, яка виникає при коронавірусній інфекції. В роботі

відображена можливість вивчити як маніфестацію шкірних проявів COVID-19, так і вплив інфекції COVID-19 на перебіг важких хронічних дерматозів.

Внаслідок накопичених клінічних даних було розроблено класифікацію уражень шкіри, які асоційовані з гострою респіраторною хворобою COVID-19. Недоліками попередніх класифікацій є встановлення на один щабель суто ковідних уражень шкіри з тими, що мають опосередковане відношення до виникнення шкірної реакції, наприклад, на лікарські засоби, частіш - антибіотики, і не пов'язані саме з COVID-19. В ще більшій мірі це стосується контактних уражень, що пов'язані з використанням засобів протиепідемічного захисту.

Окремої уваги потребують хворі із загостреннями тяжких хронічних дерматозів на тлі COVID-19.

При проведенні досліджень хворих на тяжкі хронічні дерматози, а саме псоріаз та акантолітичний пемфігус встановлено значні відхилення у різних системах організму. Так, у гепатобіліарній системі відмічалось відхилення від норми змішаного типу, тобто виявлено підвищення рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази. Звертає на себе увагу, що ці підвищені показники були притаманними як для хворих, які перенесли COVID-19, так і для неперехворілих. Суттєва різниця була у кількісних показниках концентрації досліджених ферментів, після вірусного навантаження.

Актуальним є питання стосовно змін коагуляційної системи при інфікуванні COVID-19. Відомо, що у хворих на акантолітичний пемфігус спостерігається формування хронічного внутрішньосудинного згортання крові, ступінь виразності якого, прямо пропорційна важкості захворювання. Внаслідок проведених власних досліджень було встановлено, що у пацієнтів з АП, що перенесли COVID-19, вміст фібриногену значно підвищений відносно групи контролю – на 19 %, також виявлене значне подовження показників ХПа-ЗФ, що свідчить про гальмування процесів фібринолізу. У хворих групи, що перенесли COVID-19, паралельно з активністю коагуляційної ланки та посиленням внутрішньо судинного згортання значно прискорюється АЧТЧ, як відносно

контрольних значень ($p \leq 0,001$), так і в основній групі. Максимальне, майже шестикратне, зростання рівня Д-димеру спостерігали у групі хворих на псоріаз у постковідному періоді.

У процесі обстеження пацієнтів були визначені рівні прогностичних лабораторних маркерів – С-реактивного білку, феритину, прокальцитоніну, тропоніну І.

Патогенез COVID-19 асоційований з розвитком «цитокінового шторму», внаслідок виникнення гіперзапальних реакцій, COVID -19 може бути тригерним фактором маніфестації або загострення псоріазу у людей, які перенесли цю інфекцію. Вирішено проаналізувати профілі цитокінів ІЛ-17, ІЛ-10, ІЛ-8, ІЛ-6, ІЛ-4 та ІЛ-1 β пацієнтів з вульгарним псоріазом та пацієнтів з псоріазом, які перенесли COVID-19. Проведене дослідження виявило різницю в профілях цитокінів у хворих на вульгарний псоріаз та хворих на псоріаз, які перенесли COVID-19. Було встановлено, що у хворих на псоріаз, які перехворіли на COVID-19, більш високі рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 в крові ніж у хворих на вульгарний псоріаз.

Розроблено лікувально-профілактичні підходи до хворих на хронічні дерматози після перенесеної коронавірусної інфекції. Вперше досліджувався вплив судинних препаратів. Коронавірусна інфекція характеризується інфекційно-алергічним ураженням судин, в основі якої лежить ендотеліальна дисфункція, що призводить до ішемії органу та прокоагулянтному стану крові. Доцільним є призначення таких препаратів, як Карбарутін, Трохсерутін, Тівортін, Ксарелто в залежності від стану пацієнта та наявних клінічних даних.

Для вивчення ефективності лікування хворі були розподілені на дві клініко-терапевтичні групи: І дослідна група (36 хворих) у комплексному лікуванні одержувала препарати, що впливали на нормалізацію ендотеліальної дисфункції та систему згортання крові. Пацієнти ІІ групи (33 осіб) одержували лікування згідно протоколів. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

При використанні препаратів, що впливали на нормалізацію ендотеліальної дисфункції та систему згортання крові, у хворих на псоріаз, що асоційовані з COVID-19, відмічалось значне покращення загального стану, зменшення суб'єктивних ознак захворювання: свербіж, сухість, болісність в осередках запалення, зменшувалися на 3-4 доби раніше, ніж у хворих із групи порівняння, що одержували традиційну терапію. Клінічна ремісія у хворих дослідної групи наставала на $(22,3 \pm 2,7)$ добу, тоді як у хворих групи порівняння, що одержували традиційну терапію, – на $(29,2 \pm 3,5)$ добу, тобто на 6,9 доби раніше ($p < 0,05$).

Запропоновано лікувально-профілактичний підхід ведення хворих на акантолітичний пемфігус, що перенесли COVID-19, який полягає у підвищенні дози СГКС хворим на пемфігус у постковідний період в середньому до 40–60 мг на добу за преднізолоном. Даний метод сприяє більш ранньому настанню клінічної ремісії, купірувалися суб'єктивні та об'єктивні ознаки захворювання майже на 7 діб раніше, ніж у пацієнтів, що лікувалися лише традиційними методами.

Ключові слова: COVID-19, дерматовенерологічні захворювання, псоріаз, лабораторна діагностика, патогенез, клінічні результати, перебіг, акантолітичний пемфігус, лікування, профілактика, алергодерматози, діагностика, гемокоагуляція, мікробіота, шкірні ураження.

ABSTRACT

Vitkovska M.O. Features of the course, treatment, and prevention of skin lesions associated with COVID-19, taking into account clinical, biochemical, and immunological disorders.

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy – State Establishment "Institute of Dermatology and Venerology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, 2025.

This dissertation is devoted to the identification of clinical features of skin lesions associated with acute respiratory disease COVID-19. Improving the effectiveness of diagnosis and treatment of patients with chronic dermatoses who have suffered from COVID-19 disease by developing a comprehensive method of therapy taking into account clinical, biochemical and immunological disorders.

The study included 170 patients with COVID-19. The comparison group consisted of 31 people (patients with chronic dermatoses who did not have COVID-19). The control group consisted of 20 practically healthy individuals of representative age and gender for laboratory tests.

All patients received outpatient and inpatient treatment in the dermatology department of the State Establishment "Institute of Dermatology and Venereology NAMS of Ukraine" between 2019 and 2025. Patient ages ranged from 18 to 72 years; 61.3% were male and 38.7% female.

More than half (60%) of the patients with chronic dermatoses who had recovered from COVID-19 noted worsening of dermatological status or even the appearance of a dermatosis debut.

Patients were divided into four groups:

Group I included 35 patients with skin lesions directly related to COVID-19. At the same time three patients developed skin lesions before the appearance of pathognomonic signs of the virus.

Group II included 21 patients with skin lesions associated with COVID-19 treatment, including

- toxicoderma, caused mainly by the use of antibacterial drugs, vitamins and other medications (14 people);

- progression of infectious dermatoses due to the use of SGCS: pyoderma - 3 patients and rubromycosis - 4 patients.

The III group (105 patients) assessed the course of chronic dermatoses in patients with COVID-19.

A separate fourth group consisted of 9 patients presented with skin damage caused by protective measures (e.g., masks, disinfectants).

The comparison group consisted of 31 people (patients with chronic dermatoses who did not have COVID-19). The control group consisted of 20 healthy individuals of representative age and gender.

Clinical characteristics were assessed based on patient complaints, medical history, and clinical examination. Consultations with related specialists were conducted as needed. All patients underwent general laboratory tests, mandatory testing for IgG and IgM antibodies at admission, and skin microbiome assessments when necessary.

To study the peculiarities of the pathogenetic mechanisms of complications in patients with chronic dermatoses who have had coronavirus disease, biochemical parameters of blood were determined by standard methods. Hemostasis was evaluated via prothrombin index, fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes, activated partial thromboplastin time (APTT), and factor XIIa-dependent activity. These indicators reflect all phases of coagulation and fibrinolytic activity. Concentrations of troponin I, D-dimer, procalcitonin, ferritin, C-reactive protein, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, and IL-17 α were measured in serum.

The results revealed that skin manifestations of COVID-19 are diverse and often present with other COVID-related pathology. These signs can debut or manifest themselves in combination with other pathology that occurs with coronavirus infection. The study allowed for the examination of both initial cutaneous signs and the infection's impact on chronic dermatoses.

Based on accumulated clinical data, a classification of skin lesions associated with acute respiratory disease COVID-19 was developed. Previous classifications had shortcomings, such as equating purely COVID-related skin lesions with those indirectly related to skin reactions, for example, to medications, often antibiotics, and not directly related to COVID-19. This is even more relevant for contact lesions associated with the use of anti-epidemic protective equipment.

Special attention is required for patients with exacerbations of severe chronic dermatoses against the background of COVID-19.

In studies of patients with severe chronic dermatoses, namely psoriasis and acantholytic pemphigus, significant deviations in various body systems were established. In the hepatobiliary system, mixed-type deviations from the norm were noted, i.e., increased levels of ALT, AST, and alkaline phosphatase. It is noteworthy that these elevated indicators were characteristic of both patients who had recovered from COVID-19 and those who had not. A significant difference was in the quantitative indicators of the concentration of the studied enzymes after viral load.

Changes in the coagulation system during COVID-19 infection are relevant. It is known that in patients with acantholytic pemphigus, chronic intravascular coagulation is observed, the severity of which is directly proportional to the severity of the disease. Own studies established that in patients with acantholytic pemphigus who had recovered from COVID-19, fibrinogen content was significantly increased compared to the control group – by 19%, and a significant prolongation of factor XIIa-dependent activity was found, indicating inhibition of fibrinolysis processes. In patients who had recovered from COVID-19, along with the activity of the coagulation link and increased intravascular coagulation, APTT was significantly accelerated compared to control values ($p \leq 0.001$) and the main group. The maximum, almost sixfold, increase in D-dimer levels was observed in the group of patients with psoriasis in the post-COVID period.

During patient examinations, levels of prognostic laboratory markers – C-reactive protein, ferritin, procalcitonin, and troponin I – were determined.

The pathogenesis of COVID-19 is associated with the development of a "cytokine storm"; due to hyperinflammatory reactions, COVID-19 can be a trigger factor for the manifestation or exacerbation of psoriasis in people who have recovered from this infection. It was decided to analyze the cytokine profiles of IL-17, IL-10, IL-8, IL-6, IL-4, and IL-1 β in patients with vulgar psoriasis and patients with psoriasis who had recovered from COVID-19. The study revealed differences in cytokine profiles in patients with vulgar psoriasis and patients with psoriasis who had recovered from COVID-19. It was established that patients with psoriasis who had recovered from COVID-19 had higher levels of IL-1 β , IL-6, and IL-8 in the blood than patients with vulgar psoriasis.

Therapeutic and preventive approaches for patients with chronic dermatoses after recovering from coronavirus infection were developed. For the first time, the impact of vascular drugs was studied. Coronavirus infection is characterized by infectious-allergic vascular lesions, based on endothelial dysfunction, leading to organ ischemia and a procoagulant state of the blood. It is advisable to prescribe such drugs as Carbarutin, Troxerutin, Tivortin, and Xarelto, depending on the patient's condition and available clinical data.

To study treatment effectiveness, patients were divided into two clinical-therapeutic groups: the first experimental group (36 patients) received comprehensive treatment with drugs affecting the normalization of endothelial dysfunction and the blood coagulation system. Patients in the second group (33 individuals) received treatment according to protocols. The control group consisted of 20 practically healthy individuals, representative in age and sex.

When medications aimed at normalizing endothelial dysfunction and the blood coagulation system were used in patients with psoriasis associated with COVID-19, a significant improvement in general condition was observed. Subjective symptoms of the disease — such as itching, dryness, and pain in the inflammatory lesions — subsided 3–4 days earlier than in the comparison group, which received conventional therapy. Clinical remission in patients of the experimental group occurred on day 22.3

± 2.7 , whereas in the comparison group receiving conventional therapy, remission was achieved on day 29.2 ± 3.5 — that is, 6.9 days earlier ($p < 0.05$).

A therapeutic and preventive approach has been proposed for managing patients with acantholytic pemphigus who have recovered from COVID-19. It involves increasing the dose of systemic glucocorticosteroids (SGCS) in the post-COVID period to an average of 40–60 mg per day of prednisolone. This method promotes earlier clinical remission, with subjective and objective signs of the disease subsiding nearly 7 days earlier compared to patients treated only with traditional methods.

Keywords: COVID-19; dermatovenereological diseases; psoriasis; laboratory diagnostics; pathogenesis; clinical outcomes; disease course; acantholytic pemphigus; treatment; prevention; allergodermatoses; diagnostics; hemocoagulation; microbiota; skin lesions.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Намли ІЕ, Вітківська МО. Шкірні прояви нової коронавірусної інфекції COVID-19, спричиненої SARS-CoV-2. Дерматологія та венерологія. 2020;(4):29–31. *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, написані основні розділи та оформлено статтю до друку).*

DOI:10.33743/2308-1066-2020-4-29-31.

2. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Вітківська МО. Клінічні випадки фотосенсибілізації, асоційованої із SARS-CoV-2-інфекцією і її лікуванням. Дерматологія та венерологія. 2021;(2):12–14. *(Дисертантом особисто проведено збір клінічних даних, систематизовано отримані результати та оформлено статтю до друку).*

DOI:10.33743/2308-1066-2021-2-12-14.3.

3. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Вітківська МО. До питання класифікації уражень шкіри, асоційованих із гострою респіраторною хворобою COVID-19. Дерматологія та венерологія. 2021;(1):13–17. *(Дисертантом особисто проведено збір літературних та клінічних даних, підготовлено статтю до друку).*

DOI:10.33743/2308-1066-2021-1-13-17.

4. Вітківська МО. Особливості використання бар'єрних засобів профілактики в період пандемії SARS-CoV-2-інфекції. Дерматологія та венерологія. 2021;(4):29–33.

DOI:10.33743/2308-1066-2021-4-29-33.

5. Кутасевич Я.Ф., Кондакова Г.К., Джораєва С.К., Гончаренко В.В., Шевченко З.М., Левицька О.В., Цимбал В.М., Вітківська М.О. Визначення окремих прогностичних маркерів обтяження захворювання у хворих на псоріаз у постковідному періоді. Дерматологія та венерологія. 2022;(4):7-12. *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, написані основні розділи та оформлено статтю до друку).*

DOI: 10.33743/2308-1066-2022-4-7-12

6. Вітківська МО. COVID-19: характеристика, терапія та актуальні питання. Дерматологія та венерологія. 2023;(1):7–10.

DOI:10.33743/1066-2023-1-7-10.

7. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Джораєва СК, Кондакова ГК, Вітківська МО, Єрещенко ОО. Лікувально-профілактичні підходи до хворих на псоріаз після перенесеної коронавірусної інфекції. Дерматологія та венерологія. 2023;(4):12–16. *(Дисертантом особисто проведено аналіз клінічних даних, систематизовано результати та підготовлено статтю до друку).*

DOI: 10.33743/2308-1066-2023-4-12-16.

8. Вітківська МО, Джораєва СК. Мікробіоценоз шкіри у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19. Дерматологія та венерологія. 2024;(3):13–18. *(Дисертантом особисто виконано забір клінічного матеріалу, проаналізовано отримані результати та подано статтю до друку).*

DOI:10.33743/2308-1066-2024-3-13-18.

9. Вітківська М.О. Клінічні особливості уражень шкіри, асоційованих з COVID19. Дерматологія та венерологія. 2024;(4):19-22.

DOI: 10.33743/2308-10667-2024-4-19-22

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Кутасевич Я.Ф., Джораєва С.К., Гончаренко В.В., Вітківська М.О., Шевченко З.М., Щеголева О.В. Означення окремих оціночних маркерів у сироватках крові хворих на псоріаз у постковідному періоді. Інфекції шкіри, хронічні дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом, в період особливої епідеміологічної ситуації, пов'язаної з COVID-19: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків. Дерматологія венерологія. 2022 № 3. С.22.

11. Вітківська М.О. Особливості перебігу псоріазу у хворих, що перенесли Covid-19. Здобутки та проблеми дерматовенерологічної науки в військовий час:

Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків, 23-24 листопада 2023 р. Дерматологія венерологія. 2023. № 3 (101) С.29-30.

12. Кутасевич Я.Ф., Кондакова Г.К., Джораєва С.К., Гончаренко В.В., Вітківська М.О., Іванцова О.К., Усік І.В. Визначення лабораторних маркерів обтяження псоріазу у постковідному періоді. П'ятий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини «Гостра респіраторна хвороба COVID-19, спричинена SARS-CoV-2 та її наслідки»: Матеріали науково-практичної конференції. м. Харків. 2023 С.58-59.

13. Джораєва С.К., Вітківська М.О. Цитокінові профілі хворих на вульгарний псоріаз, які перенесли гостру респіраторну інфекцію COVID-19. Здобутки сучасної дерматовенерології для науки та практики у воєнний час (до 100-річчя ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»): Матеріали науково-практичної он-лайн конференції з міжнародною участю. 7–8 листопада 2024 р. м.Харків. Дерматологія венерологія. 2024. № 3 С.35.

Праці, що додатково відображають результати дисертації:

14. Kutasevych Y, Kondakova H, Dzhoraieva S, Vitkovska M, Sokol O, Shevchenko Z. Cytokine profiles of patients with psoriasis vulgaris who experienced acute respiratory infection with COVID-19. Open Access Maced J Med Sci. 2024;12(1):98-101.

DOI: 10.3889/oamjms.2024.11808

15. Означення маркерів обтяженого перебігу псоріазу (ОЗМОПП) у постковідному періоді (ПКП) / Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко, З.М. Шевченко, О.В. Щегольєва, М.О. Вітківська. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2023. Вип. 55. С.21.

16. Профілактика загострень і лікування псоріазу у хворих, що перенесли коронавірусну інфекцію (КІ) / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Маштакова І.О., Джораєва С.К., Кондакова Г.К., Вітківська М.О., Єрещенко О.О. Нововведення

КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2024. Вип. 57. С.28.

17. Профілактика загострень захворювання у хворих на пемфігус у зв'язку з перенесеною коронавірусною інфекцією / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Маштакова І.О., Джораєва С.К., Кондакова Г.К., Вітковська М.О., Єрещенко О.О. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2024. Вип. 57. С.28.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	18
Вступ	19
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	26
1.1 Загальні відомості	26
1.2 Етіопатогенетичні та епідеміологічні аспекти коронавірусної інфекції	29
1.3 Клінічна картина, особливості уражень шкіри, діагностика та лікування хвороби COVID - 19	37
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	50
2.1 Загальна характеристика пацієнтів	50
2.2 Лабораторні методи досліджень	50
2.2.1 Загальні клініко-лабораторні методи досліджень	51
2.2.2 Біохімічні методи досліджень	51
2.2.3 Імунологічні методи досліджень	52
2.2.4 Мікробіологічні методи досліджень	52
2.3 Статистична обробка отриманих результатів	53
Розділ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА УРАЖЕНЬ ШКІРИ, АСОЦІЙОВАНИХ З COVID-19	55
3.1 Особливості шкірних уражень, що виникли внаслідок гострої респіраторної хвороби COVID-19 або її лікування	55
3.2 Класифікація уражень шкіри, асоційованих з гострою респіраторною хворобою COVID – 19	68
Розділ 4. ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДЕРМАТОЗИ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19	74
4.1 Особливості змін коагуляційного гемостазу та стану регулюючих систем організму у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19	74

4.2 Означення оціночно-прогностичних маркерів у сироватках крові	82
хворих на розповсюджені та тяжкі дерматози у постковідному періоді	
4.3 Цитокинові профілі хворих на вульгарний псоріаз, які перенесли	88
гостру респіраторну інфекцію COVID-19	
4.4 Мікробіоценоз шкіри у хворих із хронічними дерматозами, що	92
перенесли COVID-19	
Розділ 5. ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ХВОРИХ	105
З УРАЖЕННЯМИ ШКІРИ, АСОЦІЙОВАНИМИ З COVID-19, ТА	
ЗАГОСТРЕННЯМИ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ	
КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ	
5.1 Лікування хворих з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19	105
5.2 Лікувально-профілактичні підходи до хворих на псоріаз та	107
акантолітичний пемфігус після перенесеної коронавірусної інфекції	
Аналіз та обговорення отриманих результатів	116
Висновки	133
Практичні рекомендації	136
Перелік джерел посилання	137
Додаток А	150
Додаток Б	158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

COVID-19	Corona Virus Disease 2019
nCoV	нова коронавірусна інфекція
ГРДС	гострий респіраторний дистрес - синдром
АПФ 2	ангіотензин - перетворюючий фактор 2
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
AEC I	alveolar epithelial type I cells
ЦНС	центральна нервова система
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
АТ 2	альвеолярні клітини типу II
ТК	травний канал
IL (ІЛ)	Інтерлейкін
СПОН	синдром поліорганної недостатності
ШВЛ	штучна вентиляція легень
IFN - γ	Інтерферон- γ
TNF - α	фактор некрозу пухлин α
MCP - 1	моноцитарний хемотаксичний фактор -1
СВЦ	синдром вивільнення цитокінів
СГКС	системні глюкокортикостероїди
СРБ	С-реактивний білок
ПТІ	протробміновий індекс
АП	акантолітичний пемфігус
ЗІЗ	засоби індивідуального захисту

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Поява COVID-19 поставило перед фахівцями охорони здоров'я завдання, пов'язані зі швидкою діагностикою та наданням медичної допомоги хворим. Внаслідок швидкого розповсюдження у січні 2020 р. надзвичайний комітет ВООЗ оголосив про глобальну надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я, а 11 березня 2020 р. офіційно оголошено початок пандемії, яка тривала 3 роки, 3 місяці та 5 днів, і 5 травня 2023 офіційно оповіщено про її припинення. Станом на листопад 2023 р., у 213 країнах світу виявлено 771 679 618 підтверджених випадків COVID-19, зареєстровано 6 977 023 літальних наслідків цього захворювання, застосовано 13 534 457 273 доз вакцин [1].

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) є гострою респіраторною інфекцією, спричиненою вірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2). Вірус був визначений як причина спалаху пневмоній невідомого походження у Китаї, місті Ухань провінції Хубей, у грудні 2019 р. Коронавірусна інфекція COVID-19 – це емерджентне потенційно тяжке гостре респіраторне захворювання, що викликається новітнім штамом коронавірусу -SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), характеризується високою контагіозністю, швидким розповсюдженням збудника, що зумовив пандемію. Клінічна картина відповідає респіраторній інфекції з варіацією тяжкості симптомів від легкого захворювання, подібного на застуду, до тяжкої вірусної інтерстиційної пневмонії, що призводить до потенційно смертельного гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) з небезпекою для життя, переважно у групах ризику [2, 3].

Упродовж пандемії COVID-19 дерматологи усього світу накопичували дані відносно уражень шкіри, які асоційовані з впливом коронавірусу. На теперішній час результати спостережень за хворими, що перенесли COVID-19, вказують, що вірус SARS-CoV-2 спроможний вражати шкіру. Дані, отримані в процесі клінічних спостережень, переконливо підтвердили існування

дерматологічних проявів коронавірусної інфекції. Так, за літературними відомостями, частота уражень коливається від 0,2 % (Китай) до 20,4 % (Італія) випадків [4, 5]. Виходячи з патогенезу захворювання, шкірні висипання можуть бути пов'язані з відповіддю на вплив збудника, його токсинів та метаболітів, як наслідки реалізації кількох механізмів, до яких відносяться: розширення капілярів, стаз крові, підвищення судинної проникності з розвитком геморагій та набряку, некроз епідермісу та глибших шарів шкіри, дистрофічні зміни клітин та формування запалення (серозного, гнійного, геморагічного). Крім того, на фоні комбінованої медикаментозної терапії зростає ризик виникнення токсикодермій та алергічних реакцій [6]. З урахуванням значимості тяжких уражень людства внаслідок пандемії, спричиненої SARS-CoV-2, вважається необхідним проведення додаткового вивчення дерматологічних аспектів COVID-19, з дослідженнями фізіологічних показників різних систем організму. Істотне значення буде мати персоніфікований підхід до лікування кожного пацієнта з урахуванням коморбідності, імунного статусу, міжлікарських взаємодій.

При лікуванні пацієнтів з хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19, важливим завданням є визначення клінічних проявів ураження шкіри, можливих причин загострень та особливостей перебігу, що визначають подальшу терапевтичну тактику. Своєчасна діагностика, призначення ефективних методів лікування та персоналізований підхід до кожного пацієнта дозволяють досягти більш високих і довгострокових результатів терапії. Розробка рекомендацій щодо профілактики загострень хронічних дерматозів у хворих, які перенесли хворобу COVID-19, допоможе запобігти розвитку незворотних змін, які призводять до втрати працездатності, соціальної дезадаптації хворого.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» на тему: «Обґрунтування алгоритму надання медичної допомоги хворим з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19» (№ держреєстрації 0121U112084), у якій здобувач

був співвиконавцем. Дисертантом особисто виконано підрозділи, присвячені вивченню клінічних особливостей шкірних уражень, що виникли внаслідок гострої респіраторної хвороби COVID-19 або її лікування, визначенню клінічних, біохімічних, імунологічних, мікробіологічних показників та з'ясуванню взаємозв'язку між лікуванням COVID-19 та дебютом чи загостренням дерматозів.

Мета та задачі дослідження. Мета дослідження - визначити клінічні особливості перебігу уражень шкіри, асоційованих з COVID-19, розробити диференційований підхід до лікування уражень шкіри при гострій респіраторній хворобі COVID-19 та загострень хронічних дерматозів у хворих, що перенесли COVID-19, з урахуванням виявлених клініко-біохімічних та імунологічних особливостей.

Задачі дослідження:

1. Визначити клінічні прояви уражень шкіри, що асоційовані з COVID-19 інфекцією та розробити класифікацію цих уражень.
2. Вивчити вплив коронавірусної інфекції на перебіг хронічних дерматозів.
3. Вивчити зміни в системі гемостазу у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19.
4. Визначити прогностично-оціночні маркери, критерії прогнозу розвитку загострень та тяжкого перебігу хронічних дерматозів у хворих, що перенесли COVID-19, з урахуванням виявлених клініко-біохімічних та імунологічних особливостей.
5. Визначити зміни в мікробіоценозі шкіри у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19.
6. Розробити диференційований підхід до лікування уражень шкіри при гострій респіраторній хворобі COVID-19 та хронічних дерматозів у хворих, що перенесли COVID-19.
7. Розробити рекомендації щодо профілактики загострень хронічних дерматозів у хворих, що перенесли коронавірусну інфекцію.

Об'єкт дослідження: ураження шкіри, асоційовані з перенесеним COVID-19;

Предмет дослідження: класифікація дерматологічних захворювань, асоційованих з гострою респіраторною хворобою COVID – 19;

клінічні форми шкірних уражень, індукованих впливом SARS-CoV-2; перебіг хронічних дерматозів у постковідному періоді;

особливості коагуляційного гемостазу, оціночно-прогностичних маркерів запального процесу, показників цитокінового профілю у сироватках крові та мікробіотичного стану шкіри у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19;

лікувально-профілактичні підходи до хворих з ураженнями шкіри після перенесеної коронавірусної інфекції.

Методи дослідження: загально клінічні, імунологічні, біохімічні, мікробіологічні, анкетування, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше розроблена класифікація шкірних уражень у хворих, що перенесли COVID-19 та обґрунтована її доцільність, зокрема відокремлення ковідних уражень шкіри від тих, що мають опосередковане відношення до виникнення шкірної реакції, (пов'язані з реакцією на лікарські засоби) чи є результатом впливу COVID-19 на загострення чи маніфестацію дерматозів.

Розширено дані про стан системи коагуляційного гемостазу у хворих на псоріаз та акантолітичний пемфігус, що перенесли COVID-19 у порівнянні з хворими, які не постраждали від коронавірусної інфекції, результати дозволили обґрунтувати додаткове включення до традиційної терапії ряд патогенетичних коригуючих препаратів.

Визначено оціночно-прогностичні маркери у сироватках крові хворих на розповсюджені та тяжкі дерматози у постковідному періоді. Серед яких відзначено С-реактивний білок, аргументовано його призначення у діагностиці системної запальної відповіді.

Доведено негативний вплив коронавірусної хвороби на перебіг псоріазу, особливо у разі застосування СГКС для лікування COVID-19, та акантолітичного пемфігусу. Доведено виникнення системних запальних реакцій при COVID-19, що приводять до обтяження перебігу хронічних тяжких дерматозів у постковідному періоді.

Наведена доцільність персоналізованого підходу до комплексної терапії хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19.

Практична значимість отриманих результатів.

На підставі проведених консультаційно - діагностичних заходів серед хворих на COVID-19 констатовано різноманітність клінічних форм шкірних уражень, що відрізняються поліморфним характером клінічної симптоматики. Запропоновано оптимальний комплекс досліджень, прогностично - оціночні маркери обтяження стану у сироватках крові хворих з хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19, серед яких найбільш інформативними з досліджених маркерів були СРБ та Д-димер, визначення яких повинно використовуватись у постковідному періоді для оцінки перебігу захворювання та необхідності проведення лікування.

Розроблено методи лікування уражень шкіри, що викликані безпосередньо коронавірусною хворобою, а також для хворих на хронічні дерматози (псоріаз, акантолітичний пемфігус), які перенесли COVID-19, що полягають у призначенні препаратів, що впливають на ендотеліальну дисфункцію та мають протизапальну дію. Зазначений метод лікування підвищує ефективність терапії та сприяє більш ранньому настанню клінічної ремісії.

Розроблено лікувально-профілактичний метод запобігання загострень у хворих на акантолітичний пемфігус, що перенесли COVID-19, який полягає у підвищенні дози у середньому до 40–60 мг на добу за преднізолоном. Метод запобігає загостренню захворювання у постковідному періоді.

Результати роботи впроваджено в практику Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України»; КНП «Міський шкірно-венерологічний диспансер №5» ХМР, що підтверджено відповідними актами

впровадження. Теоретичні положення й практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського Національного Університету ім. В.Н. Каразіна; дерматовенерології та хірургічної дерматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, вибір і обґрунтування методів дослідження, статистичну обробку отриманих даних.

Автор самостійно провів обстеження та лікування хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19, проаналізував отримані результати і зробив висновки.

За особистої участі автора було проведене клініко-анамнестичне обстеження та лікування хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19. Здобувачем самостійно здійснено детальний аналіз динаміки загальноклінічного стану, біохімічних, мікробіологічних та імунологічних досліджень, проаналізовано отримані результати, на основі яких сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Усі опубліковані наукові праці, в яких викладено основні положення і зміст дисертації, авторські. З наукових праць, опублікованих у співавторстві, в дисертації використано лише ті ідеї, положення і висновки, які є результатом особистої роботи здобувача і становлять його індивідуальний науковий внесок. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікацій. Конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення і результати дисертаційної роботи оприлюднені на наступних конференціях та конгресах: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю. «Інфекції шкіри, хронічні дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом, в період особливої епідеміологічної ситуації, пов'язаної з COVID-19». м. Харків. 2022; П'ятий національний форум

імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини «Гостра респіраторна хвороба COVID-19, спричинена SARS-CoV-2 та її наслідки», м. Харків, 2023; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Здобутки та проблеми дерматовенерологічної науки в військовий час» (конференція присвячена 30- річчю Національної академії медичних наук України», м. Харків, 2023; Науково – практична он-лайн конференція з міжнародною участю «Здобутки сучасної дерматовенерології для науки та практики у воєнний час» (до 100-річчя ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»), м. Харків, 2024 р.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, у тому числі 10 статей (3 – в моноавторстві), з них: 9 - у наукових фахових журналах, рекомендованих МОН України, 1 – у іноземному журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз, 4 тез у збірниках матеріалів конференцій та конгресів, 3 нововведення.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена 161 на сторінках комп'ютерного тексту, містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, два додатки. Дисертація містить 10 таблиць і 12 рисунків. Список використаних першоджерел містить посилань 124 (з них кирилицею – 25, латиницею – 99), розміщених на 13 сторінках.

Розділ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Загальні відомості

Коронавіруси (лат. Coronaviridae) - родина, що включає 40 видів РНК-вмісних, одно ланцюжкових, складно організованих вірусів, що мають суперкапсид, та володіють більшим геномом, ніж інші РНК-утримуючи віруси [7, 8]. Їх назва походить від латинського слова corona, що пов'язане зі схожістю поверхні віріону із сонячною короною, внаслідок особливостей розташування пепломерів цих вірусів. Першим коронавірусом, про який повідомили ще у 1937 році Beaudette & Hudson, був IBV (Infectious bronchitis virus), виділений від курчат із респіраторним захворюванням [9]. Однак лише після відкриття коронавірусів людини (HCoV), вилучених зі змивів носової порожнини в 1965 році D. Tyrrell і M. Bynoe, була встановлена їх спорідненість між собою [10]. Дослідження постійно продовжувались, в 1967 р. ізолювано штам коронавірусу із культури клітин трахеї, в 1975 р. - із випорожнень при гастроентериті у дітей, натеper відомо декілька десятків РНК-вмісних видів з 5 підродинами: α , β , γ , δ , θ - коронавіруси. Як і усім РНК-вірусам, коронавірусам властива висока частота мутацій, контагіозність і патогенність. Це зоонозно-антропонозна інфекція, природним резервуаром якої є переважно ссавці, а також кажани.

Прикладами коронавірусів, що стали масово уражати людей з викликанням спалахів респіраторних захворювань, стали SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) та MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome). SARS-CoV вперше був ідентифікований в Китаї у листопаді 2002 р., коли у провінції Гуандун з'явилась незвичайна і часто смертельна форма пневмонії. Хвороба поширилася у багатьох країнах Північної і Південної Америки, Європи та Азії. Дослідження показали, що цей вірус перейшов ксенографічний бар'єр, перекинувшись із пальмових куніць на людину. Після цих подій вірусологи ще активніше почали досліджувати структуру та властивості коронавірусів.

Наприкінці 2004 року дослідні лабораторії повідомили про відкриття четвертого коронавірусу людини NL63, у 2005 році - п'ятого HKU1 [11, 12].

Про перший випадок гострого респіраторного захворювання, викликаного MERS-CoV, було повідомлено в 2012 р. в Саудівській Аравії. Випадки зараження людей були зафіксовані в 25 країнах. Вірус виявився слабо контагіозним, але високо патогенним, летальність досягала близько 25 %. І тепер MERS-CoV продовжує циркулювати та викликати нові випадки хвороби [13]. Штам SARS-CoV-2 виявлено наприкінці 2019 р. і віднесено до підродини β та II групи патогенності. Він є імовірно рекомбінантним вірусом між коронавірусом кажанів і невідомим за походженням коронавірусом з геномом, високо гомологічним SARS-CoV. Але, на відміну від SARS-CoV і MERS-CoV, SARS-CoV-2 характеризується істотно меншим рівнем летальності, точне визначення якого можливе лише після епідемії. Разом з тим, динаміка розвитку епідемії дозволяє зробити висновок, що SARS-CoV-2 в порівнянні з іншими патогенними коронавірусами характеризується набагато вищою контагіозністю і вірулентністю для людини [14].

Вірус поширюється повітряно-краплинним шляхом через вдихання розпорошених у повітрі в процесі кашлю або чхання крапель з вірусом, а також через попадання вірусу на поверхні з подальшим занесенням у очі, ніс чи рот. Вхідними воротами для інфекції є слизова оболонка верхніх дихальних шляхів [15].

Основними клітинами-мішенями для коронавірусів є клітини альвеолярного епітелію, у цитоплазмі яких відбувається реплікація вірусу [16]. Після складання віріонів вони переходять у цитоплазматичні вакуолі, які мігрують до мембрани клітини та шляхом екзоцитозу виходять у позаклітинний простір. Експресії антигенів вірусу на поверхню клітини до виходу віріонів із клітини не відбувається, тому антитілоутворення і синтез інтерферонів стимулюються відносно пізно [17, 18]. Дія вірусу спричиняє підвищення проникності клітинних мембран і посилений транспорт рідини, багатої на альбумін, в інтерстиціальну тканину легені та просвіт альвеол.

Імуносупресивний стан хворого сприяє розвитку опортуністичних бактеріальних і мікотичних інфекцій респіраторного тракту [19].

Інокуляція SARS-CoV-2 у дихальні шляхи людини спричиняє пригнічення активності мукоциліарного кліренсу за рахунок пригнічення рухливості війок епітелію і супроводжується загибеллю епітеліоцитів. Епітеліальні клітини слизової оболонки носової, ротової порожнини і особливо язика також високо експресують ангиотензін претворюючий фермент - 2, тому носіння захисної маски є необхідним профілактичним заходом [20, 21].

Серед перших симптомів COVID-19 зареєстровано підвищення температури тіла в 90% випадків, кашель (сухий або з невеликою кількістю мокротиння), відчуття здавленості в грудній клітці, задишка, міалгії та стомлюваність, продукція мокротиння а також головний біль, кровохаркання, діарея, нудота. Ці симптоми в дебюті інфекції можуть спостерігатися і за відсутності підвищення температури тіла. Як показала реальна клінічна практика, найпоширенішим серйозним проявом COVID-19 у первинних пацієнтів є респіраторні порушення [22, 23].

Діагностичні заходи включають наявність клінічних ознак COVID-19, даних епідеміологічного анамнезу, клінічного обстеження та результатів лабораторних досліджень [24]. Окрім загального та біохімічного аналізу крові, у загальних лабораторних дослідженнях проводять визначення газів артеріальної крові PaO_2 , $PaCO_2$, для пацієнтів з ознаками гострої дихальної недостатності [25]. Визначення С-реактивного білка вкрай важливе саме у випадку з коронавірусною інфекцією, оскільки його рівень напряму пов'язаний із тяжкістю та прогресуванням хвороби. Його показники мають бути > 10 мг/мл [27, 28].

Для швидкої та якісної діагностики коронавірусної інфекції було розроблено так звані експрес-тести, що належать до специфічної лабораторної діагностики SARS-CoV-2. Тести засновані на методі латерального проточного імуноаналізу і можуть забезпечити швидке якісне виявлення антитіл для скринінгу з подальшим проведенням підтверджувальних тестів.

Вирішальне значення в постанові діагнозу COVID-19 має визначення РНК вірусу SARS-CoV-2 у виділеннях слизових верхніх дихальних шляхів та інших біологічних рідинах пацієнтів за допомогою ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція). Досвід показує, що в разі негативного ПЛР вирішального значення в інструментальній діагностиці COVID-19 набуває КТ грудної клітки, що виявляє специфічну для цього захворювання рентгенологічну картину. [29]

На сьогодні немає доказів ефективності застосування при COVID-19 будь-яких лікарських препаратів. В межах надання медичної допомоги необхідний моніторинг стану пацієнта для виявлення ознак клінічного погіршення, у вигляді дихальної недостатності або сепсису, що швидко прогресує та потребує призначення терапії відповідно до стану пацієнта. Пацієнти, інфіковані SARS-CoV-2, повинні отримувати підтримуючу симптоматичну терапію. Серед потенційно етіотропних препаратів, що застосовуються в різних країнах для лікування COVID-19, слід відзначити лопінавір + ритонавір [30].

Спалах хвороби COVID-19 поставила перед фахівцями охорони здоров'я завдання, пов'язані зі швидкою діагностикою та наданням медичної допомоги хворим. Нині триває інтенсивне вивчення клінічних та епідеміологічних особливостей захворювання, розробка нових засобів його профілактики та лікування.

1.2 Етіопатогенетичні та епідеміологічні аспекти коронавірусної інфекції

Вірус SARS-CoV-2 зумовлює небезпечне інфекційне захворювання, яке почалось в провінції Хубей КНР в грудні 2019 року та отримало назву COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). Внаслідок швидкого розповсюдження у січні 2020 року надзвичайний комітет ВООЗ оголосив про глобальну надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я, а 11 березня 2020 року офіційно оголошено початок пандемії, яка тривала 3 роки, 3 місяці та 5 днів, і 5 травня 2023 року офіційно оповіщено про її припинення [1].

Упродовж пандемії постійно досліджувались різні аспекти інфекції. Багато країн уживали заходів щодо уповільнення або припинення COVID-19, розроблялись стратегії контролю спалаху. Експерти розрізняли стратегію повної елімінації збудника, відому як "zero-COVID", та стратегію загасаючої кривої. Ці першопочаткові стратегії могли бути продовжені одночасно упродовж фази набутого імунітету натурального або придбаного шляхом вакцинації [14]. Був встановлений факт нестійкості імунітету у перехворілих, низький рівень популяційного імунітету, незважаючи на те, що пандемія продовжувалася відносно довгий час. Тому для найскорішої ліквідації пандемії та запобігання її повторення у майбутньому вважалось важливим глибоке вивчення особливостей епідеміології, патогенезу, клініки, лікування та профілактики [2, 15].

COVID-19 – це емерджентне потенційно тяжке гостре респіраторне захворювання, що характеризується високою контагіозністю, швидким розповсюдженням збудника. В ініціації розвитку захворювання величезне значення має механізм зараження. Основною мішенню SARS-CoV-2 є АПФ2-позитивні клітини [16]. Вищим рівнем експресії АПФ2 відрізняються епітеліоцити альвеол I та II типу та тонкого кишечника, що дозволяє пояснити причину переважного ураження нижніх дихальних шляхів при COVID-19, а також ймовірність виникнення у деяких пацієнтів абдомінального та диспептичного синдромів [17, 18]. При цьому слід відзначити, що протеїн АПФ 2 також експресується на кардіоміоцитах, судинах центральної нервової системи, холангіоцитах, печінці, епітеліальних клітинах стравоходу, шлунку, клубової і прямої кишки, проксимальних каналцях нирок, сечового міхура [19, 20].

Після інтерналізації SARS-CoV-2 у дихальні шляхи людини відбувається пригнічення активності мукоциліарного кліренсу за рахунок інгібування рухливості війок епітелію, що супроводжується гибеллю епітеліоцитів [21]. Такий механізм розвитку SARS-CoV-2 у клітинах людини значно досконаліший, ніж у багатьох інших збудників інфекційних захворювань. Під час трансляції кожної субгеномної іРНК синтезується один білок. N-білок зв'язується в

цитоплазмі клітини з геномною РНК, у результаті синтезується спіральний нуклеокапсид, що почкується через мембрани всередину ендоплазматичної мережі [18, 22].

Однак присутність АПФ 2 не є обов'язковою умовою для того, щоб відбулась інтерналізація коронавірусу. Добре відомо, що віруси зазвичай використовують декілька шляхів для проникнення в клітину. Зокрема, деякі ендотеліальні клітини і клітинні лінії кишечника, що експресують АПФ 2, не інфікуються SARS-CoV, водночас як клітини без визначеного рівня експресії АПФ 2 (гепатоцити) можуть бути інфікованими SARS-CoV-2 [18, 19]. Нові експерименти показали наявність іншого учасника механізму розвитку інфекційного процесу – рецептор нейропілін-1, який присутній у багатьох тканинах людини, у тому числі в носовій порожнині. Цей білок може бути фактором, який цілеспрямовано направляє вірус у потрібне місце входу в клітину, тобто є «поводирем» [23 - 25]. Також при дослідженні механізму інфікування клітин було виявлено, що ІФН, який організм використовує для стимулювання імунітету, може сприяти інфікуванню вірусом SARS-CoV-2 [26].

Уражається система мононуклеарних фагоцитів, розвивається лімфопенія [25], пригнічується синтез ІФН. Імуносупресивний стан хворого сприяє розвитку опортуністичних бактеріальних та мікотичних інфекцій респіраторного тракту [26, 30]. Тому функція транспорту кисню до клітин тією чи іншою мірою падає. Альвеоли і капіляри, що знаходяться у зоні ураження, перестають виконувати повноцінне забезпечення киснем [31].

Ендотеліальна дисфункція є основною детермінантою мікросудинної дисфункції шляхом зміщення судинної рівноваги в напрямку вазоконстрикції з наступною ішемією органу, а також прокоагулянтним станом крові. Крім того, важливу роль у пошкодженні ендотеліальних судин у пацієнтів з COVID-19 може відігравати індукція апоптозу і піроптозу (вид запрограмованої некротичної загибелі клітин) [32, 33].

В осіб з ослабленим місцевим імунітетом коронавірус попадає в кров і розноситься по організму з розвитком вірусемії. При цьому вірусне

навантаження у хворих з тяжким перебігом COVID-19 підвищується до 60 разів, ніж у хворих з легким перебігом [34]. При прогресуванні процесу інфільтрація зростає, зони ураження збільшуються, виникає сепсис та приєднується інфекційно-токсичний шок [35, 36]. Виникненню ГРДС сприяє недостатність сурфактанту, що розвивається при тяжкому перебігу хвороби. Навпаки в системі згортання крові відбувається неконтрольована надмірна продукція факторів згортання зі створенням тромбів, що проявляється тромбоцитопенією, тромбозом тощо [25, 33]. Це ланцюговий ферментативний процес, у якому послідовно відбувається активація факторів згортання і утворення їх компонентів, у результаті чого утворюється фібриновий тромб, стійкий до фібринолізу [37]. Важливу роль у процесі загострення перебігу захворювання відіграє так званий цитокіновий шторм, що розглядається як одна з основних причин ГРДС та поліорганної недостатності [38, 39].

При рентгенографії відзначається інфільтрація у периферичних відділах легеневих полів. У разі прогресування захворювання всередині «матового скла» з'являються ділянки консолідації, які у критичних випадках, зокрема у хворих на гострий респіраторний дистрес-синдром, захоплюють великі зони, переважно у базальних та субплевральних областях [34].

Науковці різних спеціальностей вивчають різні аспекти коронавірусної інфекції, зокрема, імунологічні проблеми. Патогенез COVID-19 запускає усі ланки імунної відповіді, описується безуспішна імунна відповідь у хворих з тяжким перебігом COVID-19, як «застрягла на рівні вродженого імунітету», тоді як перехід до адаптивного імунітету з виробленням антитіл суттєво корелює зі сприятливими результатами. У ході спостережень за пацієнтами з алергічним преморбідним фоном, що перенесли COVID-19 середнього ступеню тяжкості, було відзначене відстрочене антитілоутворення, що потребує додаткового вивчення. Серед клітин, які посилюють запалення, важливу ланку займають опасисті клітини, що можуть відігравати одну з головних ролей у процесі розгортання запалення, оскільки вони синтезують багато медіаторів запалення і регулюють функції інших імунних клітин, таких як дендритні клітини,

моноцити, макрофаги, гранулоцити, Т-клітини, В-клітини, НК-клітини. При нормальній імунній відповіді вірус-специфічні Т-лімфоцити надходять в осередок запалення на самому початку запального процесу та елімінують уражені клітини до поширення вірусу. Нейтралізуючі антитіла блокують вірусну інфекцію, альвеолярні макрофаги розпізнають комплекси антитіло-вірус та клітини, що зазнали апоптозу, і знищують їх шляхом фагоцитозу. Таким чином, відбувається кліренс вірусів при мінімальному пошкодженні легень. Запальний процес завершується у першій або у другій фазі COVID-19 та завершується відновленням [40 - 42].

У деяких пацієнтів може розвинути гіперзапальна реакція, спричинена надмірною реакцією на вірус, що характеризується у край нетиповою реакцією інтерферону І типу, пов'язаною зі стійким вірусним навантаженням у крові. При цьому запалення частково зумовлене фактором транскрипції NF-κB зі збільшенням продукції ФНП та ІЛ-6. Ця гостра чи й блискавична імунна запальна реакція може сприяти розвитку позалегеневих симптомів, включаючи імунозалежні прояви: численні системні та органоспецифічні запальні й автоімунні захворювання [34]. Також відзначалось розвинення тяжкої гострої вірус-індукованої травми легень під впливом гострого респіраторного дистрес-синдрому, який характеризується гострим запаленням легень і підвищеною проникністю капілярів, що призводить до набряку легень [37]. Гіперзапальний фенотип ГРДС характеризується підвищеними концентраціями прозапальних цитокінів, підвищеною частотою шоку та несприятливими клінічними наслідками. Хоча механізми ГРДС, індукованого COVID-19, все ще з'ясовуються, термін «цитокінова буря» став синонімом його патофізіології, хоча деякі автори вважають, що використання цього терміну вводить в оману у контексті тяжкого COVID -19 [38]. Зазначені дослідники термін «цитокінова буря» пропонують замінити терміном «синдром вивільнення цитокінів» (СВЦ) [35], який описує імунну дисрегуляцію, пов'язану з вивільненням великої кількості цитокінів, що викликає системне запалення з поліорганною недостатністю та високою смертністю. Більш того, нейтралізуючі антитіла, які

продукуються В-лімфоцитами, можуть посилити інфекцію SARS-CoV-2 через феномен антитілозалежного посилення інфекції, що призводить до подальшого органного ушкодження [43]. СБЦ є одним із найпоширеніших серйозних побічних ефектів терапії клітинними рецепторами Т-антигенів і характеризується гарячкою, тахікардією, тахіпноєм та гіпотонією – ключовими симптомами, які визначають синдром системної запальної реакції [39]. Відомо, що ІЛ-6 – прозапальний цитокін, що є важливим медіатором гострої запальної реакції при ГРДС та СБЦ, а також, мабуть, впливає на тяжкий перебіг COVID-19, сприяючи підвищенню концентрації С-реактивного білка, гіперкоагуляції та гіперферитинемії [44]. Однак концентрації ІЛ-6 у сироватці крові, про які повідомляється у пацієнтів з COVID-19, значно нижчі, ніж у пацієнтів із СБЦ, ГРДС або сепсисом [15] чи, навіть, у хворих на грип. Чому деякі пацієнти з тяжким COVID-19 швидко переходять до стану поліорганної недостатності (СПОН), невідомо. Але патофізіологія асоційованого з COVID-19 ГРДС є складнішою, ніж проста гіперпродукція цитокінів. Системний фенотип, пов'язаний із запальною реакцією, спричиненою інфекцією SARSCoV-2, дуже широкий і може нагадувати такий при деяких автоімунних або запальних захворюваннях [36, 39, 45]. У легенях продовжують акумулюватися імунні клітини, що супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів та пошкодженням легень.

Несподіване та швидке погіршення стану пацієнтів з COVID-19 спостерігається, як правило, на 7–10 добу хвороби, проявляється лихоманкою та задишкою, підвищенням рівня гострофазових маркерів запалення, коагулопатією та цитолізом [15]. При гострому респіраторному синдромі коронавірус вражає клітини, що експресують АПФ 2, активна реплікація та вивільнення вірусу змушують клітину-господаря вивільняти пов'язані з пошкодженням молекулярні структури, включаючи АТФ. Вони розпізнаються сусідніми епітеліальними клітинами, ендотеліальними клітинами та альвеолярними макрофагами, викликаючи генерацію прозапальних цитокінів та хемокінів (включаючи ІЛ-6, ІР-10, макрофагальний запальний білок 1 α (MIP1 α),

МІР1 β та МСР1). У більшості пацієнтів з критичною формою COVID-19 клінічні та лабораторні параметри хвороби корелюють із високою концентрацією прозапальних цитокінів у сироватці крові [44].

Цитокіневий шторм при COVID-19 швидше за все є наслідком комбінації дефектної (або відстроченої) первинної противірусної відповіді з подальшою персистуючою гіперцитокінемією (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП) та неадекватною Т-клітинною відповіддю (загальною цитотоксичністю) [46, 47]. За попередніми даними з різних країн можна зробити висновок, що блокування гіперактивації імунітету на рівнях ІЛ-1 та ІЛ-6 може бути ефективним для лікування хворих з тяжкою формою коронавірусу завдяки придушенню або запобіганню цитокінового шторму [48]. Для COVID-19-індукованого «цитокінового шторму» характерні: лімфопенія (зниження числа CD4 $^{+}$ та CD8 $^{+}$ Т-клітин, В-клітин, НК-клітин), зниження числа моноцитів, еозинофілів та базофілів, нейтрофілоз, частіше нормальна або підвищена кількість тромбоцитів. Спостерігається підвищення концентрації СРБ, феритину, активності АЛТ, АСТ та ЛДГ сироватки крові, при цьому концентрація тригліцеридів знаходиться в межах референтних значень. Підвищення активності ЛДГ, сироваткової концентрації С-реактивного білку, Д-димеру та лімфопенії при COVID-19 асоційовано з високим ризиком летального результату [49, 50]. Підвищення маркерів клітинної смерті – печінкових ферментів, ЛДГ, Д-димеру, тропоніну І – свідчить про пошкодження печінки, нирок, кардіоваскулярної системи, про розвиток тромбозу судин легень та легеневої гіпертензії. Білок тропонін, що входить до складу тропонінового комплексу, грає важливу роль у регуляції м'язових скорочень клітин поперечно-посмугованої мускулатури та міокарду [33, 51]. Вірус SARS-CoV-2 проявляє широкий спектр негативного впливу на різні фізіологічні властивості організму людини. Опасисті клітини експресують ангіотензин-перетворюючий фермент, відомий зараз як основний рецептор SARS-CoV-2, та багато серинових протеаз, які необхідні вірусу, але саме вони є більш спровокованими у алергіків. В гострому періоді коронавірусної інфекції найбільш часто підвищеними показниками вважаються гострофазовий білок

СРБ, МСР-1, спостерігається підвищення ІЛ-18 та зниження індексу завершення фагоцитозу. У постковідному періоді значимими маркерами є максимальне збільшення концентрації СРБ, ІЛ-6, зниження лімфоцитів CD3+HLA-DR+ GНб. Підвищена концентрація С-реактивного білка свідчить про системну запальну відповідь. Майже у 15 % хворих визначається підвищення прокальцитоніну, що вказує на приєднання бактеріальної інфекції. Визначення феритину є важливим параметром у випадках дефіциту заліза [52, 53]. Коронавірусна інфекція характеризується активацією системи гемостазу, що в найбільш важких випадках може призвести до розвитку коагулопатії споживання. На теперішній час залишається незрозумілим, чи саме COVID-19 є безпосередньою причиною цих порушень чи вони виникають в міру прогресування інфекційного процесу. Патогенез ушкодження печінки при COVID-19 мало вивчений. Серед можливих факторів розглядається вірус-індукований вплив, системне імунне запалення внаслідок «цитокінового шторму», гіпоксія, гіповолемія, лікарська гепатотоксичність та інше [38, 39].

Дослідження ще не виявили, чи виникає цитокіновий шторм внаслідок аномального вродженого чи адаптивного імунітету. Як спостерігалось у дослідженні TGN1412, швидкий початок цитокінового шторму після введення препарату та серія запальних реакцій після гострого підвищення TNF- α говорить про проблеми з вродженим імунітетом [54]. Серед різних цитокінів, пов'язаних зі «штормом», ІЛ-1 та ІЛ-6 були описані як ключові цитокіни у деяких пацієнтів. Вони є репрезентативними прозапальними цитокінами, поряд з TNF- α , які відіграють важливу роль реакції гострої фази запалення. ІЛ-1, ІЛ-6 та TNF- α виробляються дендритними клітинами та мононуклеарними макрофагами, які ініціюють ряд гострих запальних реакцій через активацію вродженого імунітету. Тим часом ІЛ-6, поряд з IFN- γ , також важливий для Т-клітинного адаптивного імунітету [47, 55]. Таким чином, дисрегульована активація Т-клітин може розглядатися як один із патологічних механізмів у цитокіновому штормі, де ІЛ-6 та IFN- γ є ключовими цитокінами.

У сироватці крові хворих на COVID-19 накопичується велика кількість різноманітних патологічних антигенів, що являють собою патогенасоційовані молекулярні патерни. На підставі цього явища вчені Харківського державного університету ім. Каразіна здійснили експериментальне вивчення показників лейкоформули та проліферації лімфоцитів у тварин, імунізованих патогенними сироватками пацієнтів з COVID-19. В результаті дослідження було виявлено збільшення вмісту лейкоцитів на 60 %, лімфоцитів – на 50 %, моноцитів – на 90 %, гранулоцитів – на 62 %. Кількість циркулюючих імунних комплексів була збільшена у порівнянні з контролем на 57 %. Спонтанний рівень фагоцитозу (НСТ-тест) у тварин після імунізації збільшився на 278 %. Фагоцитарний індекс був дещо знижений на 20 %. Тобто експериментально був продемонстрований негативний вплив патогенних сироваток хворих на проліферативну активність, відзначено зменшення розмірів селезінки у середньому на 6 %, де було виявлено 2-кратне підвищення кількості незрілих нейтрофілів, 3-кратне – моноцитів, зниження на 40 % макрофагів, 2,5 разове зниження лімфобластів та 8 % зменшення лімфоцитів, що свідчить про зростання кількості професійних фагоцитів [56]. Також харківськими вченими з інституту радіоелектроніки ім. О.Я. Усикова НАН України було проведено вивчення молекулярного докінгу, що дозволило побудувати модель комплексів головної протеази SARS-CoV-2 – Mpro з лігандами (системними кортикостероїдами) і дослідити енергетичні та топологічні параметри комплексів [57].

Таким чином, вищенаведене свідчить про неоднозначну роль імунної системи у хворих на коронавірусну інфекцію.

1.3 Клінічна картина, особливості уражень шкіри, діагностика та лікування хвороби COVID - 19

Клінічна картина COVID-19 визначається як гостре респіраторне захворювання з низкою можливих ускладнень, найнебезпечнішим з яких є первинна вірусна пневмонія. Хвороба може перебігати також

безсимптомно, однак відсоток таких випадків невідомий. Як показала реальна клінічна практика, найпоширенішим серйозним проявом хвороби COVID-19 у первинних пацієнтів є респіраторні порушення.

Інкубаційний період при COVID-19 триває від 2 діб до 14 діб. Перша форма захворювання характеризується легким перебігом з мінімальними, непрогресуючими та неспецифічними симптомами. За ступенем тяжкості розрізняють легкі (80,9%), середньотяжкі (13,8%) і тяжкі (5,3%) форми COVID-19. Від загальної кількості інфікованих понад 50% становлять особи віком до 45 років, 34% - від 46 до 65 років, 4,7% - діти. [13]

Факторами ризику тяжкого перебігу COVID-19 є похилий вік; супутні захворювання серцево-судинної системи, включаючи гіпертонічну хворобу; захворювання легень (хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма); цукровий діабет, метаболічний синдром та інші ендокринні порушення; імунодефіцитні стани: злоякісні новоутворення; медикаментозна імуносупресія, пізні стадії ВІЛ-інфекції та інші хронічні декомпенсовані захворювання. [27]

Початковий період хвороби, як правило, протікає як гостре респіраторне захворювання (ГРЗ), характеризується загально інфекційним синдромом і відсутністю специфічних для COVID-19 симптомів. На стадії первинних проявів хвороби відзначається нездужання, підвищення температури до субфебрильних значень, першіння в горлі, з'являється сухий кашель, у низці випадків - ломота в м'язах і суглобах, головний біль. У багатьох пацієнтів відмічається тимчасова гіпосмія та дисгевзія, однак ці симптоми не є специфічними тільки для COVID-19. Біль у животі без чіткої локалізації, нудота, блювання та діарея можуть бути первинними, а іноді й єдиними ознаками COVID-19 хвороби. [29]

На думку китайських фахівців із клініки Університету Чжецзян, стан, що потребує штучної вентиляції легень, належить до критичного, у якому розрізняють ранню, середню та пізню стадії залежно від оксигенації та комплаєнсу дихальної системи:

- рання стадія: 100 мм рт. ст. < індекс оксигенації $\leq$ 150 мм рт. ст.; комплаєнс дихальної системи $\geq$ 30 мл/см H₂O; відсутність недостатності функцій інших органів;

- середня стадія: 60 мм рт. ст. < індекс оксигенації $\leq$ 100 мм рт. ст.; 30 мл/см H₂O > комплаєнс дихальної системи $\geq$ 15 мл/см H₂O, порушення функцій інших органів. H₂O, порушення функцій інших органів;

- пізня стадія: індекс оксигенації $\leq$ 60 мм рт. ст.; комплаєнс дихальної системи < 15 мл/см H₂O; дифузна консолидація обох легень; поліорганна недостатність; ризик летального результату вкрай високий.

Маркерами тяжкого перебігу є значні зрушення гострофазних показників (СРБ, феритину, церулоплазміну, прокальцитоніну), а також коагулопатичних маркерів (Д-димеру, МНВ, АЧТЧ, тромбопластину, протромбіну, протромбінових ферментів, сироваткових ферментів (ЛДГ, КФК, АЛТ, АСТ) та інших маркерів, що свідчать про розвиток синдрому поліорганної недостатності. Картина периферичної крові характеризується лейкопенією, яка в більшості випадків (82%) супроводжується лімфопенією і тромбоцитопенією (36%) [58].

До розвитку критичних станів схильні літні пацієнти та особи, які мають супутні захворювання. Під час спостереження за пацієнтами з COVID-19 необхідний чіткий щоденний клінічний і лабораторний моніторинг для розуміння перебігу хвороби та контролю ускладнень з метою своєчасного затвердження лікувального плану хворих.

Для швидкої та якісної діагностики коронавірусної інфекції було розроблено так звані експрес-тести, що належать до специфічної лабораторної діагностики SARS-CoV-2. Тести засновані на методі латерального проточного імуноаналізу можуть забезпечити швидке та якісне виявлення антитіл для скринінгу з подальшим проведенням підтверджуючих тестів. Компанією Guangzhou Wondfo Biotech був розроблений тест, який визначає антитіла IgM та IgG. [59] Існують так звані експрес-касети (IgG/IgM 2019-nCoV), що працюють методом імунохроматографічного аналізу з бічним перебігом. У касеті використовуються антитіла проти IgM людини, антикролячі IgG, іммобілізовані

на нітроцелюлозній мембрані. Підкладка кон'югату бордового кольору містить колоїдне золото, кон'юговане з рекомбінантними антигенами COVID-19. Коли зразок, за яким слідує буфер для аналізу, додають у лунку зразка, антитіла IgM та/або IgG, якщо вони присутні, будуть зв'язуватися з кон'югатами COVID-19, утворюючи комплекс антигенних антитіл. Цей комплекс мігрує через нітроцелюлозну мембрану під впливом капілярної сили. Коли комплекс зустрічається з лінією відповідного іммобілізованого антитіла, відбувається його захоплення. При цьому утворюється смужка бордового кольору, що підтверджує позитивний результат тесту. Відсутність кольорової смуги у тестовій ділянці свідчить про негативний результат. [60]

Експрес набори швидкого тестування антитіл SARS-CoV-2 (IgG/IgM) мають кілька переваг. Порівняно з методом ПЛР вони заощаджують час і не вимагають обладнання, прості у виконанні та вимагають лише мінімального навчання. Цей аналіз може бути виконаний біля ліжка хворого, у будь-якій клініці чи лабораторії.

Вирішальне значення у постановці діагнозу хвороби COVID-19 має визначення РНК вірусу SARS-CoV-2 у слизових верхніх дихальних шляхів, що відокремлюється, та інших біологічних рідинах пацієнтів за допомогою ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція). [61] ВООЗ на своїй веб-сторінці опублікувала п'ять протоколів діагностики із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою. До них належать протоколи Інституту вірусології Charité у Німеччині та Гонконзькому університеті, а також протоколи з Таїланду, Японії, Китаю та США. [62] Слід зазначити, що протоколи діагностики з використанням ПЛР, опубліковані на веб-сторінці ВООЗ, є посібниками, а не вичерпними документами.

Початковий дизайн аналізу ПЛР заснований на збігу вірусів SARS з вірусом з Уханя, розроблений групою професора Christian Drosten's з Інституту вірусології Charité в Берліні. [59] Були використані RdRP і E гени, де E виступав як інструмент першої лінії, а аналіз гена RdRp - як підтверджуючий. Усі аналізи були високочутливими та специфічними, не реагували перехресно з іншими

коронавірусами, а також клінічними зразками людини, які містили респіраторні віруси. Варто відзначити, що декілька послідовних негативних результатів тестування не виключають можливості наявності інфекції. Досвід показує, що у разі негативного ПЛР вирішальне значення в інструментальній діагностиці коронавірусної хвороби набуває КТ грудної клітки.

Діагностичні заходи при захворюванні на COVID-19 хворобу включають наявність клінічних ознак, даних епідеміологічних анамнезу, клінічного обстеження та результатів лабораторних досліджень. Повз загального та біохімічного аналізу крові в лабораторних дослідженнях включають визначення газів артеріальної крові PaO_2 , $PaCO_2$, для пацієнтів з ознаками гострої дихальної недостатності. [63]

Визначення С-реактивного білка дуже важливо саме у випадку з коронавірусною інфекцією, оскільки його рівень безпосередньо пов'язаний з тяжкістю та прогресуванням хвороби. Використовуються аналізи визначення кількості феритину в крові. У даному випадку інфекцією, яка порушує перенесення кисню, виступає коронавірусна інфекція та спричинене нею захворювання COVID-19. Підвищення рівня феритину корелює з тяжкістю перебігу захворювання, тобто чим вищий феритин, тим важче протікає хвороба. Дуже високий рівень феритину пов'язаний із ризиком розвитку дихальної недостатності – гострого респіраторного дистрес-синдрому, при якому пацієнту може бути призначене підключення до апарату штучної вентиляції легень. [64]

Також до загальної лабораторної діагностики відносять показники на Д-димер. Це ниткоподібні білки, що утворюються при процесі розчинення згустків крові, їх вироблення запускається відразу ж, як починається процес формування тромбів. Люди з тяжким перебігом COVID-19 зазвичай мають високий рівень Д-димеру в крові (збільшення більше 1000 нг/мл). Це може свідчити про накопичення кров'яних згустків, здатних заблокувати кровоносні судини легеневої тканини, та й у інших органах. Данна картина може спричинити зниження вмісту кисню в крові, що призводить до ускладнення перебігу коронавірусної хвороби. Для усунення подібних ускладнень пацієнтам з

ознаками гострої дихальної недостатності рекомендується виконання коагулограми з визначенням протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення та активованого часткового тромбопластинового часу. Додатково для прогнозування ГРДС та результату захворювання може бути проведений аналіз популяційного складу лімфоцитів, IL4, IL6, IL10, TNF α , INF γ . Виражена лімфопенія на початку хвороби є несприятливим прогностичним фактором. При обтяженні стану кількість лімфоцитів периферичної крові неухильно знижується, а рівень IL6 та IL10, навпаки, значно зростає, що свідчить про виникнення цитокінового шторму з подальшим розвитком ГРДС та мультиорганної недостатності. Моніторинг рівнів IL6 та IL10, таким чином, допомагає оцінити ризик розвитку летальних ускладнень, проте, на жаль, мало застосовний у реальній клінічній практиці в умовах епідемії. [61]

Серед потенційно етіотропних препаратів, що застосовуються в різних країнах для лікування COVID-19, слід зазначити лопінавір + ритонавір. Комбінований препарат використовується для лікування ВІЛ-інфекції та є інгібітором протеази вірусу. Спочатку був досить широко застосований у Китаї, тому ця комбінація увійшла і до рекомендацій, проте перше рандомізоване дослідження не виявило достовірної переваги лопінавіру + ритонавіру над стандартною симптоматичною терапією при тяжкому перебігу COVID-19. [64]

Рибавірин є препаратом противірусної дії, який має досить широкий спектр застосування при інфекціях вірусної етіології. Рибавірин застосовувався при лікуванні інфекції SARS-CoV у Китаї, Сінгапурі та інших країнах, проте до його використання слід ставитися з обережністю, враховуючи потенційну здатність препарату викликати тяжкі побічні ефекти.

Рекомбінантний інтерферон альфа у вигляді розчину для інтраназального введення має імуномодулюючу, протизапальну та противірусну дію. Механізм дії ґрунтується на запобіганні реплікації вірусів, що потрапляють в організм через дихальні шляхи. Комбінація вище перелічених препаратів може мати більшу ефективність у порівнянні з їх застосуванням як монотерапія.

Описано досвід використання наступних схем терапії: трикомпонентна (рибавірин, лопінавір + ритонавір, ІФН). [65]

Ключовий індуктор цитокинового шторму при COVID-19 поки не зрозумілий, проте можна припускати, що блокатори основних прозапальних цитокинів здатні знижувати тяжкість перебігу захворювання. В даний час при терапії COVID-19 запуснені клінічні випробування блокаторів цитокинів або їх рецепторів для IL6 (сарилумаб, силтуксимаб, тоцилізумаб), IL-1 β (анакінра) [66], IFN γ (емапалумаб) [67], TNF (Адаліумаб) [68].

Також до нелікарських, інноваційних методів лікування відносять застосування плазми реконвалесцентів. Швидкий розвиток цитокинового шторму, що викликає гострий респіраторний дистрес-синдром та гостру дихальну недостатність, відсутність специфічної етіотропної терапії змушують фахівців шукати нові методи лікування та профілактики COVID-19. Одним із таких методів є застосування плазми реконвалесцентів, що містить високоафінні противірусні антитіла. Застосування гіперімунної плазми або сироватки - добре відомий метод, який застосовується багато десятиків років для лікування особливо небезпечних інфекцій. Першими повідомили про ефективність такої терапії при COVID-19 китайські колеги. В. Zhang та співавт. ввели алогенну плазму реконвалесцентів чотирьом пацієнтам у критичному стані (включаючи вагітну жінку), внаслідок чого всіх чотирьох вдалося врятувати. [69] У всіх перерахованих дослідженнях якихось серйозних побічних ефектів не зафіксовано.

Наявні сьогодні дані дозволяють вважати цей метод найбільш простим і ефективним засобом терапії важких ускладнень COVID-19. Терапія інших вірусних захворювань (викликаних респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусом Ебола та ін) свідчить про високу ефективність використання препаратів моноклональних антитіл, що нейтралізують вірус. Багато відзначають, що отримання такого рекомбінантного нейтралізуючого агента у вигляді антитіл або іншого афінного білка буде поворотною точкою в терапії COVID-19, тому

зусилля великої кількості наукових лабораторій та біотехнологічних компаній спрямовані на подібні розробки. [70]

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) добре відомі в регенеративній медицині своєю імуномодулюючою та протизапальною дією. У проведених раніше дослідженнях було показано, що внутрішньовенна інфузія алогенних МСК сприяє зменшенню вираженості інтерстиціального фіброзу легень навіть при такому тяжкому захворюванні, як ідіопатичний легеневий фіброз.

Механізм дії МСК обумовлений їх міграцією в осередки запалення та екскрецією екзосом, що містять протизапальні цитокіни, мікроРНК та фактори росту, що забезпечують зменшення інтерстиціального запалення, що знайшло застосування, у тому числі й у лікуванні гострого респіраторного дистрес-синдрому. [68] Таким чином, можна припускати, що призначення МСК при тяжкій коронавірусній пневмонії може бути профілактичним та лікувальним засобом, що запобігає розвитку постпневмонічного фіброзу та хронічної дихальної недостатності у тяжких пацієнтів.

Ще один вкрай цікавий напрямок клітинної терапії COVID-19 заснований на застосуванні адаптивної імунотерапії за допомогою алогенних НК-клітин. Такий препарат на основі алогенних НК-клітин, отриманих з гемопоетичних стволових стовбурових клітин плаценти, названий CYNK-001, був схвалений FDA для лікування COVID-19-пневмонії. Компанія-виробник анонсувала, що вони негайно розпочинають I/II фазу клінічних випробувань, які будуть проведені за участю 86 пацієнтів у кількох медичних центрах США. Пацієнти отримуватимуть інфузію CYNK-001, які, на думку розробників, здатні знищувати інфіковані вірусом епітеліальні клітини і, таким чином, перешкоджатиме гіперактивації імунної системи та розвитку летальних ускладнень. [70]

Специфічна етіотропна терапія COVID-19 відсутня, єдиний метод, який показав свою ефективність в обмежених клінічних випробуваннях, – інфузія плазми реконвалесцентів з високим титром нейтралізуючих антитіл. Великі надії покладаються на інноваційні способи лікування, такі як створення

моноклональних нейтралізуючих антитіл, і клітинна терапія за допомогою МСК або NK-клітин.

В останні роки увага наукової та медичної спільноти була привернута до розроблення та створення безпечних і ефективних вакцин проти вірусу SARS-CoV-2, збудника хвороби COVID-19. Серед значної кількості потенційних вакцин, швидко розроблених і перевірених на ефективність і безпеку, дві вакцини на основі месенджер РНК (мРНК), що кодують вірусний Р2 спайк протеїн S вірусу SARS-CoV-2 виробництва компаній Moderna (вакцина 1273) і Pfizer-BioNtech (вакцина BNT162b2), було успішно застосовано в програмах масової вакцинації в різних країнах світу.

Оскільки SARS-CoV2 є новим вірусом, все населення планети сприйнятливим до цього вірусу. Населення залишатиметься в зоні ризику доти, доки не буде вироблено популяційний імунітет, або через вакцинацію, або через інфекцію.

З коронавірусною інфекцією стикаються не тільки лікарі інфекціоністи, але й лікарі більш широкого кола – лікарі загальної практики, поліклінічного прийому, анестезіологи, лікарі інтенсивної терапії, пульмонологи тощо. Найбільш частим проявом COVID-19 є ураження дихальної системи з високою активністю запалення. Друге місце займають зміни з боку серцево-судинної системи – міокардити, перикардити, інфаркти міокарду і тромботичні ускладнення (тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз воротної вени, синдром дисемінованого згортання). Серед неврологічних ускладнень зустрічаються гострі цереброваскулярні захворювання, порушення свідомості та ураження скелетних м'язів. Від 3 % до 4 % пацієнтів з COVID-19, які страждають на гострий респіраторний дистрес - синдром, мають високий рівень енцефалопатії [28, 72].

Упродовж пандемії COVID-19 дерматологи усього світу накопичували дані відносно уражень шкіри, які асоційовані з впливом коронавірусу, та можуть бути симптомами шкірних проявів у формі різних висипів або псевдообморожень. Слід зазначити, що багато вірусних захворювань, у тому

числі вітряна віспа, кір та моновуклеоз, супроводжуються сигнальними шкірними висипами, які часто бувають результатом підвищеної запальної реакції організму в ході боротьби з інфекцією. На теперішній час результати спостережень за хворими, що перенесли COVID-19, вказують, що вірус SARS-CoV-2 спроможний вражати шкіру. Дані, отримані в процесі клінічних спостережень, переконливо підтвердили існування дерматологічних проявів коронавірусної інфекції. Так, за літературними відомостями, частота уражень коливається від 0,2 % (Китай) до 20,4 % (Італія) випадків [4, 5]. Ураження шкіри, починаючи від «ковідних пальців» до кропив'янки, можуть бути потенційними ознаками коронавірусу. Найбільш відомі дослідження, присвячені шкірним проявам цього захворювання, проведені та опубліковані у багатьох публікаціях [73, 74].

На підставі спостережень, виходячи з патогенезу захворювання, шкірні висипання можуть бути пов'язані з відповіддю на вплив збудника, його токсинів та метаболітів, як наслідки реалізації кількох механізмів, до яких відносяться:

- розширення капілярів;
- стаз крові, підвищення судинної проникності з розвитком геморагій, набряку та мікротромбозів;
- некроз епідермісу та глибших шарів шкіри;
- дистрофічні зміни клітин;
- формування запалення (серозного, гнійного, геморагічного) [75, 76].

Слід зауважити, що при цьому не приділено уваги одному з основних шляхів розвитку патології, тобто інфекційно-алергічному ураженню судин з виникненням ендотеліальної дисфункції, що веде до зміщення судинної рівноваги в напрямку вазоконстрикції.

Потік відомостей щодо шкірних проявів коронавірусної інфекції спонукав науковців до розробки класифікації зазначених уражень. Одними з перших вчені з Іспанської академії дерматології зробили спробу класифікації шкірних проявів на підставі даних 375 пацієнтів з визначенням п'яти типів патологій:

1 Почервоніння, везікули та гнійники на пальцях рук та ніг (акральні області набрякової еритеми), які могли викликати біль чи свербіж. Особливо варто відзначити, що такі симптоми з'являлися у молодих пацієнтів, а також у пацієнтів з легким перебігом хвороби (19 % випадків).

2 Везикулярний висип. Спостерігалася поява невеликих пухирів на тулубі та інших частинах тіла, іноді супроводжувалось свербіжем, наявністю геморагічного вмісту та збільшенням уражень. Висипання виявлялися у тяжких хворих (9 % випадків).

3 Уртикарні та макулопапульозні висипання, розташовані переважно на торсі з поширенням і на інші частини тіла, у тому числі на долонну поверхню кисті (19 % випадків).

4 Плямисто-папульозна висипка з появою невеликих червоних папул, схожих з рожевим лишаем, іноді супроводжувалися пурпурою (47 % випадків).

5. Ліведо або некроз з різними ступенями ураження шкіри, що вказували на оклюзивні судинні захворювання, включаючи ішемію магістральних та периферійних судин. Ураження були притаманними для хворих з тяжким перебігом (6 % випадків) [75].

Дослідники звернули увагу, що деякі зі шкірних проявів, асоційованих з COVID-19, є поширеними і можуть мати багато причин, це стосується, зокрема, макулопапул та уртикарних вогнищ. Самі собою вони не допомагають у встановленні діагнозу. Ліведо та некроз, з іншого боку, досить рідкісні явища, і найчастіше вони з'являлися у літніх та тяжких пацієнтів. Однак важко сказати, чи викликані такі осередки безпосередньо COVID-19 хворобою, чи вони лише є індикатором ускладнень [76].

Як було відзначено вище, дослідниками розроблялись підходи до класифікації шкірних уражень, асоційованих з коронавірусною інфекцією. Кожні науковці використовували власні спостереження, тому позначались розбіжності між систематизацією шкірних проявів. [74]

На фоні зараження COVID-19 у дерматологічних пацієнтів можуть загострюватись існуючі хронічні дерматози внаслідок саме вірусної інфекції

(підвищення температури тіла, інтоксикації та ін.) або можуть бути пов'язані із застосуванням певних препаратів для лікування, зокрема системних кортикостероїдів, які знижують активність імунної системи. Кортикостероїди використовуються для лікування різних станів, таких як псоріаз, екзема та ревматоїдний артрит. У пацієнтів, що хворіють на автоімунні бульозні захворювання та мають загострення дерматозу внаслідок саме вірусної інфекції, тактика лікування імуносупресантами відрізняється [77, 78, 79].

Таким чином, наведені дані свідчать, що приєднання висококонтагіозної вірусної інфекції SARS-CoV-2 суттєво ускладнює коморбідні стани хворих з різними патологіями, у тому числі і дерматологічного профілю. Наслідки COVID-19 можуть позначатися ще довго після розв'язання пандемії та привести до нових методів ведення дерматологічних пацієнтів, що потребує пильної уваги спеціалістів до даної проблеми.

Резюме розділу

Проведений аналіз наукової літератури щодо клініко-епідеміологічних особливостей коронавірусної хвороби дозволив підкреслити вплив пандемії COVID-19 на стан здоров'я всього людства, що обумовило мобілізацію медичної спільноти заради збереження життя і здоров'я людини. Також гострота наслідків пандемії COVID-19 визначилась втратами, реальними загрозами та небезпеками для життя і здоров'я населення України. З її наслідками стикаються фахівці багатьох лікарських спеціальностей. Водночас, в результаті клінічних спостережень за хворими, що перенесли COVID-19, було відзначено існування дерматологічних проявів коронавірусної інфекції, що визначило нагальну необхідність класифікації зазначених уражень. В першу чергу позначались розбіжності між систематизацією шкірних проявів внаслідок різних причин їх виникнення, що підтвердило необхідність розрізняти ураження шкіри, індукованих впливом SARS-CoV-2, від тих, що проявилися як реакція на лікарські або захисні засоби. Натомість з'ясовано, що пильної уваги потребують хворі із загостреннями тяжких хронічних дерматозів на тлі COVID-19. Все

вищенаведене підкреслює негайну потребу у проведенні додаткового вивчення дерматологічних аспектів COVID-19, з дослідженнями фізіологічних показників різних систем організму та проведення відповідного лікування.

Результати проведеного аналізу терапевтичних підходів свідчать, що істотне значення буде мати персоніфікований підхід до лікування кожного пацієнта з урахуванням особливостей етіопатогенезу, коагуляційного гемостазу, оціночно-прогностичних маркерів запального процесу, імунного статусу, коморбідності у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика пацієнтів

Всього під наглядом було 170 хворих, що перенесли COVID-19. Група порівняння складалася з 31 особи (хворі на хронічні дерматози, що не хворіли на COVID-19). Контрольну склали 20 практично здорових осіб репрезентативного віку та статі при проведенні лабораторних обстежень. Пацієнтів основної групи було розподілено на чотири групи:

- перша (I) – хворі, які мали ураження шкіри, що пов'язані безпосередньо COVID-19 – 35 осіб;
- друга (II) – хворі, у яких шкірні прояви пов'язані з лікуванням COVID-19 – 21 особа;
- третя (III) – хворі з загостреннями хронічних дерматозів внаслідок перенесеного COVID-19 – 105 осіб.

Окрема група (IV) - пацієнти з ушкодженнями шкіри, що були пов'язані з використанням засобів захисту (9 осіб).

При цьому 45 осіб не мали уражень шкіри до захворювання на COVID-19, 108 хворих мали хронічні ураження шкіри до захворювання на COVID-19. Сім хворих мали маніфестацію дерматозу після захворювання на COVID-19.

Особливості захворювання встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу життя та хвороби і результатів клінічного обстеження. У разі необхідності пацієнтам призначались консультації суміжних спеціалістів (терапевт, ендокринолог, невропатолог, гастроентеролог).

2.2 Лабораторні методи досліджень

Всім пацієнтам проводились загальні лабораторні дослідження (крові, сечі, біохімічні показники), проводилась обов'язкова діагностика імуноглобулінів IgG та IgM усім пацієнтам при надходженні до стаціонару, а також за необхідністю оцінка стану біоценозу шкіри. Оцінку показників загальних лабораторних досліджень проводили у відповідності з міжнародною системою СІ (КДЛ має

«Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0006/2023» від 6 лютого 2023 року, лабораторно-експериментальний відділ має «Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0007/2023» від 6 лютого 2023 року). За показаннями пацієнтам проводили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (Свідоцтво кабінету УЗД про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0008/2023 від 6 лютого 2023 року).

2.2.1 Загальні клініко-лабораторні методи досліджень

Загальний аналіз крові проводився за 6 основними показниками, що включали в себе основні параметри червоної крові та тромбоцитів, а також підрахунок лейкоцитарної формули у препаратах, забарвлених за Романовським-Гімзою. Аналіз включає в себе дослідження концентрації гемоглобіну в 1мкл. крові, підрахунок числа еритроцитів, вираховування кольорового показника, підрахунок числа лейкоцитів, дослідження лейкоцитарної формули та визначення швидкості осадження еритроцитів (ШОЕ) в міліметрах за 1 год.

В загальному аналізі сечі аналізували колір, прозорість, питому вагу, показник кислотності, а також присутність в сечі низки речовин — білка, жовчних пігментів, глюкози, кетонів, гемоглобіну, проводиться мікроскопія осаду сечі — якісне та кількісне визначення в сечі низки нерозчинних сполук, неорганічних речовин і формених елементів крові — еритроцитів, лейкоцитів, також клітин, що вистилають сечові шляхи (епітеліальні клітини або їх залишки – циліндри).

2.2.2 Біохімічні методи досліджень

Для вивчення особливостей патогенетичних механізмів формування ускладнень у хворих на хронічні дерматози, що перенесли коронавірусну хворобу визначались біохімічні параметри крові за стандартними методиками (білірубін, АлАт, АсАт, лужна фосфатаза, глюкоза, загальний білок, сечовина,

креатинін) уніфікованими методами з використанням діагностичних наборів «Філісіт» (Україна). Оцінено стан коагуляційного гемостазу за показниками протромбінового індексу (ПТІ), фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), XII-а залежного фактору (XII-а ЗФ). (діагностичні набори «Технологія стандарт»), визначали толерантність до гепарину [80]. Досліджувані показники гемостазу були підібрані таким чином, щоб вони відображали всі фази згортання крові, а також дозволяли оцінити активність системи фібринолізу.

Оцінка отриманих результатів проводилась згідно інструкцій виробників тест-систем.

2.2.3 Імунологічні методи досліджень

Визначення концентрацій тропоніну I, Д-димеру, прокальцитоніну, феритину, С-реактивного білку, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 α у сироватці крові досліджуваних груп проводилось за методом імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів: «Тропонін I-ІФА» (ХЕМА, Україна); Procalcitonin Test System (Monobind Inc., USA); ORG 5FE Набір для визначення феритину (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Німеччина); «СРБ-ІФА» (ХЕМА, Україна), "Тест-система Д-Димер AccuBind ІФА» (Monobind Inc., USA); Human IL-1 β (Elabscience Biotechnology Ink, USA); Human IL-4 (Wuhan Fine Biotech Co, Ltd, China); Human IL-6 (Elabscience Biotechnology Ink, USA); Human IL-8 (Elabscience Biotechnology Ink, USA); Human IL-10 (Wuhan Fine Biotech Co, Ltd, China); IL-17 α (IBL International GmbH, Німеччина) згідно інструкції виробника діагностичних наборів.

2.2.4 Мікробіологічні методи досліджень

Мікробіологічні методи дослідження були проведені на базі лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики лабораторно-

експериментального відділу ДУ « ІДВ НАМНУ» (Свідоцтво про атестацію № 01-0134/2019 від 03 жовтня 2019р.)

У мікробіологічне дослідження було включено 26 пацієнтів з хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19 у минулому. Всі пацієнти перебували на лікуванні у відділенні дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». Контрольну групу склали 20 здорових осіб репрезентативного віку та статі, що не мали в анамнезі перенесеного COVID-19.

Ідентифікацію умовно-патогенних мікроорганізмів, з дослідженням чутливості до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп та оцінкою їх клінічної значимості проводили з застосуванням загальноприйнятих методів на базі атестованої лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики, що входить до складу лабораторно-експериментального відділу ДУ « Інститут дерматології та венерології НАМН України» (Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0007/2023» від 6 лютого 2023 року). Забір клінічного матеріалу зі слизових верхніх дихальних шляхів та ділянок на шкірі хворих та практично здорових осіб здійснювали у перев'язувальному кабінеті дерматологічного відділення та транспортували відповідно до вимог щодо забору, доставки біоматеріалу для мікробіологічних досліджень.

Визначення кількості мікроорганізмів, здійснювали шляхом секторального посіву біоматеріалу на агаризовані поживні середовища з використанням методу кількісного дослідження вмісту бактерій у клінічному матеріалі, що відібрані за допомогою ватного тампону та оцінювали у колонієутворюючих одиницях на мл (КУО/мл). Показник колонієутворюючих одиниць мікроорганізмів ізолюваних з уражених та інтактних ділянок шкіри на 1cm^2 (КУО/ cm^2). Інтерпретацію отриманих результатів проводили за допомогою диск-дифузійного методу згідно з регламентуючих документів МОЗ України [81,82].

Контроль якості методики визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якості середовищ, реагентів та дисків з антибіотиками, проводився

з застосуванням контрольних штамів Американської колекції типових культур (ATCC): *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212.

2.3 Статистична обробка отриманих результатів

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету прикладних програм для Microsoft Excel 2003. Аналіз якісних даних проводився за допомогою критерію χ^2 . Вираховувались середні арифметичні значення для ряду даних (M) та похибки середніх величин (m). Достовірність отриманих даних оцінювали шляхом парного порівняння та визначення довірчого інтервалу на підставі розрахунку коефіцієнта Стюдента (t). Відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$ [83].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА УРАЖЕНЬ ШКІРИ, АСОЦІЙОВАНИХ З COVID-19

3.1 Особливості шкірних уражень, що виникли внаслідок гострої респіраторної хвороби COVID-19 або її лікування

Упродовж пандемії COVID-19 дерматологи усього світу накопичували дані відносно дерматологічних проявів коронавірусної інфекції і на теперішній час результати клінічних спостережень вказують, що вірус SARS-CoV-2 спроможний вражати шкіру [4, 5]. Шкірні прояви, що асоційовані з гострою респіраторною хворобою COVID-19, потребують пильної уваги фахівців, внаслідок різних причин їх виникнення, тому за дослідний період здійснювався оперативний аналіз результатів спостережень, що дало можливість обґрунтування їх класифікації. Спостерігалось варіювання початку маніфестації змін на шкірі. У більшості пацієнтів симптоматика з'являлася через кілька днів після початку ураження органів дихання чи інших проявів COVID-19, нагляди свідчать, що у деяких випадках прогресування шкірних проявів збігалось з посиленням тяжкості інфекції. Водночас, у нашій клінічній практиці були відзначені випадки появи симптомів ураження шкіри до початку розвитку основних симптомів, притаманних для дії SARS-CoV-2. Також зустрічалися випадки відкладеної реакції шкіри на COVID-19, що були відмічені після одужання хворих [84].

Під наглядом знаходились 170 пацієнтів з ураженнями шкіри, які асоційовані з COVID-19 хворобою. Хворих було розподілено на чотири групи.

До першої групи (I) включено 35 пацієнтів з ураженнями шкіри, що пов'язані безпосередньо з COVID-19, такі як ангіїти шкіри (12 осіб), трофічні порушення що, пов'язані з акроішемією (9 осіб), спостерігали ерітематозну (4 особи) та папуло-сквамозну (5 осіб) висипку, та ін.

Водночас, до окремої підгрупи (Ia) було віднесено 3 хворих, що мали шкірні ураження, виявлені до появи патогномічних проявів коронавірусної

інфекції.

Друга група (II) складалась з 21 особи з ураженнями шкіри, пов'язаними з лікуванням COVID-19, зокрема:

- токсикодермії, викликані здебільшого використанням антибактеріальних препаратів, вітамінів та інших препаратів (14 осіб);
- прогресування інфекційних дерматозів внаслідок використання СГКС: піодермії – 3 особи та рубромікоз – 4.

У третій групі (III), що складалась з 105 пацієнтів оцінювався перебіг хронічних дерматозів у пацієнтів, що перенесли COVID-19.

Окрема група (IV) - пацієнти з ушкодженнями шкіри, що були пов'язані з використанням засобів індивідуального захисту (9 осіб), таких як захисні маски та дезінфікуючі речовини.

При розгляді шкірних уражень у хворих першої групи, маніфестація яких відбувалася внаслідок коронавірусної інфекції, був встановлений достатньо широкий спектр проявів.

Одними з найчастіших коморбідних станів у цих пацієнтів були різноманітні ангіїти шкіри, що відомі як група запально-алергійних хвороб з ураженнями дермо-гіподермальних кровоносних судин. Загальна кількість таких хворих склала 12 осіб. Слід відзначити, що окремі випадки виникнення ангіїтів відзначались у хворих, що знаходились на лікуванні COVID-19 у профільних стаціонарах. У процесі терапії основного захворювання були потрібні дерматологічні консультації. В результаті спостережень у двох хворих похилого віку з тяжкою вірусною пневмонією було діагностовано поліморфний дермальний ангіїт з наявністю різноманітних морфологічних елементів. Дерматологічна патологія розвивалась поступово на фоні інфекційного процесу та корелювала з тяжкістю основного захворювання. У одного з хворих висипання були локалізовані на шкірі стегнової області, у другого - висип мав універсальне розташування і охоплював велику площу ураження. Також у трьох хворих з середнім ступенем тяжкості перебігу COVID-19, які знаходилися на лікуванні у профільних стаціонарах, було діагностовано акроангіїт. Симптоматика

виявлялася у вигляді акральнo розташованої шкірної висипки, переважно у ділянці ступні та кистей. Висип характеризувався осередками геморагічної еритеми із набряком та чіткими межами, яскраво червоного кольору з округлим контуром, формуванню зливної пурпури із синюшним відтінком та набряком. Безпосередньо до ДУ “Інститут дерматології та венерології” НАМН України зверталися пацієнти у постковідному періоді, у яких з’явилися ознаки акроангіїта (7 осіб), при необхідності їх було госпіталізовано у стаціонар.

Наведено клінічний приклад гострого акроангіїту, який розвинувся внаслідок перенесеного COVID-19 (рис. 3.1). Пацієнтка С., 43 роки, звернулася до дерматологічного відділення ДУ «ІДВ НАМН України» зі скаргами на появу почервонінь та свербіж кистей та долонь обох кінцівок. Хворобу COVID-19 перенесла у легкій формі, шкірні прояви з’явились через три тижні після одужання.



Рисунок 3.1 Акроангіїт в гострому періоді, асоційований з респіраторною хворобою COVID-19

Дерматоз характеризувався симетричними проявами ураження та запальним характером змін шкіри, локалізувався на шкірі кистей та долонь обох верхніх кінцівок. Висип характеризувався осередками геморагічної еритеми із набряком та чіткими межами, яскраво червоного кольору з округлим контуром. Подальша еволюція морфологічних елементів (відмічалась на бокових поверхнях долонь) призводила до збільшення інтенсивності гіперемії,

формуванню зливної пурпури із синюшним відтінком та набряку. У центральній частині долонь відмічались поодинокі дрібні папули, не схильні до злиття, рожевого кольору. Шкіра в місцях ураження була згладжена, щільна, еластичність знижена, чітко виявляються розширені капіляри. На периферії осередків ураження відмічалась сухість та стоншення шкірного покриву, а також скудна кількість лусочок. Шкіра пальців у патологічний процес не залучена. При огляді встановлено, що слизові оболонки вільні від висипки.

Таким чином, було виявлено 12 хворих (34,2%), інфікованих SARS-CoV-2, які мали шкірні ураження у вигляді різних видів ангїїтів [84].

Більшість дерматологів світу звертають увагу на зростання кількості хворих з акроїшемією та формуванням акроваскуліту внаслідок COVID-19 інфекції [85]. Під час пандемії ми також стикнулися з подібними явищами, наприклад, трофічні порушення, які розвинулись внаслідок перенесеної інфекції COVID-19 (рис.3.2). Надійшов пацієнт В., 41 рік, звернувся до ДУ «ІДВ НАМН України» зі скаргами на появу патологічного ураження шкіри на вказівному пальці лівої кисті.

Утворення з'явилося в період реконвалесценції від COVID-19. Першими ознаками було потемніння та ущільнення шкіри, яке швидко зростало. При огляду дерматоз представлений вузлом з діаметром 1,5 см, темно-синього кольору із чіткими межами, горбистою поверхнею та округлими формами зі щільною консистенцією, центральна частина покрита геморагічною кіркою.

Випадки трофічних уражень, пов'язаних з акроїшемією, діагностувалися у хворих, які безпосередньо звернулись у клініку інституту, в цілому було проконсультовано 9 пацієнтів (25,7%).

Треба зазначити, що в період захворювання на COVID-19 чи в період одужання, а в рідких випадках навіть через 2 - 3 тижні після завершення гострого періоду захворювання, ми спостерігали різного характеру висипку, яка не була пов'язана з перенесеними раніше дерматозами чи не була маніфестацією будь-яких дерматозів. Ці прояви у трьох хворих були уртикарними елементами, які спонтанно зникали через 1,5 - 2 тижні. У двох хворих ми спостерігали

Жибероподібні елементи, при цьому у них були відсутні так звані «материнські бляшки». Ми спостерігали також хворих з еритематозною (4 особи) та папуло-сквамозною (5 осіб) висипкою. Першими симптомами при папуло-сквамозному висипі були почервоніння, утворення множинних осередків ураження та приєднаний свербіж із незначним лущенням шкіри.



Рисунок 3.2 Трофічні порушення при COVID-19

Нижче наведено клінічний приклад папуло-сквамозної висипки, яка з'явилась у пацієнта на тлі перенесеної COVID-19 (рис.3.3).

Пацієнт А., 38 років, звернувся за допомогою до дерматологічного відділення ДУ «ІДВ НАМН України» зі скаргами на появу плям на тулубі та періодичний свербіж, хворіє більше місяця. Появу висипки пов'язує з COVID-19. Перші симптоми захворювання проявились почервонінням шкіри, утворенням множинних осередків ураження та появу сверблячки. З анамнезу хворого встановлено відсутність обтяженої спадковості та алергоанамнезу. Патологічний процес локалізований на тулубі, ураження двосторонні, симетричні, мають еритематозно-сквамозний характер. При пошкрібуванні, при видимій відсутності лусочок, на поверхні з'являється незначне лущення. Пацієнт зазначає, що висип стає більш помітним після зігрівання шкіри.



Рисунок 3.3 Папуло-сквамозна висипка у хворого на COVID-19

Також при проведенні особистих консультацій в профільних стаціонарних відділеннях з лікування COVID-19, відзначено появу папуло-везикульозної висипки у хворих. Усі пацієнти зв'язували виникнення різноманітних папульозних висипів з підвищеним потовиділенням на фоні підйому температури. Висип локалізувався здебільшого на шкірі тулуба, маніфестація уражень шкіри проявилася у перші дні захворювання на COVID-19 до його лікування, що дозволяє зв'язати її появу з патогенною дією коронавірусу. У процесі лікування наявні висипи регресували, нові не з'являлися. Інфекційно-алергічний генез шкірної висипки при вірусних інфекційних захворюваннях, наприклад, при ОРВІ, у повній мірі відноситься до природи виникнення папульозного та папуло-сквамозного ураження шкіри при інфекції COVID-19 [75].

Отже, наявність папуло-везикульозної висипки та папуло-сквамозного ураження шкіри при інфекції COVID-19 відзначено у 5 пацієнтів, та еритематозної - у 4 хворих.

Також, слід згадати 3 випадка звернення хворих за дерматологічною допомогою в інкубаційному періоді COVID-19 до появи респіраторної симптоматики. Мали місце крапчасті крововиливи на шкірі живота в одному випадку, та на нижніх кінцівках – у іншому. Діагностовано уртикарну висипку. Елементи кропив'янки супроводжувались помірною шкірною сверблячкою та

були розташовані на шкірі обличчя . Усі пацієнти були середнього віку, не мали обтяженого алергоанамнезу, заперечували прийом ліків у попередній час. Незабаром у хворих за допомогою полімеразної ланцюгової реакції було знайдено SARS-CoV-2 і діагностовано COVID-19 з появою відповідних симптомів інфекції, тобто засвідчено випадки появи симптомів ураження шкіри до початку розвитку основних симптомів, притаманних для SARS-CoV-2. За результатами клінічних спостережень можливо впевнено вважати розглянуті варіанти первинних шкірних уражень маніфестацією вірусної дії SARS-CoV-2.

Друга група пацієнтів (21 особа) була відокремлена внаслідок безумовної можливості виникнення токсидермічних реакцій у відповідь на масоване фармакологічне навантаження при терапії COVID-19.

Нижче наведено ураження шкіри, яке асоційоване з комбінованою терапією коронавірусної інфекції (рис.3.4). Знімок ілюструє клінічний приклад токсикодермії, яка розвинулась внаслідок прийому антибактеріальних препаратів для лікування COVID-19: пацієнт Ю., 63 роки, надійшов до стаціонару дерматологічного відділення ДУ «ІДВ НАМН України» зі скаргами на появу плям червоного кольору та інтенсивний свербіж шкіри тулуба.



Рисунок 3.4 Токсикодермія після лікування COVID-19 антибактеріальними препаратами

Цей висип пов'язаний з індивідуальною непереносимістю пацієнтами певних груп препаратів. Хворобу пов'язує із перенесеною хворобою COVID-19

(захворювання перебігало з середнім ступенем тяжкості, хворому були призначені антибактеріальні препарати). З анамнезу хворого встановлено відсутність обтяженої спадковості та алергоанамнезу. Патологічний процес мав розповсюджений характер з локалізацією на волосистій частині голови, обличчі, тулубі, верхніх та нижніх кінцівках та характеризувалися плямистою та папульозною висипкою, елементи якої місцями зливаються у вогнища діаметром до 3 см, без чітких меж. В осередках ураження на верхніх кінцівках були наявні екскоріації, вкриті геморагічною кіркою. Відмічалось помірне лущення, в цілому шкіра суха і стоншена.

В цілому, відзначено 14 випадків звернення з приводу токсикодермії внаслідок дії різноманітних лікарських засобів. Здебільшого токсидермії були спричинені використанням антибактеріальних препаратів (9 осіб), вітамінів (2 особи), інших препаратів (3 особи). Також відзначено прогресування інфекційних дерматозів внаслідок використання СГКС: піодермія (3 особи) та рубромікоз (4 особи). Діагноз встановлювали за даними опитування хворих при відсутності обтяженої спадковості, алергійних проявів в анамнезі та хронічних шкірних захворювань. Як правило, пацієнти рідко могли впевнено визначити засіб, який спричинив проблему у зв'язку з проведенням комбінованої терапії зі значною фармакологічною завантаженістю, але в більшості випадків негативний вплив чинили антибактеріальні засоби різних класів, протівірусні препарати тощо [84].

Окрему групу (IV) складали пацієнти з ушкодженнями шкіри, що були пов'язані з використанням засобів індивідуального захисту (9 осіб), таких як захисні маски та дезінфікуючі речовини. Тривале носіння захисних масок викликало у 5 хворих контактний дерматит, а у 4 - загострення рожевих вугрів.

Тривалий контакт з масками і захисними окулярами може викликати різні шкірні захворювання, починаючи від контактної кропивниці або контактного дерматиту і закінчуючи загостренням хронічних дерматозів. Встановлено, що найчастішою побічною шкірною реакцією був контактний дерматит та потім акне [86].

Шкірні ускладнення під час пандемії вірусу SARS-CoV-2 спочатку були викликані гіпергідратаційним ефектом засобів індивідуального захисту, тертям, руйнуванням епідермального бар'єру та контактними реакціями. Всі ці фактори можуть погіршити наявне шкірне захворювання як у пацієнтів, так і у медичних працівників. Доведено, що лицьові засоби захисту викликають оклюзію та утворюють вологе, тепле мікросередовище, що може спричинити або посилити перебіг існуючого дерматозу. Поява акне може бути викликана подразненням шкіри під час носіння маски, що підвищує ризик закупорки сальних залоз. Зміни у складі поверхневого шкірного сала та гідратації шкіри сприяють порушенню шкірного бар'єру, що призводить до дисбалансу бактеріальної мікрофлори. Профілактичні дії повинні включати рекомендації з приводу щоденного догляду за шкірою, наприклад, застосування зволожуючих засобів.

До клініки ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» звернулась по медичну допомогу пацієнтка зі скаргами на висипання на шкірі обличчя, почервоніння, свербіж, періодичну печію. Жінка Т. 72 років хворіє на розацеа більше 5 років, відмічає появу висипу та стійкої гіперемії шкіри обличчя, яку пов'язує із носінням лицьових ЗІЗ у зимній період. Самостійно не лікується, періодично використовує емолієнти. Алергоанамнез та спадковість не обтяжені. Об'єктивно: Дерматоз локалізований на шкірі обличчя. Має гострозапальний перебіг. В осередках відмічаються еритема, папули поодинокі та згруповані у вогнища. На шкірі щік пустули, кірочки. Шкіра обличчя жирна, комедони, відмічаються телеангіоектазії та наявність нечисленних папуло-пустул. Помірний набряк та почервоніння повік.

На підставі скарг хворої, даних анамнезу та клінічної картини встановлено діагноз – розацеа папуло-пустульозна форма. (рис. 3.5).

Даний випадок є проявом загострення стану хронічного дерматозу у пацієнтки, яка вдавалась до використання лицьових ЗІЗ та не дотримувалась режиму носіння засобу захисту у зимовий період, що утворило парниковий ефект і призвело до дисбалансу бактеріальної мікрофлори та загострення стану.



а



б

Рисунок 3.5 Розацеа папуло-пустульозна форма (а - до лікування; б - після лікування).

Отже, встановлено можливість виникнення різноманітних шкірних уражень, які відрізняються клінічною симптоматикою, поліморфним характером елементів, причинами їх появи, часом виникнення патологічних явищ на шкірі відносно прояву симптомів основного захворювання.

COVID-19 може спричиняти системні запальні реакції, які приводять до розвитку дерматозу або до зміни перебігу хронічних шкірних захворювань [87,88]. Переважна більшість хворих, що звернулись за дерматологічною допомогою безпосередньо до інституту, скаржилися на загострення перебігу хронічних дерматозів внаслідок перенесеної гострої респіраторної хвороби COVID-19. Отже, у проведеному дослідженні була сформована група хворих з 105 осіб з різноманітною шкірною патологією у постковідному періоді, а саме:

- псоріаз - 58 осіб;
- акантолітичний пемфігус – 12 осіб;
- Червоний плескатий лишай – 6 осіб;
- Атопічний дерматит – 4 особи;
- Склеродермія – 7 осіб;
- Дисемінований червоний вовчак – 2 особи;
- Фолікуліт – 3 особи;

- Акне – 2 особи;
- Екзема – 9 осіб;
- Алергічний дерматит – 2 особи.

Відзначено клінічний приклад загострення псоріазу з розвитком псоріатичної еритродермії після перенесеного COVID-19 (рис.3.6). Пацієнт Л., 62 роки, хворіє на псоріаз більше п'яти років. Надійшов до стаціонарного відділення дерматології ДУ «ІДВ НАМН України» зі скаргами на збільшення інтенсивності гіперемії та поступове наростання набряку шкіри, лущення. Загострення хвороби пов'язує із погіршенням стану здоров'я після перенесеної COVID-19 хвороби (у важкій формі). В лікуванні COVID-19 були використані значні дози СГКС (5,0 в/м дексаметазону на добу біля 2,5 тижнів). З анамнезу встановлено обтяжену спадковість за чоловічою лінією.

На момент надходження у стаціонар дерматоз мав генералізований, тотальний характер, окрім того було наявне збільшення периферичних лімфатичних вузлів, випадіння волосся. Шкірні покриви яскраво-червоного кольору, відмічається інтенсивний набряк, інфільтрація, рясне крупнопластинчасте лущення, подекуди на верхніх кінцівках, тулубі, нижніх кінцівках визначаються поодинокі дрібні папули. На верхніх кінцівках та тулубі наявні невеликі осередки неушкодженої шкіри. Шкіра зневоднена, суха, значно знижено потовиділення.

При порівняльному аналізі змін у перебігу псоріазу було відокремлено із загальної когорти групу хворих кількістю 42 осіб. Детальне вивчення клінічної симптоматики у динаміці спостережень показало, що у 37 пацієнтів з розповсюдженим псоріазом спостерігалось яскраво виражене загострення процесу, що характеризувалось стрімкою дисемінацією висипів та злиттям осередків ураження. Також було відмічена маніфестація окремих клінічних симптомів у перебігу псоріатичного процесу у хворих, тобто збільшення кількості бляшок з поодиноких до множинних, посилення болючості тощо. Відмічався перехід псоріазу в ексудативну форму із наявним збільшенням кількості нашарувань шкіри на фоні загального розповсюдження процесу. Таких

пацієнтів відмічалось 4 чоловіка. Має місце загострення та поява псоріатичного поліартриту після перенесеного COVID-19 у пацієнтів, що хворіли на псоріаз раніше.



Рисунок 3.6 Загострення псоріатичної еритродермії після перенесеної COVID-19 інфекції.

При зверненні пацієнтів з бульозними дерматозами (12 осіб) також відзначались певні зміни у перебігу захворювання. Відмічалось розповсюдження процесу із слизових оболонок на шкіру, збільшення кількості пухирчастих елементів та їх розмірів, приєднання вторинної інфекції та погіршення загального стану таких пацієнтів. Хворі відмічали збільшення больового синдрому та часу одужання. Терапія таких хворих потребує посиленої уваги.

Нижче наведено приклад загострення акантолітичного пемфігусу після перенесеного COVID-19 (рис.3.7). Пацієнтка З., 65 років, хворіє на акантолітичний пемфігус з серпня 2019 р., після досягнення клінічної ремісії одержує підтримуючу терапію (преднізолон 20 мг/д). Загострення дерматозу (болісні ураження шкіри, появу великої кількості нашарувань) пов'язує з

перенесеною у важкій формі COVID-19 хворобою, пацієнтка була госпіталізована до дерматологічного відділення ДУ «ІДВ НАМН України» з діагнозом загострення акантолітичного пемфігусу.



Рисунок 3.7 Загострення акантолітичного пемфігусу після перенесеного COVID-19

Патологічний процес носить дисемінований характер та локалізувався на обличчі, тулубі, верхніх кінцівках. На шкірі обличчя навколо губ присутні ерозії, вкриті серозно-геморагічними кірками. В ротовій порожнині (на щоках, язика) наявні множинні ерозії з обривками слизової оболонки. На шкірі тулуба, нижніх кінцівках відмічаються в'ялі бульозні елементи на візуально незмінній основі з прозорим вмістом, діаметром до 1,5 см, з чітким розмежуванням від здорової шкіри. Ерозії мають фестончаті краї, схильні до периферичного зростання та злиття, вкриті кірками з серозно-гнійним ексудатом, округлої форми з чіткими межами, діаметром до 3 см. Кірки рихлі. Симптом Нікольського різко позитивний, у цитологічному препараті виявляється велика кількість акантолітичних клітин.

Необхідно зазначити, що загострення, в тій чи іншій мірі, захворювання після перенесеного COVID-19 ми спостерігали в усіх хворих на акантолітичний пемфігус, навіть в разі прийому ними підтримуючої терапії СГКС.

Також за медичною допомогою звертались пацієнти з іншими дерматозами. 6 осіб страждали на червоний плескатий лишай. Загострення після COVID-19 відмічається у двох осіб, при цьому у одного з них встановлено появу атипової (пігментної) форми. У одного хворого встановлено дебют захворювання у вигляді типової форми та ще у трьох осіб не відзначено змін у перебігу захворювання. Окрім того, при зверненні хворих на atopічний дерматит, було встановлено загострення процесу у 4 осіб, що виражалось у збільшенні інтенсивності проявів захворювання з залученням поширених осередків ураження, а у двох осіб змін не спостерігалось. При зверненні 9 хворих на екзему встановлено загострення хвороби у 4 осіб, незмінений перебіг – у 2. Крім того, трьом пацієнтам діагноз екземи був встановлений уперше в житті. Слід зауважити, що у 7 хворих на склеродермію перебіг захворювання був без особливостей. При цьому у 3 пацієнтів діагностовано первинну появу захворювання [89].

Окрім вищезазначених нозологій зустрічались окремі епізоди інших дерматологічних захворювань. Діагностовано випадки фотосенсибілізації у двох хворих на хронічні дерматози, які перенесли SARS-CoV-2-інфекцію. Таким пацієнтам первинно діагностовано алергійний дерматит, пов'язаний із підвищеною інсоляцією. [90].

У хворих на дисемінований червоний вовчак спостерігалось загострення захворювання у однієї особи та дебют захворювання – у другої. У одного з трьох пацієнтів з фолікулітом відзначено загострення патологічного процесу. Натомість у двох хворих на акне не відзначено загострення дерматозу.

Отже результати проведених досліджень переконливо засвідчують різноманітність шкірних уражень асоційованих з коронавірусною інфекцією.

3.2 Класифікація уражень шкіри, асоційованих з гострою респіраторною хворобою COVID - 19

У теперішній час не викликає заперечень твердження, що вірус SARS-CoV-2 може вражати шкіру. Потік відомостей щодо шкірних проявів

коронавірусної інфекції потребував класифікації зазначених уражень. Вищенаведені класифікації були першим описом уражень шкіри при COVID-19, і тому спиралася на різні ознаки. Недоліками попередніх класифікацій, з нашої точки зору, є встановлення на один щабель суто ковідних уражень шкіри з тими, що мають опосередковане відношення до виникнення шкірної реакції, наприклад, токсикодермії, які пов'язані з реакцією на лікарські засоби, частіш на антибіотики, і не пов'язані саме з COVID-19. В ще більшій мірі це стосується контактних уражень, що пов'язані з використанням засобів протиепідемічного захисту. Особливої уваги потребують хворі із загостреннями тяжких хронічних дерматозів на тлі COVID-19. У зв'язку з тим, що ці ураження потребують різних підходів як до лікування, так і до проведення протиепідемічних чи запобіжних заходів, і виходячи з досвіду всіх цих місяців спостереження за хворими, було прийняте рішення щодо запропонування класифікації уражень шкіри, асоційованих із COVID-19, з узагальненням літературних даних та результатів власних спостережень за 52 пацієнтами з ураженнями шкіри і коронавірусною інфекцією. Для реалізації завдання і проведення аналізу отриманих результатів, хворих було розподілено на дві групи: перша – хворі, які не страждали на шкірні захворювання раніше; друга – пацієнти із загостренням хронічних дерматозів. Ураження шкіри, асоційовані з гострою респіраторною хворобою COVID-19, подані на рисунку 3.8. Наведено спектр уражень шкіри, які можуть виникнути на фоні перенесеної ковідної інфекції у різні строки її перебігу. Крім того, окремо класифіковано стани, пов'язані з лікуванням основного процесу, зокрема токсидермії, які потребують відміни певних препаратів і відповідного лікування.



Примітка. * – Описують також висипки, що подібні до таких, які спостерігаються при ексудативній поліморфній еритемі та при Livedo reticularis

Рисунок 3.8 - Ураження шкіри, асоційовані з гострою респіраторною хворобою COVID-19

Окремим пунктом наведено виникнення геморагічної висипки, яка може мати як інфекційно-алергійну природу, так і характеризуватися реакцією на застосовані лікарські засоби, зокрема антикоагулянти.

Отже, запропонована класифікація надає змогу окремо виділяти ураження, спричинені саме COVID-19, і тим самим визначати їх, з одного боку, як діагностичні ознаки, а з іншого – як стани, що потребують протиепідемічних заходів, бо здебільшого характеризують гострий період захворювання [91].

Також на тлі зараження COVID-19 у дерматологічних пацієнтів можуть загострюватись існуючі хронічні дерматози або може ускладнювати їх перебіг

внаслідок саме вірусної інфекції (підвищення температури тіла, інтоксикації та ін.). Особливу групу становлять стани, пов'язані з використанням для лікування COVID-19 певних препаратів, що змінюють перебіг хронічних дерматозів. В першу чергу це стосується системних кортикостероїдів (СКС), котрі, як відомо, впливають на перебіг псоріазу, спричиняючи розвиток поширених форм, резистентних до інших методів терапії. Ці препарати створюють умови для прогресування грибкових і піококових уражень, особливо при порушенні толерантності до глюкози. Проблему становить те, що при COVID-19 СКС призначають в особливо тяжких випадках, нерідко за життєвих показань. Але при призначенні цих препаратів потрібно обов'язково звертати увагу на наявність псоріатичних процесів, обмежувати проміжок часу з їх використання, запобігати ускладненням, призначаючи антифунгальні і антибактеріальні засоби. У хворих на тяжкі дерматози (акантолітичний пемфігус, інші бульозні дерматози, тяжкі форми псоріазу та ін.) слід мати на увазі можливість загострення цих захворювань внаслідок самого вірусного захворювання. Ці хворі у разі перенесення COVID-19 потребують неодмінної уваги у зв'язку з частим посиленням симптоматики хронічного дерматозу. У пацієнтів, що хворіють на аутоімунні бульозні захворювання та мають загострення дерматозу внаслідок саме вірусної інфекції, тактика лікування імуносупресантами відрізняється.

При акантолітичному пемфігусі та герпетиформному дерматиті основна терапія полягає у застосуванні саме кортикостероїдів. Оскільки імуносупресивна терапія може пригнічувати противірусний імунітет, у пацієнтів з аутоімунними бульозними захворюваннями може підвищуватися ризик більш тяжкого перебігу COVID-19. З іншого боку, гіперактивація імунної системи, яка відповідальна за пошкодження легень, спричинена SARS-CoV-2, у групі пацієнтів, що отримують імуносупресивні засоби, може бути суттєво пригнічена [79]. З іншого боку, загострення, пов'язане з використанням системних кортикостероїдів у пацієнтів з псоріазом, може призвести до серйозних ускладнень, таких як псоріатична еритродермія з високим ризиком приєднання вторинної інфекції.

Резюме розділу 3:

Таким чином, результати спостережень за пацієнтами з хронічними шкірними захворюваннями, які перенесли COVID-19, підтверджують виникнення системних запальних реакцій, в результаті яких трапляються зміни в перебігу означених нозологій. Такі ствердження можливо формулювати при порівнянні стану хворих у період загострення після COVID-19 і тими, що відбувались при загостреннях раніше, оскільки більшість хворих наглядається в інституті протягом не одного року. Результати спостережень у динаміці свідчать, що у переважної більшості хворих загострення дерматозів перебігало важче, ніж звичайно, а прояви наявної симптоматики носили більш яскравий характер. При аналізуванні перебігу тяжких дерматозів відмічалися неухильне прогресування, поширене дисемінування морфологічних елементів, численніші ураження, підвищення кількості локалізацій уражених осередків, маніфестація симптомів захворювання без звичних причин, і навіть сильніші відчуття болючості та свербіж.

За результатами проведених досліджень встановлено, що шкірні прояви коронавірусної хвороби досить різноманітні та мають специфічні характеристики. Дані ознаки можуть дебютувати або проявлятися у комплексі з іншою патологією, яка виникає при коронавірусній інфекції. Ми мали унікальну можливість вивчити як маніфестацію шкірних проявів COVID-19, так і вплив інфекції COVID-19 на перебіг важких хронічних дерматозів, що повинно бути підґрунтям для розробки нових методів лікування та ведення дерматологічних пацієнтів. Клінічні прояви уражень шкіри досить різноманітні, у зв'язку з чим вважається доцільним запропонувати класифікацію уражень шкіри, асоційованих з COVID-19, яка з одного боку, розширює можливості своєчасної діагностики COVID-19, особливо при безсимптомних та малосимптомних формах захворювання, з іншого – націлює лікаря на необхідність запобігання низці ускладнень, пов'язаних як із лікуванням хворих, так і з наявністю супутніх захворювань, зокрема хронічних дерматозів.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Намлі ІЕ, Вітковська МО. Шкірні прояви нової коронавірусної інфекції COVID-19, спричиненої SARS-CoV-2. Дерматологія венерологія. 2020;(4):29–31. DOI:10.33743/2308-1066-2020-4-29-31 [84].
2. Вітковська МО. Особливості використання бар'єрних засобів профілактики під час пандемії SARS-CoV-2. Дерматологія венерологія. 2021;(4):29–33. DOI:10.33743/2308-1066-2021-4-29-33 [86].
3. Вітковська М.О. Клінічні особливості уражень шкіри, асоційованих з COVID19. Дерматологія та венерологія. 2024;(4):19-22. DOI:10.33743/1066-2023-1-7-10 [89].
4. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Вітковська МО. Клінічні випадки фотосенсибілізації, асоційованої із SARS-CoV-2-інфекцією і її лікуванням. Дерматологія венерологія. 2021;(2):12–14. DOI:10.33743/2308-1066-2021-2-12-14 [90].
5. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Вітковська МО. До питання класифікації уражень шкіри, асоційованих із гострою респіраторною хворобою COVID-19. Дерматологія венерологія. 2021;(1):13–17. DOI:10.33743/2308-1066-2021-1-13-17 [91].

РОЗДІЛ 4.

ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДЕРМАТОЗИ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

4.1 Особливості змін коагуляційного гемостазу та стану регулюючих систем організму у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19

COVID-19 та аутоімунні захворювання є потенційно загрозливими станами для життя. Аутоімунітету приділялась особлива увага в період пандемії COVID-19, враховуючи можливий взаємний вплив між COVID-19 та аутоімунними захворюваннями. Наразі настала зростаюча необхідність оцінити вплив пандемії, особливо на пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, які потребують значного та тривалого імуносупресивного лікування. До найважчих захворювань шкіри відносяться псоріаз та акантолітичний пемфігус. За даними літератури у хворих на різні форми псоріазу у 62,5 % випадків виявлено наявність патології гепатобіліарної системи у вигляді хронічного холецистопанкреатиту, жовчокам'яної хвороби, «жирового гепатозу», які підтверджені підвищенням активності аспартат-амінотрансферази (АсТ), аланін-амінотрансферази (АлТ), лужної фосфатази (ЛФ), холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові в різній комбінації одне з одним [92]. Враховуючи високу розповсюдженість супутніх функціональних розладів патології печінки у пацієнтів з псоріазом, патогенетична роль патології печінки при псоріазі не викликає сумнівів. Також в науковій літературі є різнопланові відомості про стан системи гемостазу при розповсюдженому звичайному псоріазі. Характер порушень системи гемостазу істотно залежить від особливостей клінічного перебігу цього дерматозу. Найбільш виразні зміни стану системи гемостазу виявляються у пацієнтів з часто рецидивуючим перебігом псоріазу [93].

Доведено, що при акантолітичному пемфігусі виявляються різні ступені порушень ряду біохімічних показників крові, особливо холестерину, активності

АсАт, АлАт, лужної фосфатази, γ -глутамінтранспептидази, індексу атерогенності, які залежать як від патогенезу пемфігусу, так і від побічної дії прийому з терапевтичною метою різних доз глюкокортикостероїдів [94]. Під час гострої фази коронавірусної хвороби велике навантаження здійснювалось на імунну систему, надмірна активація якої, в свою чергу, й становилась імовірним тригером для загострення хронічних аутоімунних захворювань. З огляду на вищезазначене, були досліджені особливості коагуляційного гомеостазу та стан регулюючих систем організму у групах хворих на псоріаз та акантолітичний пемфігус, що перенесли COVID-19 за 4-6 місяців до загострення захворювання, та неінфікованих хворих для більш чіткого порівняння показників. До дослідницьких груп були включені хворі на АП: 10 осіб, не інфікованих COVID-19, 7 – інфікованих, та хворі на псоріаз: 21 пацієнт без COVID-19, 31 - інфіковані. Всі пацієнти проходили стаціонарне лікування в відділенні дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» у 2022-2023 роках.

Для виведення нормативних показників паралельно вивчали зразки плазми крові, отриманої у 20 практично здорових осіб (контрольна група). Враховуючи викладені дані щодо динамічних змін лабораторних та клінічних показників у перебігу COVID-19 та постковідному періоді, було проведене порівняльне дослідження стану системи гемостазу та біохімічних показників функціонального стану печінки у групах хворих на псоріаз та акантолітичний пемфігус без перенесеної коронавірусної інфекції та перехворілих COVID-19.

Для вивчення особливостей патогенетичних механізмів формування ускладнень у хворих на акантолітичний пемфігус та псоріаз, що перехворіли на коронавірус, у порівнянні з неінфікованими, визначали стандартні біохімічні параметри крові, які характеризують стан регулюючих систем організму (білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, глюкоза, загальний білок, сечовина, креатинін). Стан коагуляційного гемостазу оцінено за показниками протромбінового індексу (ПТІ), фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), XII-а

залежного фактору (ХІІ-а ЗФ). У нижчорозміщеній таблиці наведено показники стану регулюючих систем організму у хворих на акантолітичний пемфігус.

Таблиця 4.1 Стан біохімічних показників крові у хворих на акантолітичний пемфігус у обстежених групах хворих.

Групи обстежених	Загальний білок г/ л	Білірубін загальний мкмоль/ л	АСТ ммоль/ год·л	АЛТ ммоль/ год·л	Лужна фосфатаза нмоль/с·л	Креатинін ммоль/л	Сечовина ммоль/л
Умовно здорові донори (n = 20)	74,6 ± 1,4	14,86 ± 0,98	0,403 ± 0,018	0,389 ± 0,022	1412 ± 126	84,62 ± 3,70	4,68 ± 0,35
Хворі на АП без COVID-19 (n = 10)	71,97 ± 2,12	20,63 ± 2,91 p < 0,05	0,42 ± 0,05	0,67 ± 0,07 p < 0,05	1647,72 ± 201,30	108,37 ± 7,51 p < 0,05	8,08 ± 0,36 p < 0,05
Хворі на АП з COVID-19 (n = 7)	73,65 ± 2,47	18,14 ± 1,77	0,49 ± 0,06 p < 0,05	0,91 ± 0,19 p < 0,05	2012,33 ± 166,39 p < 0,05	100,18 ± 6,92	7,27 ± 0,14

Примітка: р дано відносно групи умовно здорових донорів

Як видно з таблиці 4.1, у хворих на АП був підвищений рівень загального білірубину в обох досліджених групах: на 38 % в групі неінфікованих пацієнтів та на 22 % у пацієнтів, що перенесли гостру респіраторну інфекцію COVID-19. Активність АЛТ була вірогідно вища у хворих обох груп (p < 0,05). При цьому було відзначено, що у групі хворих, перехворілих на COVID-19, рівні сироваткової АЛТ були вищими і по відношенню до показників неінфікованих хворих в 1,4 рази, а не тільки по відношенню до контрольної групи. Активність АСТ у цих же хворих дещо перевищувала показники контрольної групи. Рівень лужної фосфатази також був підвищений у цих хворих: без COVID-19 – він дорівнював (1647,72 ± 201,30) нмоль/с·л (p < 0,05), в групі пацієнтів, що перенесли COVID-19 – (2012,33 ± 166,39) нмоль/с·л.

Для оцінки функціонального стану нирок мають значення визначення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові. Рівень креатиніну в обстежених

групах хворих на АП був підвищений, але залишався на рівні вищих нормальних показників (табл. 4.1). Так, в обох групах хворих він перевищував контрольні значення в 1,3 та 1, 2 рази, відповідно. Вміст сечовини перевищував контрольні значення – в 1,72 та 1,55 рази, відповідно, що може бути розцінене як наслідок функціонального порушення роботи печінки в цих хворих та може свідчити про системність патологічних змін. В результаті проведених біохімічних досліджень не знайдено відхилень показників при перевірці рівнів загального білка крові, що був у межах норми в дослідних групах - $(73,65 \pm 2,47)$ г/л та $(71,97 \pm 2,12)$ г/л, що є співставним із показниками групи контролю – $(74,6 \pm 1,4)$ г/л. Рівень глюкози також був на рівні контрольних значень.

Деякі автори розглядають захворювання гепатобіліарної системи при псоріазі як предиктори прогресування цього дерматозу [95]. За результатами проведених біохімічних досліджень було проаналізовано стан регулюючих систем організму в залежності від впливу перенесеної коронавірусної інфекції у хворих на псоріаз у порівнянні з показниками пацієнтів у стадії загострення псоріазу, котрі не були інфіковані SARS-CoV-2. Нормативні показники активності ферменту встановлювались у практично здорових осіб. Отримані дані наведено у нижчезташованій таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 Стан біохімічних показників крові у хворих на псоріаз у обстежених групах

Групи обстежених	Загальний білок г/ л	Білірубін загальний мкмоль/ л	АСТ ммоль/ год·л	АЛТ ммоль/ год·л	Лужна фосфатаза нмоль/с·л	Креатинін ммоль/л	Сечовина ммоль/л
Умовно здорові донори (n = 20)	$74,6 \pm 1,4$	$14,86 \pm 0,98$	$0,403 \pm 0,018$	$0,389 \pm 0,022$	$1412 \pm 126,0$	$84,62 \pm 3,70$	$4,68 \pm 0,35$
Хворі на псоріаз без COVID-19 (n = 21)	$75,8 \pm 1,6$	$16,05 \pm 1,28$	$0,79 \pm 0,11$ p <0,05	$0,87 \pm 0,13$ p <0,05	$1863 \pm 114,0$ p <0,01	$94,21 \pm 6,26$	$7,55 \pm 0,26$ p <0,01
Хворі на псоріаз з	$75,48 \pm 0,99$	$19,04 \pm 1,25$ p <0,05	$0,75 \pm 0,13$	$0,86 \pm 0,09$	$2038,44 \pm 192,84$ p <0,01	$106,62 \pm 2,67$ p <0,05	$8,01 \pm 0,11$ p <0,01

COVID-19 (n = 31)			p <0,05	p <0,05			
----------------------	--	--	------------	------------	--	--	--

Примітка: р дано відносно групи умовно здорових донорів

При оцінці біохімічних показників у хворих на псоріаз обох груп було виявлено підвищення активності АСТ та АЛТ в 1,9–2,2 рази у порівнянні з аналогічними показниками умовно здорових донорів (таблиця 4.2). При дослідженні біохімічних маркерів холестазу у хворих на псоріаз без COVID-19 виявлено незначне підвищення рівня загального білірубіну [псоріаз – $(16,05 \pm 1,28)$ мкмоль/л, здорові донори – $(14,86 \pm 0,98)$ мкмоль/л] та достовірно підвищений вміст лужної фосфатази [псоріаз – $(1863 \pm 114,0)$ нмоль/с·л, здорові донори – (1412 ± 126) нмоль/с·л, $p < 0,01$]. Необхідно зазначити, що у хворих на псоріаз, які перенесли COVID-19, окрім вірогідно підвищених показників активності АСТ, АЛТ, які практично не відрізнялись від попередньо означених, спостерігалось значне підвищення лужної фосфатази [$(2038,44 \pm 192,84)$ нмоль/с·л, $p < 0,01$] та загального білірубіну [$(19,04 \pm 1,25)$ мкмоль/л, $p < 0,05$]. Дані значення було підкреслено внаслідок їх зростання не тільки відносно показників контрольної групи, а й групи хворих на псоріаз, які не були інфіковані.

Вважають, що при COVID-19 виникають 3 типи порушень печінки: гепатоцелюлярний, холестатичний та змішаний [95]. Виходячи з цієї класифікації, у обстежених хворих, що перенесли коронавірусну інфекцію, спостерігається відхилення від норми змішаного типу. Тому слід враховувати функціональні зміни печінки для досягнення ефективних результатів етіотропної та патогенетичної терапії хворих, які перенесли COVID-19.

Відомо, що причини захворювання нирок у хворих на псоріаз багаточисельні. По-перше, автоімунні запальні процеси, які лежать в основі патогенезу псоріазу, можуть викликати ушкодження клубочків та субклінічну/клінічну гломерулярну дисфункцію. По-друге, нирки є органом-мішенню для класичних кардіоваскулярних факторів ризику, частота яких значно підвищена у пацієнтів з псоріазом. По-третє, деякі лікарські препарати, які

використовуються при лікуванні псоріазу, мають нефротоксичний ефект. Таким чином, виділяють три можливі асоціації уражень нирок з псоріазом: імуноопосередковане ураження нирок, хронічне ураження нирок, яке обумовлено іншими асоційованими коморбідними захворюваннями, та лікарсько-індуковане ураження нирок [96, 97]. Вірогідно, перенесена коронавірусна хвороба впливає на функцію нирок хворих на дерматоз та погіршує їх стан. При дослідженні стану нирок встановлено, що рівень креатиніну в дослідних групах хворих на псоріаз був підвищений, але залишався на рівні вищих нормальних показників (табл. 4.2), перевищуючи показники контрольної групи в 1,1 та 1,3 рази, відповідно. Вміст сечовини перевищував контрольні значення в обох обстежених групах хворих – відповідно в 1,6 та 1,7 рази.

Отже, в результаті проведених біохімічних досліджень стану гепатобіліарної системи встановлено, що у хворих на тяжкі захворювання шкіри: псоріаз та акантолітичний пемфігус, спостерігаються відхилення від норми змішаного типу, тобто виявлено підвищення рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази. Звертає на себе увагу, що ці підвищені показники були притаманними як для хворих, перехворілих COVID-19, так і для неперехворілих. Суттєва різниця була у кількісних показниках концентрації досліджених ферментів, після вірусного навантаження активність лужної фосфатази, аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази була підвищеною у більшості випадків при АП, при цьому не спостерігалось різниці у концентрації білірубину. У хворих на псоріаз навпаки суттєво відрізнялись значення лужної фосфатази та вмісту білірубину, а підвищена ферментна активність АЛТ, АСТ була на одному рівні в обох дослідних групах, хоча й значно перевищувала контрольні показники. При дослідженні функціонального стану нирок було виявлено, що рівні сечовини та креатиніну в сироватці крові у хворих на АП були підвищеними відносно контрольної групи, але мало відрізнялись між собою у дослідних групах. Визначені концентрації сечовини та креатиніну у хворих на псоріаз, що

перенесли COVID-19, перевищували показники як контрольної групи, так і неінфікованої групи хворих.

Дослідження змін коагуляційної системи при інфікуванні COVID-19 безумовно є актуальним питанням сьогодення, оскільки відомо, що на фоні інфекції відбувається збільшена частка тромботичних ускладнень у даних пацієнтів, ніж у загальній популяції. Опубліковані дані свідчать про те, що коагулопатія, яка пов'язана з COVID-19, є комбінацією ДВС-синдрому низкого ступеня та тромботичної мікроангіопатії легень, яка може значно впливати на дисфункцію органів у більшості пацієнтів [98].

Було проведено дослідження особливостей коагуляційного гомеостазу у хворих на псоріаз та акантолітичний пемфігус, що перенесли COVID-19 у порівнянні з хворими, які не постраждали від коронавірусної інфекції. Досліджувані показники гемостазу були підібрані таким чином, щоб вони відображали всі фази згортання крові, а також дозволяли оцінити активність системи фібринолізу. Результати дослідження представлені в таблиці 4.3.

Встановлено, що у хворих на АП без COVID-19 спостерігається дисбаланс в загортальній системі крові: виявлено збільшення вмісту фібриногену на 16 % та XII-а ЗФ на 17 % відносно групи контролю.

Отримані результати співпадають з даними інших дослідників, які встановили, що у хворих на АП в процесі перебігу захворювання спостерігається гіперкоагулемія на фоні зниження фібринолітичної активності крові та рівня антитромбіну III, що створює патогенетичні передумови для формування хронічного внутрішньосудинного згортання крові, ступінь виразності якого, прямо пропорційна важкості захворювання. [99].

У пацієнтів з АП, що перенесли COVID-19, вміст фібриногену також значно підвищений відносно групи контролю – на 19 %. Фібриноген є одним з основних факторів системи коагуляції, який бере участь в процесі гемостазу. При згортанні крові розчинні молекули фібриногену піддаються ферментативному розщепленню тромбіном, утворюючи під дією активованого фібринстабілізуючого фактора (F XIII) осад у вигляді фібрину, який формує

тромб, завершуючи процес згортання. Крім того, у пацієнтів цієї групи виявлене значне подовження показників ХІІа-ЗФ, що свідчить про гальмування процесів фібринолізу. [100]

Таблиця 4.3 Показники плазмового гемостазу у групах хворих на хронічні дерматози (псоріаз, акантолітичний пемфігус)

Обстежені групи	Вміст фібриногену г/л	РФМК $\times 10^{-2}$ г/л	АЧТЧ, сек	ХІІ-а ЗФ, хв	ПТІ, %
Контроль (n = 20)	3,01 $\pm$ 0,52	3,5 $\pm$ 0,49	25,18 $\pm$ 0,87	6,20 $\pm$ 0,20	95,90 $\pm$ 1,47
Хворі на АП без COVID-19 (n = 10)	3,50 $\pm$ 0,24	3,31 $\pm$ 0,19	26,88 $\pm$ 1,84	7,26 $\pm$ 0,84	96,96 $\pm$ 0,15
Хворі на АП, перехворіли на COVID-19 (n = 7)	3,58 $\pm$ 0,35	3,5 $\pm$ 0,21	27,00 $\pm$ 1,81	5,71 $\pm$ 0,28	97,81 $\pm$ 1,14
Хворі на псоріаз без COVID-19 (n = 21)	4,40 $\pm$ 0,25 $p \leq 0,05$	4,38 $\pm$ 0,41 $p \leq 0,01$	27,58 $\pm$ 0,97	5,53 $\pm$ 0,13	100,09 $\pm$ 1,05 $p \leq 0,001$
Хворі на псоріаз, які перехворіли на COVID-19 (n = 31)	3,66 $\pm$ 0,14	3,68 $\pm$ 0,20	32,43 $\pm$ 0,93 $p \leq 0,001$ $P \leq 0,05$	6,10 $\pm$ 0,26	98,47 $\pm$ 1,16

Примітка: p – відносно групи контролю; P – відносно основної групи пацієнтів

У хворих на псоріаз без COVID-19 спостерігаються значні зміни в системі згортання крові, які проявляються підвищеною активністю коагуляційної ланки та посиленням внутрішньосудинного згортання, про що свідчить підвищення рівня ПТІ [(100,09 $\pm$ 1,05)%, $p \leq 0,001$], фібриногену [(4,40 $\pm$ 0,25) г/л, $p \leq 0,05$] та надлишкове утворення РФМК [(4,38 $\pm$ 0,41) $\times 10^{-2}$ г/л, $p \leq 0,01$]. У хворих групи, що перенесли COVID-19, паралельно з активністю коагуляційної ланки та посиленням внутрішньосудинного згортання значно прискорюється АЧТЧ [(32,43 $\pm$ 0,93) сек], як відносно контрольних значень ($p \leq 0,001$), так і цього показника в основній групі ($p \leq 0,05$).

Також у процесі вивчення параметрів гемостазу були отримані додаткові гемостазіологічні показники пацієнтів із розповсюдженим псоріазом, які

перехворіли на COVID-19. У ході обстеження дослідних груп хворих та контрольної групи здорових донорів було досліджено показники вмісту Д-димеру. Отримані дані наведено у таблиці 4.4.

Максимальне, майже шостикратне, зростання рівня Д-димеру спостерігали у групі хворих на псоріаз у постковідному періоді. При нормі до 500 нг/мл показник сягав $(1321,3 \pm 634,3)$ нг/мл проти $(538,0 \pm 165,3)$ нг/мл у групі хворих на псоріаз, які не хворіли на COVID-19 та $(286 \pm 76,4)$ нг/мл у контрольній групі здорових осіб.

Таблиця 4.4 Концентрація Д-димеру в обстежених групах хворих на псоріаз

Обстежені групи	Умовно здорові донори	Хворі на псоріаз	Хворі на псоріаз, які перехворіли на COVID-19
Значення показника	$286 \pm 76,4$	$538,0 \pm 165,2$	$1321,3 \pm 634,3$, $p \leq 0,05$

Примітка: р дано відносно групи умовно здорових донорів

Отже, зміни гемостазіологічних показників у постковідних хворих мають важливе клінічне та прогностичне значення, тому необхідно проводити моніторинг стану цих показників у пацієнтів. Отримані дані вказують на необхідність динамічного спостереження за станом згортальної системи крові у хворих на автоімунні хронічні дерматози, що перенесли COVID-19, для профілактики тромботичних ускладнень.

4.2 Означення оціночно-прогностичних маркерів в сироватках крові хворих на розповсюдені та тяжкі дерматози у постковідному періоді

Вірус SARS-CoV-2 проявляє широкий спектр негативного впливу на різні фізіологічні властивості організму людини. Вірусне навантаження сприяє ураженню таргетних органів – легень, серця, нирок, травного каналу, в тому числі і шкірних покривів, з формуванням місцевої і системної запальної

відповіді. Відповідно, при розвитку коронавірусної інфекції та фармакологічному навантаженні у хворих загострюються хронічні захворювання, зокрема й різноманітні дерматологічні патології. Свідченнями погіршення стану слугують різні сироваткові показники крові. При тяжких дерматозах, таких як псоріаз та акантолітичний пемфігус, виявляються різні ступені порушень лабораторних показників, а оскільки і коронавірусна інфекція характеризується активацією захисних систем організму та розладами метаболізму, то це може привести до зміни відповідних показників в результаті подвійного негативного впливу на організм хворих. В гострому періоді коронавірусної інфекції найбільш часто підвищеними показниками вважаються гострофазовий білок СРБ, МСР-1, спостерігається підвищення ІЛ-18 та зниження індексу завершення фагоцитозу. У постковідному періоді значимими маркерами є максимальне збільшення концентрації СРБ, ІЛ-6, зниження лімфоцитів CD3+HLA-DR+ GНb. Підвищена концентрація С-реактивного білка свідчить про системну запальну відповідь. Майже у 15 % хворих визначається підвищення прокальцитоніну, що вказує на приєднання бактеріальної інфекції. Визначення феритину є важливим параметром у випадках дефіциту заліза [74, 76]. Виявляються різні ступені порушень ряду біохімічних показників крові.

Враховуючи викладені дані щодо динамічних змін лабораторних та клінічних показників, було проведене порівняльне визначення прогностичних сироваткових маркерів у групах хворих: алергодерматози – 19 пацієнтів, псоріаз – 18 пацієнтів, акантолітичний пемфігус – 14 пацієнтів, без перенесеної коронавірусної інфекції та перехворілих COVID-19. Загальна кількість обстежених пацієнтів склала 51 особу. До контрольної групи включено 10 осіб без шкірної патології, перехворілих на COVID-19.

Групу пацієнтів з COVID-19 асоційованою псоріатичною патологією склали хворі, у яких у процесі клінічних спостережень було відзначено погіршення стану у порівнянні з доковідним періодом. У більшості хворих спостерігались поширення площі патологічного процесу, зміни характеру висипів з чергових бляшок на розповсюджений висип, збільшення інтенсивності

активного луцення у осередках локалізації з поширенням на волосисту частину голови. В особливо тяжких випадках відзначались гостро виражені зміни характеру процесу, які хворі не помічали раніше, а саме: поява стійкого свербіжу з нестерпною печією шкіри, залучення до запального процесу усієї поверхні шкіри, поява стійкої гіперемії з інфільтратами та набрякlostями навіть до розвитку еритродермії. У групі хворих на акантолітичний пемфігус відзначено погіршення стану з поширенням патологічного процесу, що носив дисемінований характер, та появою нових елементів на різко гіперемованому фоні. У більшості хворих відзначено наявність множинних ерозій у ротовій порожнині. У групі хворих на алергодерматози характер змін основного захворювання після COVID-19 різнився в залежності від нозології. У частини хворих на atopічний дерматит відзначалось загострення стану, зміна характеру дерматозу зі збільшенням інтенсивності свербіжу та розповсюдженням осередків запалення на інші, раніш не уражені, локації. При алергічних дерматитах та екземі змін не спостерігалось.

Таблиця 4.5 Визначення вмісту прогностичних сироваткових маркерів в обстежених групах хворих в обстежених групах хворих

Група хворих по нозологіях	Наявність коронавірусної інфекції	СРБ (мг/л)	Феритин (нг/мл)	Тропонін (нг/мл)	Прокальцитонін (нг/мл)
Контрольна група без шкірних уражень (n = 10)	COVID-19 +	31,3 ± 2,3	18,8 ± 5,4	0,04 ± 0,01	0,45 ± 0,1
Група хворих на алергодерматози (n= 19)	COVID-19 - (n = 12)	16,9 ± 4,6 p ≤ 0,002	27,6 ± 5,6 p ≤ 0,05	0,11 ± 0,05	0,13 ± 0,03 p ≤ 0,05
	COVID-19 + (n = 7)	29,2 ± 4,6	25,3 ± 4,9 p ≤ 0,05	0,04 ± 0,01	0,2 ± 0,05 p ≤ 0,05
Група хворих на псоріаз (n=18)	COVID-19 – (n = 10)	27,6 ± 3,5	32,4 ± 9,1 p ≤ 0,05	0,06 ± 0,02	0,2 ± 0,07
	COVID-19 + (n = 8)	40,8 ± 1,6 p ≤ 0,05	20,1 ± 7,3	0,04 ± 0,01	0,5 2± 0,3 p ≤ 0,01
Група хворих на акантолітичний пемфігус (n=14)	COVID-19 – (n = 7)	29,1 ± 4,7	24,1 ± 6,7	0,04 ± 0,01	0,2 ± 0,04
	COVID-19 + (n = 7)	38,0 ± 2,3 p ≤ 0,05	66,8 ± 10,4 p ≤ 0,002	0,07 ± 0,03	0,17 ± 0,05 p ≤ 0,002

p - наведено у порівнянні груп хворих з контрольної групою осіб.

У процесі обстеження пацієнтів даної групи були визначені рівні прогностичних лабораторних маркерів, зокрема – С-реактивного білку, феритину, прокальцитоніну, тропоніну I (табл. 4.5).

Результати дослідження, представлені в таблиці 3.5, демонструють дані по вмісту прогностичних маркерів у сироватках крові хворих на псоріаз, акантолітичний пемфігус та алергодерматози з урахуванням факта перенесеної коронавірусної інфекції.

С - реактивний білок (СРБ) може слугувати показовим маркером запального процесу. Рівень СРБ корелює з тяжкістю перебігу, поширеністю запальної інфільтрації і прогнозом при пневмонії. У нашому дослідженні показник вмісту СРБ також виявився найбільш показовим маркером запального процесу. Звертає на себе увагу підвищення концентрації СРБ в усіх групах хворих, і тих, що хворіли на COVID-19, і не перехворілих. Особливо підвищеним показник виявився у хворих з погіршенням стану після COVID-19. Різниця визначалась у рівнях підвищення у співставленні до референтних величин. Так, максимальне, майже восьмикратне, зростання цього показника спостерігали у групі хворих на псоріаз та АП у постковідному періоді. При нормі до 5 мг/л показник сягав $(40,8 \pm 1,6)$ мг/л та $(38,0 \pm 2,3)$ мг/л, відповідно. Концентрація СРБ у хворих на псоріаз без COVID-19 нижча майже у 1,5 рази $[(27,6 \pm 3,5)$ мг/л, а у хворих на АП у 1,3 рази $(29,1 \pm 4,7)$ мг/л, $p \leq 0,01$]. У групах, що об'єднували хворих на алергодерматози, різниці були не настільки помітними $[(29,2 \pm 4,6)$ мг/л після COVID-19 проти $(16,9 \pm 4,6)$ мг/л без COVID-19], але перевищення норми було достатньо значним. У цих хворих показники вмісту СРБ виявились нижчими, ніж у попередньо розглянутих групах, при цьому концентрація СРБ була найменшою у пацієнтів, що не страждали на коронавірусну хворобу, хоча і підвищеною відносно норми майже у 3 рази. Кількісні показники СРБ у інфікованих SARS-CoV-2 хворих на алергодерматози, були на рівні тих, які виявлено у пацієнтів з псоріазом та АП без COVID-19: $(29,2 \pm 4,6)$ мг/л. Контрольну групу склали особи без дерматологічної патології, але з перенесеним COVID-19. Показники СРБ у цій групі також виявились підвищеними,

співрозмірними з тими, що знайдені у хворих на тяжкі хронічні дерматози без COVID-19. Вірогідними виявились отримані різниці між контролем та групою хворих з псоріазом та АП у постковідному періоді, $p \leq 0,05$.

Феритин є білком, який грає провідну роль у накопиченні заліза і має велике значення у забезпеченні його гомеостазу. Нормальні концентрації феритину варіюються в залежності від віку та статі, і при відсутності запальних процесів або захворювань печінки низька концентрація феритину указує на недостатність заліза, тоді як висока концентрація - на ризик переобтяження залізом. Також підвищений вміст гострофазового білка феритину може свідчити про захворювання печінки, ожиріння, запальні і злоякісні процеси. Було відзначене збільшення феритину при несприятливому перебігу захворювання. Але, слід мати на увазі великий розкид референтних значень: норми для жінок складають 15 нг/мл - 150 нг/мл, а для чоловіків – від 30 нг/мл до 400 нг/мл. Також показник демонструє індивідуальні особливості людини. Внаслідок вищевикладеного, за результатами визначення цього показника було з'ясовано, що усі отримані дані знаходяться в референтних діапазонах, виходу за межі норми не спостерігалось. Разом з цим, нашу увагу привернула тенденція до зниження рівнів концентрації феритину у групі хворих на псоріаз у післяковідному періоді $[(20,1 \pm 7,3) \text{ нг/мл після COVID-19 проти } (32,4 \pm 9,1) \text{ нг/мл без COVID-19}]$. Навпаки, при визначенні феритину у хворих на АП показник був значно вищим $(66,8 \pm 10,4) \text{ нг/мл}$ у групі після COVID-19 ніж без нього $(24,1 \pm 6,7) \text{ нг/мл}$, за рахунок його значного підвищення у однієї хворої з різким загостренням захворювання ($p \leq 0,002$). Співрозмірні значення феритину мала й контрольна група $(18,8 \pm 5,4) \text{ нг/мл}$. Але, власно кажучи, усі різниці були у межах референтних значень, навіть ті, що наближені до нижньої межі норми, тому у післяковідному періоді визначення даного показника не грає великої ролі. Вірогідні різниці спостерігались між контролем та групою хворих з іншими дерматозами після COVID-19, ($p \leq 0,05$).

У числі потенційних предикторів тяжкості захворювання визначаються рівні прокальцитоніну. Прокальцитонін (ПКТ) може вироблятися різними

клітинами після прозапальної стимуляції, зокрема при контакті з бактеріями. Зростання ПКТ свідчить про приєднання інфекції, особливо при поширенні інфекції у тканих та при наявності замкнених запальних осередків. Різко збільшені значення ПКТ свідчать про тяжку бактеріальну інфекцію, а ті, що перевищують 2 нг/мл вказують на імовірність розвитку септичного шоку. Дослідження рівня ПКТ слугує додатковою інформацією для ранньої оцінки ризику та виключення бактеріальної коінфекції у пацієнтів з COVID-19 у гострому періоді. Підвищення рівнів тропоніну в умовах розповсюдження COVID-19 може підтверджувати специфічне ураження міокарду, міокардит, стресорну кардіоміопатію, які розвиваються на фоні інфекції [53, 78, 101].

У дослідженні рівні прокальцитоніну і тропоніну в усіх досліджених групах виявилися наближеними до нормальних значень, що видно з таблиці 4.5. Фактично із ряду наведених даних відрізнявся тільки рівень концентрації ПКТ у групі хворих на псоріаз у постковідному періоді, що дорівнював $(0,52 \pm 0,3)$ нг/мл, що відповідає нижній межі норми. Вірогідність результатів виявлено між групами з псоріазом та контролем, $p \leq 0,01$ та $p \leq 0,002$. Також було проведено вивчення молекулярного докінгу, що дозволило побудувати модель комплексів головної протеази SARS-CoV-2 – Mpro з лігандами (системними кортикостероїдами) і дослідити енергетичні та топологічні параметри комплексів. Розрахунки показників взаємодії у комплексах «ліганд–білок» для таких кортикостероїдів як метилпреднізолон, преднізолон, гідрокортизон з вільними енергіями Гіббса: $DG = -11,7$ ккал/моль, $DG = -11,5$ ккал/моль та $DG = -11,4$ ккал/моль, відповідно, свідчать про їх більш високі афінність, специфічність зв'язування та, можливо, більшу інгібіторну активність до Mpro SARS-CoV-2 у порівнянні з триамцинололом, преднізолоном, дексаметазоном, які мали вільні енергії взаємодії: $DG = -11,0$ ккал/моль, $DG = -9,7$ ккал/моль та $DG = -8,2$ ккал/моль, відповідно.

4.3 Цитокинові профілі хворих на вульгарний псоріаз, які перенесли гостру респіраторну інфекцію COVID-19

Псоріаз є розповсюдженим хронічним папулосквамозним захворюванням шкіри, що має багатофакторну етіологію, обумовлену порушенням регуляції вродженого та набутого імунітету з активацією Т-хелперів (Th-1 та Th-17) і збільшенням продукції прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, IL-23, IL-22, IL-17, IL-33, TNF- α та IFN- γ . Найбільш розповсюджена форма - хронічний бляшковий або вульгарний псоріаз, є наслідком генетичної схильності, особливо за наявності алелю ризику HLA-C*06:02, та тригерів навколишнього середовища, таких як стрептококова інфекція, стрес, паління, ожиріння та алкоголь [44].

Патогенез COVID-19 асоційований з розвитком «цитокинового шторму» - різкого підвищення концентрації прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкінів (ІЛ)-6, ІЛ-33, гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (ГМ-КСФ), інтерферон (ІФН)- γ -індукованого протеїну 10 (IP10) та ін. Так, при критичному перебігу COVID-19 розвивається патологічна активація спадкового та набутого (Th1-, та Th17-типи) імунітету, наявна дисрегуляція синтезу прозапальних, імунорегуляторних, протизапальних цитокінів і хемокінів (ІЛ, ФНП- α , IP10, ІФН- α , ІФН- β , а також маркери запалення, включно з С-реактивним білком (СРБ) та феритином) [4]. Нещодавно виявлено, що SARS-CoV-2 через білок ORF7a може активувати сигнальний шлях NF- κ B, який зумовлює експресію прозапальних цитокінів. Окрім NF- κ B-залежних запальних цитокінів (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , та IFN β), ORF7a також індукує інші інтерлейкіни (IL-3, IL-4, IL-7, IL-23) та хемокіни [38]. Внаслідок виникнення гіперзапальних реакцій, COVID -19 може бути тригерним фактором маніфестації або загострення псоріазу у людей, які перенесли цю інфекцію. За даними наукової літератури, пацієнти з псоріазом дещо частіше, ніж у здоровій популяції, заражаються коронавірусною інфекцією, але переносять її у легшій формі. Разом з тим описані випадки загострення псоріатичного процесу під час активної фази захворювання та після перенесеного COVID-19 [38].

Таким чином, системний фенотип, пов'язаний із запальною реакцією, спричиненою інфекцією SARSCoV-2, дуже широкий і може нагадувати такий при деяких автоімунних або запальних захворюваннях.

У зв'язку з вищенаведеним було вирішено проаналізувати профілі цитокінів ІЛ-17, ІЛ-10, ІЛ-8, ІЛ-6, ІЛ-4 та ІЛ-1 β пацієнтів з вульгарним псоріазом та пацієнтів з псоріазом, які перенесли COVID-19, до лікування. Вивчення вмісту цитокінів в крові проводилось у групі з 46 пацієнтів, хворих на вульгарний псоріаз в період загострення захворювання дерматозу; та у групі з 15 пацієнтів з загостренням псоріазу у постковідному періоді. Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». На нижчезрозміщеній таблиці 4.6 представлено результати визначення цитокінового профілю хворих в дослідних і контрольній групі.

З результатів, представлених в таблиці 4.6, видно, що у хворих на вульгарний псоріаз в період загострення захворювання показники вмісту цитокінів характеризуються однонаправленими проявами. У хворих на псоріаз в обох групах виявлено значне підвищення рівня усіх досліджуваних цитокінів відносно групи умовно здорових донорів, що свідчить про системний запальний процес. Різниця в лабораторних показниках між групами пацієнтів показала значно більш високі рівні ІЛ-1 β (Me = 100,6 пг/мл проти Me = 43,25 пг/мл, $p = 0,0002$), ІЛ-6 (Me = 46,9 пг/мл проти Me = 12,7 пг/мл, $p < 0.00001$) та ІЛ-8 (Me = 22,5 пг/мл проти Me = 10,9 пг/мл, $p < 0.00001$) у хворих, що перенесли COVID-19 порівняно із групою неінфікованих пацієнтів.

Стійке запалення є спільним для обох захворювань – як для псоріазу, так і для COVID-19. Багато інтерлейкінів сприяють прогресуванню псоріазу, тоді як інші можуть відігравати захисну роль через підвищену експресію протизапальних захисних білків.

Таблиця 4.6 Профілі цитокінів в крові хворих на вульгарний псоріаз та хворих на псоріаз, які перехворіли на COVID-19 (Ме [LQ;UQ])

показник	Обстежені групи		
	1. Хворі, без COVID-19, n=46	2. Хворі, які перехворіли на COVID-19, n=15	3. Контрольна група, n=20
IL-1 β пг/мл	43,25 [15,65; 88,27] *p < 0.00001	100,6 [60,0; 138,825] *p < 0.00001 **p = 0,0002	4,0 [1,7; 6,6]
IL-4 пг/мл	17,51 [9,11; 39,07] *p < 0.00001	11,94 [9,49; 30,04] *p < 0.001	3,8 [1,4; 6,3]
IL-6 пг/мл	12,7 [9,8; 15,6] *p < 0.00001	46,9 [18,78; 49,30] *p < 0.00001 **p < 0.00001	2,7 [1,62; 4,475]
IL-8 пг/мл	10,9 [7,9; 17,2] *p < 0.00001	22,5 [18,05; 28,8] *p < 0.00001 **p < 0.00001	2,7 [1,5; 4,925]
IL-10 пг/мл	17,62 [8,80; 24,97] *p < 0.00001	19,405 [6,99; 251,44] *p < 0.00001	4,7 [2,9; 6,7]
IL-17 α пг/мл	98,05 [54,6; 145,92] *p < 0.00001	80,90 [67,65; 348,40] *p < 0.0001	10,5 [7,87; 19,3]

Примітка: * - порівняно з контрольною групою;** - порівняно з 1 групою хворих

При псоріазі низка факторів стресу - від навколишнього середовища до генетичних - може стимулювати клітини вродженого імунітету та кератиноцити синтезувати фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерферон- γ (IFN- γ), IFN- α , IL-6 та IL-1 β . Ці цитокіни активують дермальні дендритні клітини для виробництва IL-12 та IL-23, які сприяють диференціюванню наївних Т-клітин у клітини Th1 та Th17 відповідно. Продукція TNF- α та IFN- γ клітинами Th1 та IL17A-F та IL-22 клітинами Th17 призводить до активації та проліферації кератиноцитів, які, у свою чергу, продукують широкий спектр прозапальних цитокінів і хемокінів, що призводить до фенотипових проявів псоріазу. Медиатори запалення існують у циклі позитивного зворотного зв'язку, що забезпечує перехід від ініціації захворювання до його підтримання та хронізації [102].

У зв'язку зі значно підвищеним вмістом IL-6 та IL-8 в крові пацієнтів з псоріазом, що перенесли COVID-19, видалось необхідним розгляд цитокінового

статусу цих хворих з урахуванням функцій зазначених цитокінів [103]. ІЛ-6 – прозапальний цитокін, який є важливим медіатором гострої запальної реакції при гострого респіраторного дистрес-синдрому та цитокінового шторму, а також, вірогідно, впливає на тяжкий перебіг COVID-19, сприяючи підвищенню концентрації С-реактивного білка, гіперкоагуляції та гіперферитинемії. Підвищення продукції ІЛ-1 β , можливо, не тільки стимулює розвиток або рецидив шкірного запалення, але і збільшує вірогідність виникнення аутоіmunізації, значення якої в патогенезі псоріазу доведено низькою публікацій останніх років. ІЛ-6 на початку гострого запалення опосередковує реакції гострої фази. Коли його активність як прозапального цитокіну зберігається, гостре запалення перетворюється на хронічне. При хронічному запаленні ІЛ-6 відіграє шкідливу роль, сприяючи накопиченню мононуклеарних клітин у місці пошкодження через постійну секрецію MCP-1, ангіопроліферацію та антиапоптотичні функції на Т-клітинах. Це може збільшити рівень ІЛ-6 у сироватці крові та створити основу для стадії посилення хронічної запальної проліферації. Враховуючи, що ІЛ-8 індукує хемотаксис у нейтрофілів і що нейтрофіли можуть синтезувати ІЛ-8 після активації, цілком ймовірно, що ІЛ-8 також діє аутокринним способом, підтримуючи інфільтрацію нейтрофілів у псоріатичній тканині, сприяючи таким чином запаленню [38].

Як видно з даних, наведених у таблиці, наявні рівні вмісту ІЛ-6 та ІЛ-8, значно перевищували показники не тільки практично здорових осіб, але і пацієнтів з псоріазом без коронавірусу. Так, вміст ІЛ-6 перевищував показники неінфікованих хворих у 3,7 рази, а контрольну групу – в 17 разів. Такі ж тенденції простежувалися і при визначенні рівнів ІЛ-8, вміст якого перевищував в 2,1 рази та 8,3 рази відповідно. Враховуючи теоретичні передумови та отримані результати, найбільш можливим поясненням значно підвищеного вмісту ІЛ-6 та ІЛ-8 в крові пацієнтів з псоріазом, що перенесли COVID-19, є визнання значної ролі цих цитокінів як факторів, які забезпечують пролонгування імунозапальних реакцій [104,105].

У хворих на псоріаз, які перенесли COVID-19 спостерігались відносно притуплені реакції з боку IL-10, IL-17 α та IL-4: між групами хворих по цим показникам не було виявлено суттєвої різниці (табл.3.6). IL-10 є цитокином другого типу, до якого відносяться також такі інтерлейкіни як IL-4 і IL-5. IL-10 виявляє великий вплив на імунорегуляцію, оскільки він пригнічує утворення прозапальних цитокінів першого типу. IL-4 відіграє одну з найважливіших ролей у патогенезі та терапії псоріазу. Певні методи лікування, які пригнічують запальну відповідь Th17 при псоріазі, індукують відповідь IL-4/Th2. Рекombінантний IL-4 людини покращує перебіг псоріазу, індукує IL-4 та Th2 клітини, тоді як експресія IL-17 та IL-23 пригнічується під впливом IL-4 у Т-клітинах та дендритних клітинах відповідно. Коронавірусна інфекція стимулює викид IL-17, що може спровокувати загострення псоріазу [38]. Вірогідно, відносно низка експресія протизапальних цитокінів IL-4 та IL-10 у пацієнтів з псоріазом, які перенесли COVID-19, вказує на недостатню антирегулюючу властивість імунної системи у цих хворих [106].

4.4 Мікробіоценоз шкіри у хворих із хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19

Мікробіом людини є сукупністю мікробіоценозів, що колонізують усі поверхні людського тіла, які контактують з навколишнім середовищем, у тому числі шкіру, дихальну систему, шлунково-кишковий тракт і сечостатеву систему. В сумі чисельність клітин мікробних популяцій складає не менше 100 трильйонів.

Залежно від анатомічного розташування виділяють мікробіоту ротової порожнини, шкіри, дихальних шляхів, ШКТ, уrogenітальної зони. Шкіра слугує бар'єром для запобігання проникненню патогенних мікробів, та є для них постійним або тимчасовим місцем проживання. Кількість мікроорганізмів на шкірі у здорової людини постійно змінюється. Щільність заселення шкіри пропіонібактеріями на обличчі та голові може досягати 10^5 КУО/см². Зволожені

ділянки колонізуються найбільшою кількістю мікроорганізмів - 10^9 КУО/см². У глибших шарах (волосяних мішечках, протоках сальних і потових залоз), анаеробів у 2-10 разів більше, ніж аеробів. Вважається, що колонізації коковою флорою на сальних ділянках перешкоджають середовище шкірного сала і діяльність пропіонібактерій. Переважання гідрофільної грамнегативної мікробіоти і стафілококів з постійними змінами видового складу характерне для ділянок шкіри, багатих на потові залози [107].

Згідно з рекомендаціями американського товариства інфектології та мікробіології [108], інфекції шкіри та м'яких тканин поділено на первинні та вторинні, а також стани, асоційовані з некротизуючими інфекціями. Первинні шкірні інфекції включають піодермії, целюліти, ектиму, імпетиго, фолікуліти, фурункульози, бешихове запалення, зумовлені вузьким спектром піогенних бактерій таких як *S. aureus* та/або *S. pyogenes*. Вторинні інфекції, що трапляються за патологічних змін шкірних покривів (мацерації, виразки, вузликові потовщення, везикули, запалення, травми, екскоріації тощо), які слугують вхідними воротами інфекції, часто мають полімікробний характер. Некротизуючі шкірні інфекції зазвичай спричиняються стрептококами, менш часто MRSA або *Klebsiella* spp., але також можуть мати і полімікробний характер.

Дослідження мікробних складових уражених ділянок шкіри при різних захворюваннях показують переважну роль стафілококової інфекції. Серед тригерних механізмів, що запускають і підтримують хронічне ураження шкіри, до найбільш значущих відносять колонізацію *S. aureus* з властивою їм наявністю суперантигенів [107].

Нещодавні роботи показують можливу залежність зміни мікробіоти здорової людини після зараження вірусом SARS-CoV-2 [109]. У таких пацієнтів спостерігалися значні зміни в мікробіоті порівняно з контрольною групою, які характеризуються кількісним зростанням умовно-патогенних мікроорганізмів з вірулентним потенціалом і виснаженням коменсальних бактерій під час хвороби [110].

Таким чином, баланс мікроорганізмів на шкірі є умовою благополуччя даної екосистеми, тоді як відхилення від норми веде до розвитку і маніфестації шкірних захворювань.

Для визначення мікробіологічних особливостей уражених ділянок шкіри було проведене клініко-лабораторне обстеження 26 пацієнтів з хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19 у минулому, а саме:

- 9 хворих на псоріаз (ПС);
- 10 пацієнтів з акантолітичним пемфігусом (АП);
- 7 пацієнтів з алергодерматозами (АлД).

Всі пацієнти перебували на лікуванні у відділенні дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Контрольну групу склали 20 здорових осіб репрезентативного віку та статі, що не мали в анамнезі перенесеного COVID-19.

До когорти обстежених увійшли 9 осіб жіночої статі (34,6%) та 17 осіб чоловічої статі (65,3%). Вік хворих коливався від 26 років до 68 років, при цьому середній вік пацієнтів дорівнював 35 рокам: у чоловіків 37 років, у жінок він був дещо вищим – 41 рік [111].

При спостереженні групи хворих на акантолітичний пемфігус (10 осіб), у двох пацієнтів було виявлено приєднання вторинної інфекції. Розглянемо один з клінічних випадків (рис. 4.1).

Хвора Л., 72 років, мала дебют акантолітичної пухирчатки через 3 місяці після лікування COVID-19 множинними антибактеріальними засобами та імуносупресивними препаратами. Хвора відмічала поступову появу висипів по тілу та погіршення самопочуття. Звернулась до дерматовенеролога за місцем проживання, де їй проводилась терапія високими дозами глюкокортикостероїдних препаратів (90,0-120,0 мг преднізолону добу). Пацієнтці встановили діагноз – лікарська токсикодермія та продовжили курс гормональної терапії впродовж 2 місяців. Загальний стан покращився. Після гормональної терапії відзначався розвиток ускладнень, таких як поширена вторинна піодермія, загострення хронічного гастроуденіту. Дерматоз

прогресував із залученням у стан слизових оболонок ротової порожнини, та появою ерозій яскраво-червоного кольору, що облямовані за периферією уривками білуватого епітелію, які супроводжувались важким гнилісним запахом із ротової порожнини та різким болем при ковтанні. У процес також залучилась волосиста частина голови, вуха, обличчя, губи. На шкірі волосистої частини голови спостерігаються поодинокі ерозії округлої форми, величиною з монету, яскраво-червоного кольору, що вкриті сірувато-білими пухкими скоринками. У ротовій порожнині в області ясен та язика відмічаються дрібні болючі ерозії із обривками білуватого епітелію. На слизовій зовнішній поверхні нижньої губи ерозії червоного кольору, діаметром до 6 мм, із щільними геморагічними скоринками.

На шкірі тулуба та кінцівок відзначаються численні болючі ерозії яскраво-червоного кольору, з серозним ексудатом, місцями з м'яким сірувато-білим нальотом і пухкими жовтими скоринками. За периферією ерозивних ділянок відзначаються уривки епідермісу та мляві дрібні пухирці діаметром до 7 мм, з каламутним, білуватим вмістом. Симптом Нікольського та феномен Асбо-Хансена різко-позитивні. На слизовій оболонці малих статевих губ відмічається інтенсивна гіперемія та набряклість, мають місце крововиливи та поява сіруватого нальоту. Ерозивні елементи на животі та нижніх кінцівках вкриті товстим шаром пухких нашарувань, нігті на обох великих пальцях нижніх кінцівок відходять без суб'єктивних відчуттів з боку пацієнтки.

Загальний стан хворої на момент госпіталізації до Інституту Дерматології та Венерології НАМН України оцінювався як середньо-тяжкий, свідомість була ясна, рухи обмежені через стягування шкіри та болючість ерозій. При дослідженні незначний лейкоцитоз в клінічному аналізі крові, еритроцити в клінічному аналізі сечі. В крові при біохімічному аналізі виявлено підвищення таких показників - АлАТ - 1,27ммоль/л, лужної фосфатази – 2419 нМ/с*л., та рівня загального білірубіну - 31.5мколь/л., СРБ - позитивний. У пацієнтки ізольовано *S. aureus* в носу та шкірі, ступінь обсіменіння склала 10^5 КУО/мл та

10^7 КУО/см², відповідно. При дослідженні матеріалу з зіву вилучено *Klebsiella pneumoniae* в асоціації з *Neisseria spp* (непатогенна) 10^6 КУО/мл.



Рис. 4.1 Акантолітичний пемфігус із ускладненнями, у хворої що пенесла COVID-19.

Серед групи хворих на псоріаз (9 осіб) у одного пацієнта було ізольовано *S.aureus* одночасно зі слизової носових ходів та з осередків ураження на шкірі. Хворіє на псоріаз більше 10 років, відмічає загострення стану через 3 місяці після

лікування COVID-19 різними антибактеріальними препаратами. Мав крупні чергові бляшки на ліктях, попереку, колінах, дрібні папули по тілу (рис. 4.2)

Впродовж 2 місяців клінічний стан хворого поступово погіршувався, відбулося розповсюдження псоріатичного процесу на волосисту частину голови. Елементи швидко збільшувалися, досягаючи спочатку розмірів сочевиці, потім монети й надалі більше, лущення посилювалось займаючи всю поверхню елемента висипу. Внаслідок периферичного зростання і злиття окремих бляшок відмічалось утворювання великих дифузних вогнищ яскраво-червоного кольору. Суб'єктивно пацієнт відмічав інтенсивний свербіж. Відмічалось збільшення нашарувань шкіри, перехід у ексудативну форму. Вогнища характеризувалися набряклістю, за рахунок превалюючого ексудативного компонента, елементи просочувалися рідиною, бляшки у вогнищі були вкриті товстими лусочко-кірками сірого та брудно-жовтого кольору. Мали місце множинні екскоріації, при спробі зняття лусочки-кірки з поверхні бляшки виникала точкова кровотеча, з оголюванням мокнучої поверхні. Саме на цьому етапі до ексудативного псоріазу відбулося приєднання вторинної інфекції.



Рисунок 4.2 Хворий 45р. Загострення псоріазу, ускладненого піодермією у хворого після COVID-19.

При дослідженні крові виявлено незначний лейкоцитоз та збільшення показників печінкових проб (АсАт - 1.32 ммоль/л; АлАт - 1,37 ммоль/л.). СРБ - позитивний. При мікробіологічному дослідженні матеріалу з осередків ураження шкіри та слизової носових ходів було одночасно ізольовано *S.aureus* у кількості 10^6 КУО/см² та 10^5 КУО/мл, відповідно.

Наступну групу склали 7 пацієнтів з алергодерматозами. Характерною рисою алергічних дерматозів, крім поширеного ураження шкіри й високої активності шкірного процесу, є приєднання вторинної інфекції, що є найчастішим ускладненням цих захворювань і пов'язане зі зниженням протимікробної резистентності поверхні шкіри. Особливу роль у цьому відіграють суперантигени *S. aureus* та його екзотоксини, що здатні спричинювати загострення і підтримувати запальний процес у шкірі [112].

Для ілюстрації наводимо приклад клінічного випадку хворого Н. 24 р. З анамнезу відомо, що пацієнт страждав на atopічний дерматит у локалізованій формі на згинальних поверхнях крупних суглобів з дитинства. Через 3 місяці після лікування коронавірусної інфекції у хворого відмічалось загострення основного процесу та вперше встановлено приєднання вторинної інфекції (рис 4.3). Суб'єктивно пацієнт відмічає інтенсивний свербіж та відчуття печії на шкірі. Хворий самостійно не лікувався. Дерматоз розповсюдився на шкіру обличчя, шию, по боковим поверхням тулуба. Ураження представлені еритематозними, набряклими бляшками та папулами, що подекуди вкриті лусочками та жовтуватими кірочками. На згинальних поверхнях верхніх кінцівок - мокнуття та поодинокі дрібні пустульозні елементи. Відмічається інтенсивна ліхеніфікація на шиї та бокових поверхнях тулуба. На груді відмічається білий дермографізм.

В клінічному аналізі крові еозинофіли - 7%, ШОЕ - 26. Біохімічний аналіз крові показав незначне підвищення печінкових проб у хворого. При мікробіологічному дослідженні матеріалу з осередків ураженої шкіри висіяно *S. aureus* у кількості 10^7 КУО/см².

Таким чином, на підставі вищенаведених отриманих клінічних даних з'ясовано, що у хворих на хронічні дерматози, які перенесли COVID-19, з наступним приєднанням вторинної інфекції після неї, відзначалась інтенсифікація клінічних ознак: поширення патологічного процесу, збільшення гіперемії, нестерпне посилення свербіжу, подовження часу одужання. Під впливом перенесеної коронавірусної хвороби спостерігались випадки дебюту хронічних дерматозів, перебіг яких значно обтяжувався у разі приєднання інфекції.



Рисунок 4.3 Атопічний дерматит, ускладнений піодермією у хворого, який переніс COVID-19.

Якість мікроекологічного статусу організму людини вважається необхідною ознакою нормального стану шкіри та слизових оболонок, які слугують основними фізичними бар'єрами на шляху проникнення патогенних мікробів. В умовах повноцінних бар'єрно-захисних функцій шкіру та верхні відділи дихального тракту колонізують переважно комєнсальні мікроорганізми, які не чинять шкідливого впливу на організм людини. Окрім того, слизові дихальних шляхів затримують і видаляють до 70,0 % різних патогенів, що

надходять з довкілля [113]. Проте доволі часто у разі порушень захисних функцій зміщається динамічна рівновага у мікробіоценозах як з активізацією аутофлори, так і з вірогідністю формування нових мікробних асоціацій з представниками транзитornoї мікрофлори [114].

Відомо, що мікробні спільноти верхніх дихальних шляхів характеризуються динамічністю. Для кожної ділянки (ніс, носо-і ротоглотки) характерний свій мікробний пейзаж, який відрізняється або видовим складом, або великою кількістю особин вегетуючих бактерій. Індигенними мешканцями слизової носа є коагулазонегативні стафілококи і коринебактерії. З анаеробної мікрофлори епізодично виявляються пептострептококки. Індигенна аеробна флора слизової глотки здорових людей представлена двома родами – *Streptococcus* (частіше *S. salivarius*, *S. mitis*) і *Neisseria* (з яких до 85 % займає *N. subflava*). Збільшення представництва умовно-патогенних бактерій родини *Enterobacteriaceae*, а також домінування *S. aureus* свідчить про дисбіотичні зміни слизової оболонки носа. Спостерігається прямий зв'язок між носійством стафілокока в носовій порожнині і наявністю його на шкірі рук і обличчя та ін., де він зустрічається в 3-5 разів частіше у носіїв [115]. З одного боку, бактеріальна, мікотична та вірусна мікрофлора завдяки наявності суперантигенів може чинити алергізуючу дію на організм людини і, перш за все, на шкірні покриви, а отже призводити до дебюту та прогресування шкірних захворювань, а з іншого – тривалий перебіг хронічних дерматозів з порушенням цілісності шкіри може ускладнювати вторинною інфекцією. Це підсилює тяжкість захворювання, складність вибору оптимальної терапії (особливо зовнішньої) та торпідність до неї. У зв'язку з вищезазначеним, було проведено вивчення стану мікробіоценозу шкіри, слизових верхніх дихальних шляхів хворих та практично здорових осіб.

При бактеріологічному дослідженні відділяемого зіву пацієнтів з поширеними дерматозами загалом вилучено 46 штамів мікроорганізмів, що відносились до 4 родів: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria* та *Klebsiella*. Ступінь загального мікробного обсіменіння склала від 10^5 до 10^7 КУО / мл.

Важливо зауважити, що у більшості хворих не виявлено порушень ні у кількісному, ні у якісному складі мікроорганізмів. Найчастіше до складу даного біотопу входили стрептококи, що вилучались як самостійно, так і у складі як внутрішньовидових, так і міжвидових асоціацій. Частота вилучення з зіву мікроорганізмів представлена у таблиці 4.7.

Слід зауважити, що у двох хворих спостерігалась трьохкомпонентна асоціація зі стрептококів, непатогенних нейсерій та клебсієл.

Таблиця 4.7. Частота вилучення з зіву мікроорганізмів обстежених хворих

ЗІВ	Акантоліт. пемфігус	Алергодерматози	Псоріаз
Стрептококи	44,4 %	50,0 %	55,0%
Стафілококи	27,8 %,	28,6	10,0 %
Непатогенні нейсерії	26,9 %	28,6 %	35,0 %

При бактеріологічному дослідженню відділяемого носу пацієнтів з хронічними дерматозами у більшості з них не було виявлено значущих дисбіотичних змін у структурі даного мікробіоценозу. Переважну більшість ізольованих мікроорганізмів склали стафілококи – 27 штамів. Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від 10^3 до 10^6 КУО / мл. У структурі різновидів стафілококів переважав коменсальний вид – *S. epidermidis*.

Частота вилучення мікроорганізмів з слизової носової порожнини представлена у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8. Частота вилучення домінантних різновидів стафілококів зі слизової носової порожнини обстежених хворих

НІС	Акантоліт. пемфігус	Алергодерматози	Псоріаз
<i>S. epidermidis</i>	40,0 %	37,5%	33,3 %
<i>S. aureus</i>	11,5 %	7,7 %	3,9 %

У двох хворих на atopічний дерматит, трьох хворих на акантолітичний пемфігус та у одного хворого на псоріаз було ізольовано *S. aureus* зі слизової

носових ходів паралельно з вилученням даного патогену з осередків ураження на шкірі цих хворих.

Під час проведення бактеріологічних досліджень зі шкіри хворих на поширені дерматози вилучено 48 клінічних штамів мікроорганізмів та 22 штами від здорових осіб – представників 6 родів: *Streptococcus* (α -гемолітичні або з γ -гемолізом), *Corynebacterium* (непатогенні представники роду), *Enterococcus*, *Micrococcus*, *Klebsiella* та *Staphylococcus*. Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від 10^3 до 10^7 КУО / см² та відрізнявся в залежності від дерматозу.

Отже, у результаті вивчення мікробних складових досліджених біотопів було відзначено домінування представників роду *Staphylococcus*, спільний відсоток їх вилучення досяг 78,6 % з осередків ураження хворих на хронічні дерматози (33 клінічних штами). Корінебактерії, стрептококи і мікрококи виявлено у 2,3 %, 2,3 %, та 7,2 % обстежених осіб, відповідно.

У двох хворих на акантолітичний пемфігус виявлено мікроорганізми роду *Klebsiella* паралельно з ізоляцією цих збудників зі слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, що свідчить про можливу транслокацію мікроорганізму з дихального тракту, яка може супроводжуватися запальною реакцією з розвитком інфекційно-запальної патології різної тяжкості. На контрольних ділянках шкіри практично здорових осіб загалом були ізольовані непатогенні стафілококи: найчастіше - *S. epidermidis*, загальний показник вилучення цього мікроорганізму досяг 88,9 % (20 штамів).

Резюме розділу 4

У результаті проведених досліджень було встановлено, що найбільш показовими маркерами наявності запального процесу є відповідні значення концентрації СРБ, що можуть вказувати на системну запальну відповідь. З'ясовано, що при загостренні псоріазу та акантолітичного пемфігусу відзначаються найвищі рівні підвищення концентрації СРБ: більш істотні значення характерні для цих хворих у постковідному періоді, але, водночас, у

пацієнтів з даними нозологіями, неінфікованих SARS-CoV-2, також простежується порівняльно вищі показники вмісту СРБ, ніж при алергодерматозах та у контрольній групі.

Проведене дослідження виявило різницю в профілях цитокінів у хворих на вульгарний псоріаз та хворих на псоріаз, які перенесли COVID-19. Було встановлено, що у хворих на псоріаз, які перехворіли на COVID-19, більш високі рівні IL-1 β , IL-6 та IL-8 в крові ніж у хворих на псоріаз пацієнтів, що не хворіли на COVID-19.

При проведенні дослідження у хворих на хронічні дерматози, що перенесли SARS-CoV-2 інфекцію відмічалися значні зміни в мікробіоцезозі порівняно з контрольною групою, що характеризуються збагаченням умовно-патогенних мікроорганізмів. Маємо змогу відмітити прямий зв'язок між носійством стафілокока в носовій порожнині і розповсюдженням його на шкірних покривах, де він зустрічається в 3-5 разів частіше та зробити висновки, що перш за все завдяки наявності суперантигенів мікрофлора може чинити алергезуючу дію на організм, особливо шкіру, людини та призводити до дебюту дерматозу або його прогресування у подальшому. Тривалий перебіг хронічних дерматозів, що супроводжується порушенням цілісності шкірних покривів має схильність до обтяження вторинною інфекцією, що призводить до погіршення стану та ускладнює вибір оптимальної терапії (особливо зовнішньої) та торпідність до неї.

Обґрунтовано та рекомендовано включати додатково до традиційної терапії ряд патогенетичних корегуючих препаратів. Істотне значення буде мати персоніфікований підхід до лікування кожного пацієнта з урахуванням коморбідності, імунного статусу, міжлікарських взаємодій.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Kutasevych Y, Kondakova H, Dzhoraieva S, Sokol O, Shevchenko Z. Cytokine profiles of patients with psoriasis vulgaris who experienced acute respiratory infection with COVID-19. Open Access Maced J Med Sci. 2024;12(1):98-101 [103]. DOI: 10.3889/oamjms.2024.11808

2. Означення маркерів обтяженого перебігу псоріазу (ОЗМОПП) у постковідному періоді (ПКП) / Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко, З.М. Шевченко, О.В. Щеголева, М.О. Вітковська. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2023. Вип. 55. С.21 [104].

3. Кутасевич Я.Ф., Кондакова Г.К., Джораєва С.К., Гончаренко В.В., Шевченко З.М., Левицька О.В., Цимбал В.М., Вітковська М.О. Визначення окремих прогностичних маркерів обтяження захворювання у хворих на псоріаз у постковідному періоді. Дерматологія та венерологія. 2022;(4):7-12 [105]. DOI: 10.33743/2308-1066-2022-4-7-12

4. Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко, М.О. Вітковська, З.М. Шевченко, О.В. Щеголева. Означення окремих оціночних маркерів у сироватках крові хворих на псоріаз у постковідному періоді. Інфекції шкіри, хронічні дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом, в період особливої епідеміологічної ситуації, пов'язаної з COVID-19: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків. Дерматологія венерологія. 2022 № 3. С.22.

5. МО Вітковська, СК Джораєва. Мікробіоценоз шкіри у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19. Дерматологія та венерологія. 2024;(3):13–18 [111]. DOI:10.33743/2308-1066-2024-3-13-18.

РОЗДІЛ 5.

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМИ ШКІРИ, АСОЦІЙОВАНИМИ З COVID-19, ТА ЗАГОСТРЕННЯМИ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

5.1 Лікування хворих з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19

Коронавірусна інфекція характеризується інфекційно-алергічним ураженням судин, в основі якої лежить ендотеліальна дисфункція, яка є основною детермінантою мікросудинної дисфункції шляхом зміщення судинної рівноваги в напрямок вазоконстрикції з наступною ішемією органу та прокоагулянтним станом крові. Важливу роль у пошкодженні ендотеліальних судин у пацієнтів з COVID-19 може відігравати індукція апоптозу і піроптозу (вид запрограмованої некротичної загибелі клітин), що може пояснити системне порушення мікроциркуляції в судинному руслі різних органів, систем і клінічні прояви та наслідки у пацієнтів з COVID-19. Ця гіпотеза дає теоретичні обґрунтування для терапії, спрямованої на стабілізацію ендотеліальних клітин.

Стратегія може стати актуальною для особливо вразливої категорії хворих з раніше існуючою ендотеліальною дисфункцією, курінням, артеріальною гіпертензією, діабетом, ожирінням, захворюваннями серцево-судинної системи [93, 116]. Паралельно відбуваються зміни в системі згортання крові: це неконтрольована надмірна продукція факторів згортання зі створенням тромбів, що проявляється тромбоцитопенією, тромбозом тощо [25]. Сутність згортання крові полягає у переході розчинного білка крові фібриногену в нерозчинний фібрин, у результаті чого утворюється фібриновий тромб, стійкий до фібринолізу.

У 35 осіб шкірні ураження, маніфестація яких відбулася внаслідок перенесеної коронавірусної інфекції, виявлено широкий спектр захворювань. 12

хворих (34,2 %), інфікованих COVID-19, мали шкірні ураження у вигляді різних видів ангіїтів. Це були поліморфні дермальні ангіїти, акроангіїти тощо. У 9 осіб (25,7 %) спостерігалися трофічні ураження з розвитком некрозів на фоні акроішемії та формування акроваскулів. Розвиток таких уражень спостерігався на фоні інфекційного процесу та корелював із тяжкістю основного захворювання [117, 118].

Оскільки в патогенезі ангіїтів шкіри та трофічних порушень важливе місце займають ураження дермо-гіподермальних кровоносних судин з наявністю ендотеліальних порушень судинних стінок, то з метою стабілізації ендотеліальних клітин, нормалізації судинної стінки призначали тивортин (аргініну гідрохлорид), який є активним і різнобічним клітинним регулятором багаточисельних життєвоважливих функцій організму. Аргінін каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, підвищує рівень цГМФ в ендотелію судин, знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігає утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладком'язових клітин стінки, чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуювальну дію [119].

Тивортин призначали внутрішньовенно краплино по 100 мл 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим призначення *per os* по 10 мл 2 рази на день протягом двох тижнів. Для запобігання розвитку коагулопатій призначали ксарелто (ривароксабан) по 10 мг на добу, що є високоселективним прямим інгібітором фактору Ха, що має високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактору Ха перериває внутрішній та зовнішній шляхи коагуляційного каскаду і як наслідок пригнічується формування тромбіну та утворення тромба. Ривароксабан безпосередньо не пригнічує активність тромбіну (активованого фактора II) та не впливає на тромбоцити.

Карбарутин – це комбінація троксерутину і карбазохрому, яка спрямована на лікування судинних захворювань та геморагічних синдромів при підвищенні

слабкості стінок капілярів. Троксерутин зменшує підвищену проникливість та ламкість капілярів, запобігає пошкодженню базальної мембрани ендотеліальних клітин, чинить антиоксидантну, мембраностабілізуючу, антигеморагічну, протизапальну, венотонізуючу дію, зменшує набряк, покращує трофіку, мікроциркуляцію і мікросудинну перфузію, посилює ангіопротекторну дію вітаміну С та активує синтез гіалуронової кислоти. Крім того, зменшує вивільнення гістаміну – потужного вазодилататора та пронабрякового агенту. Карбазохром – ортохінон, продукт окиснення адреналіну без симпатоміметичної активності, що чинить локальну судинозвужувальну дію на дрібні судини, що призводить до зменшення тривалості кровотечі. Цей ефект досягається без підвищення артеріального тиску та впливу на серцево-судинну діяльність. Також встановлено, що карбазохром впливає на проникність і міцність капілярів та на тонус і звуження судин. Комбінація троксерутину та карбазохрому знайшла своє обґрунтування у взаємному посиленні фармакологічних і терапевтичних ефектів з метою гемостазу та вазопротекції.

Карбарутин призначали по 3 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів з подальшим використанням кверцетину по 40 мг 3 рази на день протягом двох тижнів. Кверцетин має капіляростабілізуючі властивості та уповільнює агрегацію тромбоцитів.

Ураження шкіри у пацієнтів, що перенесли коронавірусну інфекцію, були різноманітні. Це були пустульозні висипи, папульозні, петехіальні, уртикарні, еритематозні. Здебільшого пацієнти з такими висипами не потребували додаткового втручання в лікування.

5.2 Лікувально-профілактичні підходи до хворих на псоріаз та акантолітичний пемфігус після перенесеної коронавірусної інфекції

При лікуванні хворих із загостреннями хронічних дерматозів, що пов'язані з перенесеною хворобою COVID-19, має значення персоніфікований підхід з урахуванням коморбідності, імунного статусу, міжлікарських взаємодій.

Проведеними раніше дослідженнями встановлено, що у хворих на псоріаз, які перенесли COVID-19, частіш у перші 3 тижні постковідного періоду, відзначалося погіршення загального стану та шкірних проявів захворювання у порівнянні з доковідним періодом. У більшості хворих спостерігалися поширення площі патологічного процесу. Відмічалися зміни характеру висипів з чергових бляшок на дисемінацію папульозно-бляшкових елементів, збільшення інтенсивності активного лущення в осередках локалізації з поширенням на волосисту частину голови. В особливо тяжких випадках відмічалися гостровиражені зміни характеру процесу, виражені ексудативні прояви захворювання, які пацієнти не помічали раніше, а саме поява стійкого нестерпної сверблячки з печінням шкіри, залучення до запального процесу всієї поверхні шкіри, поява стійкої гіперемії з інфільтрацією та набряком навіть до розвитку еритродермії [120].

При спостереженні хворих на акантолітичний пемфігус, які перебували у постковідному періоді, клінічні спостереження показали погіршення загального стану, нездужання, неспокій, підвищення температури тіла та погіршення шкірних проявів захворювання порівняно з доковідним періодом. У цих хворих спостерігалось поширення площі ураження. Відмічалось ураження слизових оболонок статевих органів, ротової порожнини, гортані. У ділянці природних складок на волосяній частині голови, тулуба з'являлися мляві бульозні елементи на незмінній шкірі, що мали тенденцію до периферійного росту дисемінації висипки. Відмічався різкопозитивний симптом Нікольського. Травмовані бульозні елементи утворювали соковиті червоні ерозії, по периферії яких з'являлися клаптики покришок. Відзначено, що акантолітичний пемфігус у постковідному періоді має гострий тяжкий перебіг з утворенням свіжих бульозних елементів щоденно.

Отже, вплив коронавірусної інфекції на хворих на псоріаз та АП визначався як суттєвий, тому вважалася за доцільне розробка лікувально-профілактичних підходів до терапії цих хворих після перенесеної коронавірусної інфекції.

З метою стабілізації ендотеліальних клітин, нормалізації судинної стінки у хворих на псоріаз призначали тивортин (аргініну гідрохлорид), який є активним і різнобічним клітинним регулятором багаточисельних життєвоважливих функцій організму. Аргінін каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, підвищує рівень цГМФ в ендотелію судин, знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігає утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладком'язих клітин стінки, чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію.

Тивортин призначали внутрішньовенно краплино по 100 мл 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим призначення *per os* по 10 мл 2 рази на день протягом двох тижнів. Для запобігання розвитку коагулопатій призначали ксарелто (ривароксабан) по 10 мг на добу, що є високоселективним прямим інгібітором фактору Ха, що має високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактору Ха перериває внутрішній та зовнішній шляхи коагуляційного каскаду і як наслідок пригнічується формування тромбіну та утворення тромба. Ривароксабан безпосередньо не пригнічує активність тромбіну (активованого фактора II) та не впливає на тромбоцити.

Карбарутин – це комбінація троксерутину і карбазохрому, яка спрямована на лікування судинних захворювань та геморагічних синдромів при підвищенні слабкості стінок капілярів. Троксерутин зменшує підвищену проникливість та ламкість капілярів, запобігає пошкодженню базальної мембрани ендотеліальних клітин, чинить антиоксидантну, мембраностабілізуючу, антигеморагічну, протизапальну, венотонізуючу дію, зменшує набряк, покращує трофіку, мікроциркуляцію і мікросудинну перфузію, посилює ангіопротекторну дію вітаміну С та активує синтез гіалуронової кислоти. Крім того, зменшує вивільнення гістаміну – потужного вазодилататора та пронабрякового агенту.

Карбазохром – ортохінон, продукт окиснення адреналіну без симпатоміметичної активності, що чинить локальну судинозвужувальну дію на дрібні судини, що призводить до зменшення тривалості кровотечі. Цей ефект досягається без підвищення артеріального тиску та впливу на серцево-судинну діяльність. Також встановлено, що карбазохром впливає на проникність і міцність капілярів та на тонус і звуження судин. Комбінація троксерутину та карбазохрому знайшла своє обґрунтування у взаємному посиленні фармакологічних і терапевтичних ефектів з метою стабілізації гемостазу та вазопротекції.

Карбарутин призначали по 3 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів з подальшим використанням кверцетину по 40 мг 3 рази на день протягом двох тижнів. Кверцетин має капіляростабілізуючі властивості та уповільнює агрегацію тромбоцитів.

Для вивчення ефективності лікування хворі були розподілені на дві клініко-терапевтичні групи:

I дослідна група (36 хворих) у комплексному лікуванні одержувала препарати, що впливали на нормалізацію ендотеліальної дисфункції та систему згортання крові.

Пацієнти II групи (33 особи) одержували лікування згідно протоколів.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Контроль проведеного лікування проводили на підставі клінічних та лабораторних даних.

У хворих на псоріаз, що перенесли COVID-19 та мають загострення захворювання на фоні інтоксикації та підвищення температури тіла, проводили дезінтоксикаційну терапію у комплексі із заходами, що нормалізують ендотеліальну дисфункцію та систему згортання крові.

При використанні препаратів, що впливали на нормалізацію ендотеліальної дисфункції та систему згортання крові, у хворих на псоріаз, що асоційовані з COVID-19, відмічалось значне покращення загального стану, зменшення суб'єктивних ознак захворювання: свербіж, сухість, болісність в

осередках запалення, зменшувалися на 3-4 доби раніше, ніж у хворих із групи порівняння, що одержували традиційну терапію. Клінічна ремісія у хворих дослідної групи наставала на $(22,3 \pm 2,7)$ добу, тоді як у хворих групи порівняння, що одержували традиційну терапію, – на $(29,2 \pm 3,5)$ добу, тобто на 6,9 доби раніше ($p < 0,05$).

В результаті проведеної терапії рівень лейкоцитів та ШОЕ знизились в обох досліджуваних групах і досягли контрольних значень (табл. 5.1).

В попередніх главах нами було показано, що у хворих на псоріаз, що перенесли COVID-19 відмічається підвищення АЧТЧ, ПТІ та вмісту фібриногену відносно групи умовно здорових донорів, але які достовірно не відрізняються від аналогічних показників у хворих на псоріаз.

Таблиця 5.1. Динаміка показників запалення в сироватці крові у хворих на псоріаз, асоційований з COVID-19 інфекцією ($M \pm m$)

Показники	І група, n = 36		ІІ група, n = 33		Умовно-здорові особи, n = 20
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Лейкоцити ($4,5 \cdot 10^9/\text{л} - 9,0 \cdot 10^9/\text{л}$)	$9,1 \pm 1,4^1$	$6,8 \pm 1,2^2$	$9,3 \pm 1,4^1$	$8,7 \pm 1,6^1$	$5,2 \pm 1,5$
ШОЕ (2–15 мм/год)	$19,8 \pm 1,6^1$	$11,8 \pm 1,3^{2,3}$	$20,6 \pm 1,7^1$	$15,6 \pm 1,2^{1,2,3}$	$10,1 \pm 1,3$

Примітка. ¹ – відмінності достовірні відносно показника умовно-здорових осіб ($p < 0,05$); ² – відмінності достовірні відносно показника до лікування ($p < 0,05$); ³ – відмінності достовірно між показниками І і ІІ груп після лікування ($p < 0,05$)

Виявлено максимальне, майже шестикратне, зростання рівня Д-димеру у групі хворих на псоріаз, що перенесли коронавірусну інфекцію. Дані наведено у табл. 5.2.

В ІІ групі хворих після традиційної терапії у 80 % пацієнтів зберігався підвищений рівень фібриногену (в середньому по групі в 1,97 рази), РФМК (в середньому по групі в 1,07 рази), та АЧТЧ (в середньому по групі в 1,36 рази), а у 60 % пацієнтів - ПТІ (в середньому по групі в 1,03 рази). Вміст Д-димеру перевищує нормальні значення в середньому по групі в 3,4 рази (табл.2) та

знижується відносно періоду загострення захворювання в 1, 3 рази [до лікування – $(1286,4 \pm 354,3)$ нг/мл, після лікування – $(980,0 \pm 84,1)$ нг/мл], але не досягає контрольних значень ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2 Динаміка гемостазіологічних показників у хворих на псоріаз, що перенесли COVID-19 ($M \pm m$)

Показники	І група, n = 36		ІІ група, n = 33		Умовно-здорові особи, n = 20
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Д-димер, нг/мл (< 500)	$1321,2 \pm 372,3$ ¹	$489,5 \pm 98,2$ ^{1,2,3}	$1286,4 \pm 354,3$ ¹	$980,0 \pm 84,1$ ^{1,3}	$286,0 \pm 76,4$
Фібриноген, г/л (0–4)	$3,31 \pm 0,52$	$3,23 \pm 0,12$	$3,39 \pm 0,53$	$3,22 \pm 0,30$	$3,01 \pm 0,52$
РФМК ($\bullet 10^{-2}$ г/л) (3–4)	$3,19 \pm 0,12$	$3,16 \pm 0,25$	$3,08 \pm 0,12$	$3,75 \pm 0,21$	$3,5 \pm 0,49$
АЧТЧ, с (24–34)	$30,38 \pm 2,21$ ¹	$29,18 \pm 0,83$ ¹	$29,52 \pm 2,19$ ¹	$31,25 \pm 1,51$ ¹	$25,18 \pm 0,82$
ПТІ, % (90–105)	$99,97 \pm 1,43$	$95,91 \pm 0,99$	$100,81 \pm 1,46$	$101,84 \pm 2,73$	$95,90 \pm 1,42$

Примітка. ¹ – відмінності достовірні відносно показника умовно-здорових осіб ($p < 0,05$); ² – відмінності достовірні відносно показника до лікування ($p < 0,05$); ³ – відмінності достовірно між показниками І і ІІ груп після лікування ($p < 0,05$)

В 1 групі пацієнтів відмічається незначне зниження практично всіх досліджуваних показників плазмового гемостазу відносно періоду загострення захворювання.

Рівень Д-димеру знижується в 2,7 рази відносно періоду загострення захворювання ($p < 0,05$), але зберігається підвищеним у 1,7 рази відносно групи умовно здорових ($p < 0,05$). При цьому вміст Д-димеру у 1 групі достовірно нижчий після лікування відносно цього показника у ІІ групі [$(489,5 \pm 98,2)$ нг/мл та $(980,0 \pm 84,1)$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$].

Для полегшення інтерпретації одержаних результатів комплексного лікування було розраховано інтегральний індекс тромбофілії, який показав, що більш суттєвий ризик гіперкоагуляції після терапії зберігається у 2 групі хворих (рис. 5.1).

Таким чином, використання запропонованого лікувально-профілактичного підходу покращило показники системи згортання крові у хворих на псоріаз, які перенесли коронавірусну інфекцію, що проявлялося нормалізацією АЧТЧ, ПТІ, вмісту фібриногену та значним зниженням Д-димеру, що свідчить про вірогідне зменшення ризику тромботичних ускладнень. Разом з цим відмічалось значне зниження показників запалення – СРП та ІЛ-6 [121].

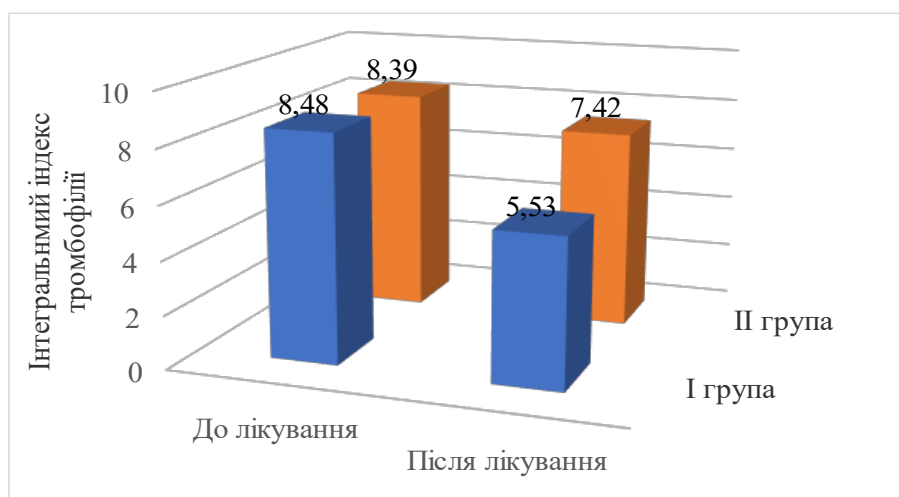


Рисунок 5.1 Інтегральний індекс тромбофілії у хворих I та II груп у процесі лікування

Також під нашим наглядом було 7 хворих на акантолітичний пемфігус. При цьому у однієї хворої після перенесеного COVID-19 мав місце дебют захворювання. Одна з хворих не одержувала підтримуючої терапії на момент захворювання на COVID-19, а 5 з них – одержували стандартну (20 – 25 мг/ на добу по преднізолону). В усіх хворих після перенесеного COVID-19 незалежно від підтримуючої терапії мали місце загострення захворювання. Це змусило нас зробити висновок щодо необхідності підвищення дози СГКС цій категорії хворих при захворюванні на COVID-19. У зв'язку з цим, є доцільним підвищення дози СГКС хворим на пемфігус у постковідний період у середньому до 40–60 мг на добу за преднізолоном. При відсутності прогресування процесу протягом 10 днів рекомендується поступово знижувати дозу до підтримуючої [122].

Резюме розділу 5

Таким чином, запропонована тактика лікування сприяє настанню позитивного перебігу та клінічної ремісії у хворих з ураженнями шкіри, що асоційовані із COVID-19, на відміну від традиційної базисної терапії. Використання гіпосенсибілізуючих, дезінтоксикаційних, протизапальних засобів, антигістамінних препаратів та місцевої терапії запобігало розвитку ускладнень та сприяло клінічному видужанню.

Використання запропонованого лікувально-профілактичного підходу сприяло більш ранньому настанню клінічної ремісії: купірувалися суб'єктивні та об'єктивні ознаки захворювання майже на 7 діб раніше, ніж у пацієнтів, що лікувалися лише традиційними методами. Зазначений лікувально-профілактичний підхід сприяє підвищенню терапевтичної ефективності лікування хворих на псоріаз після перенесеної COVID-19 шляхом нормалізації показників стану системи згортання, ендотеліальної дисфункції та запобігання розвитку ускладнень коронавірусної інфекції з боку серцево-судинної системи.

Вищенаведений лікувально-профілактичний метод запобігання загострень у хворих на акантолітичний пемфігус у постковідному періоді запобігає загостренню АП та забезпечує підвищення ефективності терапії у хворих на АП у постковідному періоді, що скорочує терміни лікування.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Джораєва СК, Кондакова ГК, Вітковська МО, Єрещенко ОО. Лікувально-профілактичні підходи до хворих на псоріаз після перенесеної коронавірусної інфекції. Дерматологія та венерологія. 2023;(4):12–16 [119].
DOI: 10.33743/2308-1066-2023-4-12-16.

2. Вітковська М.О. Особливості перебігу псоріазу у хворих, що перенесли Covid-19. Здобутки та проблеми дерматовенерологічної науки в військовий час:

Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків, 23-24 листопада 2023 р. Дерматологія венерологія. 2023. № 3 (101) С.29-30 [120].

3. Профілактика загострень і лікування псоріазу у хворих, що перенесли коронавірусну інфекцію (КІ) / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Маштакова І.О., Джораєва С.К., Кондакова Г.К., Вітковська М.О., Єрещенко О.О. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2024. Вип. 57. С.28 [121].

4. Профілактика загострень захворювання у хворих на пемфігус у зв'язку з перенесеною коронавірусною інфекцією / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Маштакова І.О., Джораєва С.К., Кондакова Г.К., Вітковська М.О., Єрещенко О.О. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2024. Вип. 57. С.28 [122].

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Спалах пневмонії невідомого походження у Китаї, місті Ухань у грудні 2019 року призвів до пандемії нового вірусу SARS-CoV-2. Коронавірусна інфекція COVID-19 – це емерджентне потенційно тяжке гостре респіраторне захворювання, що викликається новітнім штамом коронавірусу SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), характеризується високою контагіозністю, швидким розповсюдженням збудника, що зумовив пандемію [2, 3].

На сьогодні остаточно відомо, що коронавірусна хвороба спроможна вражати шкіру. Дані, отримані в процесі клінічних спостережень, переконливо підтвердили існування дерматологічних проявів коронавірусної інфекції. Так, за літературними відомостями, частота уражень коливається від 0,2 % (Китай) до 20,4 % (Італія) випадків [4, 5]. Вірусні інфекції такі як вітряна віспа, кір та моновірус спроможні викликати шкірні реакції, що діагностуються як “сигнальні”, та ймовірно є результатом підвищеної запальної реакції організму в ході боротьби з інфекцією.

До механізмів уражень шкіри асоційованих з COVID-19 відносять: розширення капілярів, стаз крові, некроз епідермісу та глибших шарів шкіри, дистрофічні зміни клітин та формування запалення [61, 62]. Ураження шкіри можуть з'являтися у різні терміни захворювання: від перших годин до середини 2-го тижня хвороби. Найвизначніша причина шкірних проявів при COVID-19 вважається інфекційно-алергічне ураження судин та високий рівень прозапальних цитокінів. Крім того, на тлі комбінованої медикаментозної терапії зростає ризик виникнення алергічних лікарських реакцій. Іспанська академія дерматології зробила спробу класифікувати шкірні прояви серед інфікованих вірусом SARS-CoV-2 на підставі даних 375 пацієнтів з визначенням п'яти типів патологій [63]. Звертає увагу, що перелічені прояви не допомагають у встановленні діагнозу та важко сказати чи викликані такі ураження безпосередньо COVID-19 хворобою, чи вони лише є індикатором ускладнень [64].

Спроби багатьох спеціалістів розробити класифікацію шкірних уражень, асоційованих з коронавірусною інфекцією, як правило, призводили до розбіжностей між систематизацією проявів. В результаті виділялось сім загальних категорій: ангіїти, уртикарії, папуло-сквамозні висипи, кіреподібний висип, токсикодермії, кропив'янка та трофічні ураження [60, 64]. Усі ці класифікації потребували подальших, більш уважних спостережень, оскільки не завжди попередні висновки співпадали з наступними результатами, отриманими при більш детальному клінічному нагляді.

У зв'язку вищезазначеним, доцільними є дослідження різноманітності клінічних форм шкірних уражень асоційованих з коронавірусною хворобою, та визначення впливу коронавірусної хвороби на хронічні дерматози.

Всього під наглядом було 170 хворих, що перенесли COVID-19. Група порівняння складалася з 31 особи (хворі на хронічні дерматози, що не хворіли на COVID-19). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб репрезентативного віку та статі при проведенні лабораторних обстежень. Пацієнтів основної групи було розподілено на чотири групи:

- перша (I) – хворі, які мали ураження шкіри, що пов'язані безпосередньо COVID-19 – 35 осіб;
- друга (II) – хворі, у яких шкірні прояви пов'язані з лікуванням COVID-19 – 21 особа;
- третя (III) – хворі з загостреннями хронічних дерматозів внаслідок перенесеного COVID-19 – 105 осіб.

Окрема група (IV) - пацієнти з ушкодженнями шкіри, що були пов'язані з використанням засобів захисту (9 осіб).

Усі пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні дерматології ДУ “Інститут дерматології та венерології НАМН України” з 2021 по 2025 рр. Віком від 18 до 72 років.

Особливості захворювання встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу життя та хвороби і результатів клінічного обстеження. Пацієнтам проводились загальні лабораторні дослідження, проводилась обов'язкова

діагностика імуноглобулінів IgG та IgM усім пацієнтам при надходженні до стаціонару, а також за необхідністю оцінка стану біоценозу шкіри.

Під час періоду дослідження здійснювався оперативний аналіз результатів спостережень, що дало можливість обґрунтування класифікації шкірних уражень, асоційованих з COVID-19. Спостерігалось варіювання початку маніфестації змін на шкірі, у більшості пацієнтів симптоматика з'являлася через кілька днів після початку ураження органів дихання чи інших проявів COVID-19, нагляди свідчать, що у деяких випадках прогресування шкірних проявів збігалось з посиленням тяжкості інфекції. Водночас, у нашій клінічній практиці були відзначені випадки появи симптомів ураження шкіри до початку розвитку основних симптомів, притаманних для дії SARS-CoV-2. Також зустрічалися випадки відкладеної реакції шкіри на COVID-19, що були відмічені після одужання хворих.

При розгляді шкірних уражень у хворих першої групи (I), маніфестація яких відбувалася внаслідок коронавірусної інфекції, був встановлений достатньо широкий спектр проявів. Одними з найчастіших коморбідних станів у цих пацієнтів були різноманітні ангіїти шкіри у тому числі акроангіїт. Під наглядом перебувало 12 хворих (34,3 %), інфікованих SARS-CoV-2 з ураженнями шкіри у вигляді ангіїтів. В результаті спостережень у двох хворих похилого віку з тяжкою вірусною пневмонією було діагностовано поліморфний дермальний ангіїт з наявністю різноманітних морфологічних елементів. Дерматологічна патологія розвивалась поступово на фоні інфекційного процесу та корелювала з тяжкістю основного захворювання. У одного з хворих висипання були локалізовані на шкірі стегнової області, у другого - висип мав універсальне розташування і охоплював велику площу ураження. До ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» звернулися 9 пацієнтів у постковідному періоді, у яких з'явилися ознаки акроангіїта, при необхідності їх було госпіталізовано у стаціонар. Симптоматика виявлялася у вигляді акрально розташованої шкірної висипки, переважно у ділянці ступнів та кистей. Висип характеризувався осередками геморагічної еритеми із набряком та чіткими

межами, яскраво червоного кольору з округлим контуром, формуванням зливної пурпури із синюшним відтінком та набряком.

Випадки трофічних уражень, пов'язаних з акроішемією, діагностувалися у хворих в постковідному періоді, в цілому було надано допомогу 9 пацієнтам (25,7%).

Наявність папуло-везикульозної висипки та папуло-сквамозного ураження шкіри як під час захворювання на COVID-19, так і у постковідному періоді відзначено у 8 пацієнтів (22,9 %). Першими симптомами при папуло-сквамозній висипці були почервоніння, утворення множинних осередків ураження та приєднання сверблячки із незначним лущенням шкіри. У процесі лікування наявні висипи регресували, нові не з'являлися. Інфекційно-алергічний генез шкірної висипки при вірусних інфекційних захворюваннях, наприклад, при ОРВІ, у повній мірі відноситься до природи виникнення папульозного, папуло-везикульозного та папуло-сквамозного ураження шкіри при інфекції COVID-19 [63]. Також за допомогою звертались хворі з різноманітними видами висипів, а саме: еритематозними, уртикарними, петехіальними.

Таким чином, доведено, що домінуючу позицію серед уражень шкіри, які виникли безпосередньо в результаті перенесеного COVID-19 займають різні форми ангіїтів шкіри – 34,3 % пацієнтів, другу позицію посідають трофічні порушення, пов'язані з акроішемією - у 25,7 % та дисеміновані папуло-везикульозні та папуло-сквамозні висипи – у 22,9 % хворих. Питома вага інших уражень шкіри коливалась у діапазоні від 5,7 % до 11,4 %.

До другої (II) групи увійшли хворі, у яких шкірні прояви пов'язані з лікуванням COVID-19 – 21 особа;

В цілому, відзначено 14 випадків звернення з приводу токсикодермії внаслідок дії різноманітних лікарських засобів. Здебільшого токсидермії були спричинені використанням антибактеріальних препаратів (9 осіб), вітамінів (2 особи), інших препаратів (3 особи). Також відзначено прогресування інфекційних дерматозів внаслідок використання СГКС: піодермія (3 особи) та рубромікоз (4 особи).

Окрему підгрупу (IV) складали пацієнти з ушкодженнями шкіри, що були пов'язані з використанням засобів індивідуального захисту (9 осіб), таких як захисні маски та дезінфікуючі речовини. Тривале носіння захисних масок викликало у п'ятиох хворих контактний дерматит, а у чотирьох - загострення рожевих вугрів. Встановлено, що найчастішою побічною шкірною реакцією був контактний дерматит та як підсумок процесу - поява акне.

Третя група (III) складається з хворих, що мають загостреннями хронічних дерматозів внаслідок перенесеного COVID-19. На сьогодні відомо, що COVID-19 може спричиняти системні запальні реакції, які приводять до розвитку дерматозу або до зміни перебігу хронічних шкірних захворювань [61].

Увагу привертає, що переважна більшість хворих із хронічними дерматозами, які перенесли COVID-19 скаржились на загострення дерматозу, внаслідок SARS-CoV-2 інфекції (68%).

Завдяки цьому, у проведеному дослідженні була сформована група хворих з 105 осіб з різноманітною шкірною патологією у постковідному періоді у яку входили такі дерматози як:

- псоріаз - 58 осіб;
- акантолітичний пемфігус – 12 осіб;
- Червоний плесканий лишай – 6 осіб;
- Атопічний дерматит – 4 особи;
- Склеродермія – 7 осіб;
- Дисемінований червоний вовчак – 2 особи;
- Фолікуліт – 3 особи;
- Акне – 2 особи;
- Екзема – 9 осіб;
- Алергічний дерматит – 2 особи.

Детальне вивчення клінічної симптоматики у динаміці спостережень показало, що у 37 (63,8%) пацієнтів з розповсюдженим псоріазом спостерігалось яскраво виражене загострення процесу, що характеризувалось стрімкою дисемінацією висипів та злиттям осередків ураження. Також була відмічена

маніфестація окремих клінічних симптомів у перебігу псоріатичного процесу у хворих, тобто збільшення кількості бляшок з поодиноких до множинних, посилення болючості тощо. Відмічався перехід псоріазу в ексудативну форму у чотирьох хворих (7%), із наявним збільшенням кількості нашарувань шкіри на фоні загального розповсюдження процесу.

Привертають до себе пильну увагу випадки псоріатичної еритродермії у пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу. Під наглядом перебувало 11 чоловік із псоріатичною еритродермією, що мали псоріаз в анамнезі. У чотирьох з них (36,3%) еритродермія було діагностовано вперше, та навіть самі хворі пов'язували загострення та перехід псоріазу в еритродермію саме із перенесеною COVID-19 хворобою або її лікуванням. Всі хворі скаржились на загальне погіршення самопочуття, печію шкіри, озноб, біль.

Немаловажним виявився факт дебюту псоріазу у трьох пацієнтів (5,2 %) , які не страждали на дерматоз раніше, серед них один пацієнт із псоріатичною еритродермією.

Пацієнти із бульозними дерматозами, такими як, акантолітичний пемфігус також надавали скарги на певні зміни у перебігу захворювання. Відмічалось розповсюдження процесу із слизових оболонок на шкіру, збільшення кількості пухирчастих елементів та їх розмірів, приєднання вторинної інфекції та погіршення загального стану таких пацієнтів. Хворі відмічали збільшення больового синдрому та часу одужання. Терапія таких пацієнтів потребує посиленої уваги.

Необхідно зазначити, що загострення дерматозу, в тій чи іншій мірі, після перенесеного COVID-19 ми спостерігали в усіх хворих на акантолітичний пемфігус, навіть в разі прийому ними підтримуючої терапії СГКС.

В результаті динамічних спостережень за хворими на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19, було зроблено висновки відносно загострення стану дерматозів майже в усіх пацієнтів, підтверджено важчий перебіг захворювання у порівнянні зі звичайним, та більш виражену яскравість наявної симптоматики. При аналізуванні перебігу тяжких дерматозів відмічалися неухильне прогресування, поширене дисемінування морфологічних елементів, численніші

ураження, підвищення кількості локалізацій уражених осередків, маніфестація симптомів захворювання без звичних причин, і навіть сильніші відчуття болючості та свербіж. Шкірні прояви коронавірусної хвороби мають досить різноманітні та специфічні характеристики. Дані ознаки можуть дебютувати або проявлятися у комплексі з іншою патологією, яка виникає при коронавірусній інфекції [123].

В результаті проведених клінічних досліджень прийнято рішення щодо запропонування класифікації уражень шкіри, асоційованих із COVID-19, з узагальненням літературних даних та результатів власних спостережень. Ураження шкіри, асоційовані з гострою респіраторною хворобою COVID-19 було розділено на основні 4 групи: ураження шкіри саме у хворих на коронавірусну хворобу, токсикодермії (внаслідок лікування), геморагічна висипка (імовірно після використання антикоагулянтів) та загострення хронічних дерматозів у хворих, що перенесли COVID-19. Особливу підгрупу становлять стани, пов'язані з використанням для лікування COVID-19 певних препаратів, що змінюють перебіг хронічних дерматозів. В першу чергу це стосується системних кортикостероїдів (СКС), котрі, як відомо, впливають на перебіг псоріазу, спричиняючи розвиток поширених форм, резистентних до інших методів терапії. Ці препарати створюють умови для прогресування грибкових і піококових уражень, особливо при порушенні толерантності до глюкози. Проблему становить те, що при COVID-19 СКС призначають в особливо тяжких випадках, нерідко за життєвих показань. Але при призначенні цих препаратів потрібно обов'язково звертати увагу на наявність псоріатичних уражень.

У хворих на тяжкі дерматози (акантолітичний пемфігус, інші бульозні дерматози, тяжкі форми псоріазу та ін.) слід мати на увазі можливість загострення цих захворювань внаслідок саме вірусного захворювання. Ці хворі у разі перенесення COVID-19 потребують неодмінної уваги у зв'язку з частим посиленням симптоматики хронічного дерматозу. У пацієнтів, що хворіють на аутоімунні бульозні захворювання та мають загострення дерматозу внаслідок

саме вірусної інфекції, тактика лікування імуносупресантами відрізняється. При акантолітичному пемфігусі та герпетиформному дерматиті Дюрінга основна терапія полягає у застосуванні саме системних кортикостероїдних препаратів. Оскільки імуносупресивна терапія може пригнічувати противірусний імунітет, у пацієнтів з аутоімуними бульозними захворюваннями може підвищуватися ризик більш тяжкого перебігу COVID-19. З іншого боку, загострення, пов'язане з використанням системних кортикостероїдів у пацієнтів з псоріазом, може призвести до серйозних ускладнень, таких як псоріатична еритродермія з високим ризиком приєднання вторинної інфекції.

Запропонована класифікація надає змогу окремо виділяти ураження, спричинені саме COVID-19, і тим самим визначати їх, з одного боку, як діагностичні ознаки, а з іншого – як стани, що потребують протиепідемічних заходів, бо здебільшого характеризують гострий період захворювання. Надає лікарям та спеціалістам можливість розширити підходи до діагностики COVID-19, особливо при прихованій або безсимптомному перебігу захворювання. Сприяє запобіганні низці ускладнень, пов'язаних як із лікуванням хворих, так і з наявністю супутніх захворювань, зокрема хронічних дерматозів.

Особливу увагу в літературі надають аутоімунітету під час захворювання інфекцією SARS-CoV-2. Враховуючи можливий взаємний зв'язок зростає необхідність оцінити вплив пандемії COVID-19, на пацієнтів з аутоімуними захворюваннями такими, як псоріаз та акантолітичний пемфігус, зокрема якщо вони потребують значного та тривалого імуносупресивного лікування.

Відомо, що у хворих на псоріаз зростає ризик ураження гепатобіліарної системи та стану системи гемостазу. Характер порушень істотно залежить від особливостей клінічного перебігу цього дерматозу. Найбільш виразні зміни виявляються у пацієнтів з часто рецидивуючим перебігом псоріазу [72].

Доведено, що при акантолітичному пемфігусі виявляються різні ступені порушень ряду біохімічних показників крові, особливо холестерину, активності АсАт, АлАт, лужної фосфатази, γ -глутамінтранспептидази, індексу атерогенності, які залежать як від патогенезу пемфігусу, так і від побічної дії

прийому глюкокортикостероїдів з терапевтичною метою [73]. Враховуючи викладені дані щодо динамічних змін лабораторних та клінічних показників у перебігу COVID-19 та постковідному періоді, було проведене порівняльне дослідження стану системи гемостазу та біохімічних показників функціонального стану печінки у групах хворих на псоріаз та акантолітичний пемфігус без перенесеної коронавірусної інфекції та у пацієнтів, що перенесли COVID-19.

Для дослідження стану регулюючих систем організму визначали стандартні біохімічні параметри крові такі як: білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, глюкоза, загальний білок, сечовина, креатинін.

При дослідженні хворих на псоріаз було розподілено дві групи: хворі на псоріаз без COVID-19 в анамнезі (21 особа) та пацієнти з псоріазом, що перенесли COVID-19 (31 особа). Контрольну групу склали 20 умовно здорових донорів. При оцінці біохімічних показників у хворих на псоріаз обох груп було виявлено підвищення активності АСТ та АЛТ в 1,9–2,2 рази у порівнянні з аналогічними показниками умовно здорових донорів.

Необхідно зазначити, що у хворих на псоріаз, які перенесли COVID-19, окрім вірогідно підвищених показників активності АСТ, АЛТ, які практично не відрізнялись від попередньо означених, спостерігалось значне підвищення лужної фосфатази $[(2038,44 \pm 192,84) \text{ нмоль/с}\cdot\text{л}, p < 0,01]$ та загального білірубіну $[(19,04 \pm 1,25) \text{ мкмоль/л}, p < 0,05]$. Дані значення було підкреслено внаслідок їх зростання не тільки відносно показників контрольної групи, а й групи хворих на псоріаз, які не були інфіковані.

Пацієнтів із акантолітичним пемфігусом (АП) було також розподілено на тих, що не мали коронавірусну хворобу (10 чоловік) та тих, що перенесли COVID-19 (7 чоловік). Контроль - 20 осіб. Звертає на себе увагу показники АЛТ серед хворих, що перенесли COVID-19. Рівні сироваткової АЛТ були вищими і по відношенню до показників неінфікованих хворих в 1,4 рази, а не тільки по відношенню до контрольної групи. Активність АСТ у цих же хворих дещо перевищувала показники контрольної групи. Рівень лужної фосфатази також був

підвищений в обох досліджуваних групах. У хворих без COVID-19 – він дорівнював $(1647,72 \pm 201,30)$ нмоль/с·л ($p < 0,05$), в групі пацієнтів, що перенесли COVID-19 – $(2012,33 \pm 166,39)$ нмоль/с·л., що свідчить також про значне підвищення у порівнянні.

Отже, в результаті проведених біохімічних досліджень стану гепатобіліарної системи встановлено, що у хворих на тяжкі захворювання шкіри: псоріаз та акантолітичний пемфігус, спостерігаються відхилення від норми змішаного типу, тобто виявлено підвищення рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази. Звертає на себе увагу, що ці підвищені показники були притаманними як для хворих, перехворілих COVID-19, так і для неперехворілих. Суттєва різниця відмічається у кількісних показниках концентрації досліджених ферментів, після вірусного навантаження. Активність лужної фосфатази, аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази була підвищеною у більшості випадків при АП, при цьому не спостерігалось різниці у концентрації білірубину. У хворих на псоріаз навпаки суттєво відрізнялись значення лужної фосфатази та вмісту білірубину, а підвищена ферментна активність АЛТ, АСТ була на одному рівні в обох дослідних групах, хоча й значно перевищувала контрольні показники.

Зміни у стані коагуляційної системи в пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу є безумовно актуальними оскільки відомо, що COVID-19 призводить до збільшення частоти тромботичних ускладнень. Проведено дослідження показників стану гемостазу, яке відображає всі фази згортання крові, а також дозволяє оцінити активність системи фібринолізу. У хворих на псоріаз, що перенесли COVID-19, паралельно з активністю коагуляційної ланки та посиленням внутрішньосудинного згортання значно прискорюється АЧТЧ $[(32,43 \pm 0,93)$ сек], як відносно контрольних значень ($p \leq 0,001$), так і цього показника в групі без COVID-19 ($p \leq 0,05$). Особливу увагу привертає визначення Д-димеру в сироватках крові хворих. Максимальне, майже шостикратне, зростання спостерігали у групі хворих на псоріаз у постковідному періоді. При нормі до 500 нг/мл показник Д-димеру сягав $(1321,3 \pm 634,3)$ нг/мл проти $(538,0$

$\pm 165,3$) нг/мл у групі хворих на псоріаз, які не хворіли на COVID-19 та ($286 \pm 76,4$) нг/мл у контрольній групі здорових осіб.

У пацієнтів з АП, що перенесли COVID-19 виявлене значне подовження показників ХПа-ЗФ, що свідчить про гальмування процесів фібринолізу. Встановлено, що у хворих спостерігається дисбаланс в згортальній системі крові, ступінь виразності якого, прямо пропорційна важкості захворювання. [78].

Отримані дані свідчать про необхідність включення до традиційної терапії препаратів, що попереджують ризик появи коагулопатій. Моніторинг стану гемостазіологічних показників у хворих на автоімунні хронічні дерматози, що перенесли COVID-19, має істотне значення в діагностиці та персоніфікованому підході до лікування таких хворих.

В гострому періоді у пацієнтів що мають хронічні дерматози та хворіють на коронавірусну інфекцію найчастіше відмічаються підвищення таких показників як гострофазовий білок СРБ, МСР-1, спостерігається підвищення ІЛ-18, прокальцитоніну та зниження індексу завершення фагоцитозу. У постковідному періоді значимими маркерами є максимальне збільшення концентрації СРБ та ІЛ-6. Підвищена концентрація С-реактивного білка свідчить про системну запальну відповідь, натомість як підйом прокальцитоніну вказує на бактеріальне навантаження. Визначення феритину є важливим у діагностиці анемії, захворювань печінки, ожирінні, запальних та злоякісних процесах [124].

Нами прийнято рішення стосовно проведення порівняльного визначення прогностичних сироваткових маркерів у групах хворих: алергодерматози – 19 пацієнтів, псоріаз – 18 пацієнтів, акантолітичний пемфігус – 14 пацієнтів, без перенесеної коронавірусної інфекції та перехворілих COVID-19. Загальна кількість обстежених пацієнтів склала 51 особу. До контрольної групи включено 10 осіб без шкірної патології, перехворілих на COVID-19.

Ми спостерігали майже восьмикратне зростання СРБ у хворих на псоріаз в постковідному періоді. При нормі до 5 мг/л показник сягав ($40,8 \pm 1,6$) мг/л. У хворих на акантолітичний пемфігус зростання СРБ в постковідному періоду також значно перевищувало норму, показники сягали ($38,0 \pm 2,3$) мг/л.

Концентрація СРБ у хворих на псоріаз без COVID-19 нижча майже у 1,5 рази $[(27,6 \pm 3,5) \text{ мг/л}]$, а у хворих на АП у 1,3 рази $(29,1 \pm 4,7) \text{ мг/л}$, $p \leq 0,01$. Для хворих на алергодерматози характерною була не настільки помітна різниця $[(29,2 \pm 4,6) \text{ мг/л}]$ після COVID-19, проти $(16,9 \pm 4,6) \text{ мг/л}$ без COVID-19 навантаження, але перевищення норми було достатньо значним.

При визначенні феритину в дослідницькій групі не відмічалось суттєвих відхилень від норми, усі отримані дані знаходяться в референтних діапазонах, вихід за межі норми не спостерігалось. Разом з цим, нашу увагу привернула тенденція до зниження рівнів концентрації феритину у групі хворих на псоріаз у постковідному періоді $[(20,1 \pm 7,3) \text{ нг/мл}]$ проти $(32,4 \pm 9,1) \text{ нг/мл}$ без COVID-19 навантаження. Зроблено висновок, що визначення даного показника у постковідному періоді не грає великої ролі, оскільки він наближений до нижньої межі норми.

Дослідження рівнів прокальцитоніну та тропоніну в усіх досліджених групах виявилися також наближеними до нормальних значень.

В результаті встановлено, що найбільш інформативним маркерами наявності запального процесу у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19 є відповідні значення концентрації СРБ, що можуть вказувати на системну запальну відповідь.

Відомо, що патогенез COVID-19 асоційований з розвитком так званого «цитокінового шторму», при якому наявна дисрегуляція синтезу прозапальних, імунорегуляторних, протизапальних цитокінів і хемокінів, а також маркерів запалення, включно з С-реактивним білком та феритином [38]. Проаналізовано профілі цитокінів ІЛ-17, ІЛ-10, ІЛ-8, ІЛ-6, ІЛ-4 та ІЛ-1 β у пацієнтів з загостренням псоріазу та у хворих на псоріаз, що перенесли COVID-19, до лікування. Вивчення вмісту цитокінів в крові проводилось у групі з 46 хворих на псоріаз, та у групі з 15 пацієнтів з загостренням псоріазу у постковідному періоді.

У хворих на псоріаз в обох групах виявлено значне підвищення рівня усіх досліджуваних цитокінів відносно групи умовно здорових донорів, що свідчить

про системний запальний процес. Різниця в лабораторних показниках між групами пацієнтів показала значно більш високі рівні інтерлейкінів у хворих, що перенесли COVID-19 порівняно із групою неінфікованих пацієнтів:

- IL-1 β Me = 100,6 пг/мл., проти Me = 43,25 пг/мл., ($p = 0,0002$);
- IL-6 Me = 46,9 пг/мл., проти Me = 12,7 пг/мл., ($p < 0.00001$);
- IL-8 (Me = 22,5 пг/мл., проти Me = 10,9 пг/мл., ($p < 0.00001$)).

Наявні рівні вмісту IL-6 та IL-8 значно перевищують показники не тільки практично здорових осіб, але й показники у пацієнтів з псоріазом без коронавірусу. Так, вміст IL-6 перевищував показники неінфікованих хворих у 3,7 рази, а контрольну групу – в 17 разів. Такі ж тенденції простежувалися і при визначенні рівнів IL-8, вміст якого перевищував в 2,1 рази та 8,3 рази відповідно. Враховуючи теоретичні передумови та отримані результати, найбільш можливим поясненням значно підвищеного вмісту IL-6 та IL-8 в крові пацієнтів з псоріазом, що перенесли COVID-19, є визнання значної ролі цих цитокінів як факторів, які забезпечують пролонгування імунозапальних реакцій.

При проведенні мікробіологічного дослідження в якому взяло участь 26 осіб з хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19 у минулому, а саме: 9 хворих на псоріаз; 10 пацієнтів з акантолітичним пемфігусом та 7 пацієнтів з алергодерматозами було відзначено значні зміни в мікробіоценозі порівняно з контрольною групою (20 осіб), що характеризуються збагаченням умовно-патогенних мікроорганізмів. Пацієнти із хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19 інфекцію та мали приєднання вторинної інфекції після неї, вперше відмічали появу інтенсивної гіперемії, нестерпного свербіжу, збільшення часу одужання, загострення стану хронічного дерматозу.

Спостерігався прямий зв'язок між носійством стафілокока в носовій порожнині та розповсюдження його на шкірних покриттях, де він зустрічається в 3-5 разів частіше, що дає змогу зробити висновки перш за все завдяки наявності суперантигенів, мікрофлора може чинити алергезуючу дію на організм, особливо шкіру людини та, іноді, навіть призводити до прогресування дерматозу або навіть дебюту.

Розроблені лікувально-профілактичні підходи для хворих на хронічні дерматози після перенесеної коронавірусної інфекції та для хворих з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19.

Відомо, що COVID-19 викликає системне порушення мікроциркуляції в судинному руслі різних органів та систем, паралельно із змінами в системі згортання крові. Зафіксовано, що серед проявів шкірних уражень внаслідок саме COVID-19 більшу частину займають ангіїти (34,3 %), друге місце займають трофічні ураження (25,7 %) в патогенезі яких лежить ураження дермо-гіподермальних кровоносних судин з наявністю ендотеліальних порушень судинних стінок.

З метою стабілізації наявної судинної патології, нормалізації мікроциркуляції призначали препарат Тивортин (аргініну гідрохлорид), оскільки він є каталізатором синтезу оксиду азоту в ендотеліоцитах, підвищує рівень цГМФ в ендотелію судин, знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігає утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1. Препарат чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію.

Тивортин призначали внутрішньовенно краплинно по 100 мл 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим призначення *per os* по 10 мл 2 рази на день протягом двох тижнів.

Другим препаратом вибору є ксарелто, який запобігає розвитку коагулопатій, є високоселективним прямим інгібітором фактору Ха та має високу біодоступність при пероральному застосуванні. Призначався по 10 мг на добу під контролем лабораторних показників крові. Ривароксабан - діюча речовина препарату Ксарелто, безпосередньо не пригнічує активність тромбіну та не впливає на тромбоцити. Блокування активності фактору Ха перериває внутрішній і зовнішній шляхи коагуляційного каскаду і, як наслідок, пригнічується формування тромбіну та утворення тромбу.

Для покращення трофіки та мікроциркуляції призначався препарат Карбарутін, що є комбінацією троксерутину та карбазохрому. Зменшує ламкість капілярів та підвищує проникність судин. Карбарутін призначався по 3.0 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів з подальшим використанням кверцетину по 40 мг 3 рази на день протягом двох тижнів. Кверцетин має капіляростабілізуючі властивості та уповільнює агрегацію тромбоцитів.

Розроблено лікувально-профілактичні підходи до хворих на псоріаз та акантолітичний пемфігус після перенесеної коронавірусної інфекції. Пацієнти із хронічними дерматозами, та їх загостренням внаслідок перенесеної SARS-CoV-2 інфекції потребують пильної уваги лікарів-спеціалістів, має істотне значення персоніфікований підхід з урахуванням коморбідності, імунного статусу, міжлікарських взаємодій.

Визначено, що вплив коронавірусної інфекції на псоріаз та акантолітичний пемфігус має суттєве значення у подальшому перебігу цих хронічних дерматозів.

Пацієнтам із хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19 також призначались препарати для нормалізації та стабілізації судинної стінки, ендотеліальних клітин. Тивортин призначали внутрішньовенно краплино по 100 мл 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим призначення per os по 10 мл 2 рази на день протягом двох тижнів. Для запобігання розвитку коагулопатій призначали ксарелто (ривароксабан) по 10 мг на добу. Карбарутин призначали по 3 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів з подальшим використанням кверцетину по 40 мг 3 рази на день протягом двох тижнів.

Для вивчення ефективності лікування хворі були розподілені на дві клініко-терапевтичні групи:

I дослідна група - хворі, котрі отримували комплексне лікування та препарати, що впливали на нормалізацію ендотеліальної дисфункції та систему згортання крові (36 хворих).

II група - пацієнти, що одержували лікування згідно протоколів (33 особа).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Контроль проведеного лікування проводили на підставі клінічних та лабораторних даних.

Клінічна ремісія у хворих дослідної групи (I) наставала на $(22,3 \pm 2,7)$ добу, тоді як у хворих групи порівняння, що одержували традиційну терапію, – на $(29,2 \pm 3,5)$ добу, тобто на 6,9 доби раніше ($p < 0,05$). Окрім цього, відмічається незначне зниження практично всіх досліджуваних показників плазмового гемостазу відносно періоду загострення захворювання. Рівень Д-димеру знижується в 2,7 рази відносно періоду загострення захворювання ($p < 0,05$), але зберігається підвищеним у 1,7 рази відносно групи умовно здорових ($p < 0,05$). При цьому вміст Д-димеру у I групі достовірно нижчий після лікування відносно цього показника у II групі $[(489,5 \pm 98,2) \text{ нг/мл та } (980,0 \pm 84,1) \text{ нг/мл, відповідно, } p < 0,05]$.

В II групі хворих після традиційної терапії у 80 % пацієнтів зберігався підвищений рівень фібриногену (в середньому в 1,97 рази), РФМК (в середньому в 1,07 рази), та АЧТЧ (в середньому по групі в 1,36 рази), а у 60 % пацієнтів – ПТІ (в середньому в 1,03 рази). Вміст Д-димеру перевищує нормальні значення в середньому по групі в 3,4 рази [до лікування – $(1286,4 \pm 354,3) \text{ нг/мл}$, після лікування – $(980,0 \pm 84,1) \text{ нг/мл}$], але не досягає контрольних значень ($p < 0,05$).

Запропонований лікувально-профілактичний підхід значно покращив показники системи згортання крові у хворих на псоріаз, які перенесли коронавірусну інфекцію та сприяв більш швидкому настанню ремісії у порівнянні із групою пацієнтів, що отримували традиційну терапію згідно з протоколами лікування МОЗ.

Хворі на акантолітичний пемфігус незалежно від прийому підтримуючої СГКС терапії відмічали загострення процесу після перенесеної COVID-19 хвороби. В результаті проведеного дослідження зроблено висновок про необхідність підвищення дози системних глюкокортикостероїдів для таких пацієнтів. Доцільним є підвищення дози СГКС хворим на акантолітичний пемфігус у постковідний період у середньому до 40–60 мг на добу за

преднізолоном. При відсутності прогресування процесу протягом 10 днів рекомендується поступово знижувати дозу до підтримуючої. Використання запропонованого лікувально-профілактичного підходу сприяло більш ранньому настанню клінічної ремісії: купірувалися суб'єктивні та об'єктивні ознаки захворювання майже на 7 діб раніше, ніж у пацієнтів, що лікувалися лише традиційними методами.

Таким чином, розроблені комплексні методи лікування та профілактики серед хворих, що перенесли COVID-19 інфекцію сприяють зменшенню ризику появи коагулопатій, нормалізації мікроциркуляції, покращенню якості життя та зменшенню тривалості лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено практичне обґрунтування та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у підвищенні ефективності діагностики та лікування хворих з ураженнями шкіри, що асоційовані з COVID-19 шляхом розробки комплексного лікувального та лікувально-профілактичного методу на підставі діагностики цих уражень, з урахуванням клінічних, клініко-біохімічних та імунологічних особливостей.

1 Оцінка клінічних проявів уражень шкіри, асоційованих з COVID-19 свідчить про різноманітність клінічних форм шкірних уражень, що відрізняються поліморфним характером клінічної симптоматики. Динамічні спостереження за пацієнтами, що мали дерматологічну симптоматику одночасно з іншими проявами COVID-19, дозволили впевнено вважати наявні шкірні ураження маніфестацією вірусної дії SARS-CoV-2.

Визначено, що в структурі діагностованих дерматозів домінуючими є різні форми ангіїтів шкіри – 34,3 % пацієнтів, трофічні порушення, пов'язані з акроішемією складають 25,7 %, дисеміновані папуло-везикульозні та папуло-сквамозні висипи - 22,9 % хворих. Питома вага інших уражень шкіри коливалась у діапазоні від 5,7 % до 11,4 %. Розроблена класифікація уражень шкіри, які асоційовані з гострою респіраторною хворобою COVID-19, яка з одного боку, розширює можливості своєчасної діагностики COVID-19, особливо при асимптомних і малосимптомних формах захворювання, а з іншого – націлює лікаря на необхідність запобігання низці ускладнень, пов'язаних як із лікуванням хворих, так і з наявністю супутніх захворювань, зокрема хронічних дерматозів.

2 Доведено негативний вплив коронавірусної хвороби на перебіг псоріазу, особливо у разі застосування СГКС для лікування COVID-19, та акантолітичного пемфігусу. Результати спостережень за пацієнтами з означеними захворюваннями, що перенесли COVID-19, підтверджують виникнення системних запальних реакцій, які приводять до обтяження перебігу хронічних тяжких дерматозів у постковідному періоді, зокрема загостренню, неухильному

прогресуванню, дисемінації морфологічних елементів зі збільшенням кількості осередків ураження.

3 При вивченні стану системи гемостазу відмічено, що у хворих на псоріаз спостерігалась підвищена активність коагуляційної ланки та посилення внутрішньосудинного згортання з підвищенням рівнів протромбінового індексу, фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, при цьому у хворих після COVID-19 реєструвалось прискорення активованого часткового протромбінового часу в 1,3 рази вище, ніж без COVID-19. У хворих на АП спостерігався дисбаланс в загортальній системі крові відносно групи контролю: збільшення вмісту фібриногену і значне подовження показників XII-а залежного фактору, що свідчить про гальмування процесів фібринолізу.

4 При визначенні прогностично - оціночних маркерів у сироватках крові хворих з хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19, було з'ясовано, що найбільш інформативними з досліджених маркерів були СРБ та Д-димер, визначення яких повинно використовуватись у постковідному періоді для оцінки перебігу захворювання та необхідності проведення лікування.

Дослідження цитокінового профілю при загостренні вульгарного псоріазу показало, що рівні IL-1 β , IL-6 та IL-8 в групі пацієнтів, перехворілих на COVID-19, перевищують показники у неінфікованих хворих більше, ніж в 2 рази, що засвідчує роль цих цитокінів як факторів, які забезпечують пролонгування імунозапальних реакцій. Водночас встановлено, що рівні експресії протизапальних цитокінів IL-4 та IL-10 майже не відрізнялись між пацієнтами дослідних груп, що вказує на недостатню регулюючу властивість імунної системи у хворих, інфікованих SARS-CoV-2.

5 Відмічено значні зміни в мікробіоценозі порівняно з контрольною групою, що характеризуються збагаченням спектру умовно-патогенних мікроорганізмів. Визначено прямий зв'язок між носійством стафілокока в носовій порожнині і розповсюдженням його на шкірних покриттях, де він зустрічається в 3-5 разів частіше та може чинити алергезуючу дію на організм,

особливо шкіру, людини та призводити до загострення перебігу хронічного дерматозу або його дебюту.

6 Для лікування уражень шкіри, що викликані безпосередньо коронавірусною хворобою, розроблено комплексний лікувальний метод, який включає поряд з протизапальними, антигістамінними, гіпосенсибілізуючими, дезінтоксикаційними засобами препарати, що впливають на ендотеліальну дисфункцію та згортальну систему крові, а саме тивортин. Для запобігання розвитку коагулопатій призначається ксарелто (ривароксабан), що є високоселективним прямим інгібітором фактору Ха; для лікування судинних захворювань та геморагічних синдромів при підвищенні слабкості стінок капілярів призначається карбарутин. Зазначений метод лікування підвищує ефективність терапії та сприяє більш ранньому настанню (майже на 7 діб) клінічної ремісії.

7 Розроблено лікувально-профілактичний метод запобігання загострень у хворих на акантолітичний пемфігус, що перенесли COVID-19, який полягає у своєчасному призначенню СГКС в адекватних дозах (40-60 мг на добу за преднізолоном) навіть, якщо хворий одержує відповідну підтримуючу терапію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для оптимізації комплексного обстеження хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19, запропоновано прогностично-оціночні маркери обтяження стану, серед яких найбільш інформативним є СРБ та Д-димер, визначення яких повинно використовуватись у постковідному періоді для оцінки перебігу захворювання.

З метою підвищення ефективності лікування пропонуються методи лікування уражень шкіри безпосередньо коронавірусною хворобою, а також для хворих на хронічні дерматози (псоріаз, акантолітичний пемфігус), які перенесли COVID-19, що впливають на ендотеліальну дисфункцію та мають протизапальну дію. Зазначений метод лікування підвищує ефективність терапії та сприяє більш ранньому настанню клінічної ремісії.

Доцільно використовувати лікувально-профілактичний метод запобігання загострень у хворих на акантолітичний пемфігус, що перенесли COVID-19, який полягає у підвищенні дози у середньому до 40–60 мг на добу за преднізолоном. Метод запобігає загостренню захворювання у постковідному періоді.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. World Health Organization. Press conferences on COVID-19 and other global health issues; 2023. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Малий ВП, Асоян ІМ, Сай ІВ, Андрусович ІВ. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020;(3):73–83.
3. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *J Affect Disord*. 2020;277:55–64.
4. Cazzato G, Cascardi E, Colagrande A, et al. SARS-CoV-2 and Skin: New Insights and Perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(9):1212.
5. Danarti R, Limantara NV, Rini DLU, et al. Cutaneous Manifestation in COVID-19: A Lesson Over 2 Years Into the Pandemic. *Clin Med Res*. 2023;21(1):36–45.
6. Gisondi P, Piaserico S, Conti A, et al. Dermatologists and SARS-CoV-2: the impact of the pandemic on daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):1196–1201.
7. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–544.
8. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395:565–574.
9. Fabricant J. The Early History of Infectious Bronchitis. *Avian Dis*. 2008;42(4):648–650.
10. McIntosh K, Peiris J. Coronaviruses. In: Richman D, Whitley R, Hayden F, editors. *Clinical Virology*. 3rd ed. Washington, DC, USA: ASM Press; 2009. p. 1155–1171.

11. Zhang Z, Sheng C, Ma Z, et al. The outbreak pattern of the SARS cases in Asia. *Chin Sci Bull.* 2004;49(17):1819–1823.
12. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–1207.
13. Yang Y, Yang MH, Shen CG, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *The Innovation.* 2020;DOI:10.1016/j.xinn.2020.100061.
14. Bhopal RS. To achieve "zero covid" we need to include the controlled, careful acquisition of population (herd) immunity. *BMJ.* 2022. Published online.
15. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020;395:1054–1062.
16. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733.
17. Zou X, Chen K, Zou J, et al. 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;1–8.
18. Qi F, Qian S, Zhang S, et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):135–140.
19. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;Published online.
20. Zhang H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590.
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.
22. Brian DA, Baric RS. Coronavirus genome structure and replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;287:1–30.

23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):771–773.
24. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV-2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1801–1803.
25. Davies J, Randeve HS, Chatha K, et al. Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol Med Rep.* 2020;22(5):4221–4226.
26. Ziegler CG, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020;181(5):1016–1035.
27. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506.
28. Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
29. Zhai P, Ding Y, Wu X, et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955.
30. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;20:30029–30038.
31. Li Z, Huang Y, Guo X. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020;395:1417–1418.
32. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system – a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):870–874.

33. Song J, Ruan Q. Mechanism of ligustrazini against thrombosis. *Chin Med J (Engl)*. 2000;113(2):136.
34. Копча ВС. Особливості імунозалежних проявів при COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2021;(2):4–16.
35. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):812–821.
36. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–346.
37. Ware LB. Physiological and biological heterogeneity in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1163–1165.
38. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a ‘Cytokine Storm’ relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020;180:1152–1154.
39. Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci Adv*. 2020;6(50):3024–3028.
40. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*. 2020;DOI:10.1101/2020.02.10.20021832.
41. Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
42. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:337–342.
43. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10:102–108.

44. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102537. DOI: <https://DOI.org/10.1016/j.autrev.2020.102537..>
45. Tang N. Response to 'Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19'. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2065–2066.
46. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10. DOI: <https://DOI.org/10.3389/fimmu.2019.00119..>
47. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatol Oxf Engl.* 2019;58:5–17.
48. Matthew ZT, Chek MP, Laurent R, et al. The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;7(4):180–183.
49. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7:998–1002.
50. Yan L, Zhang HT, Goncalves J, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell.* 2020;2:283–288.
51. Henter JJ, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124–231.
52. Волянський АЮ, Давидова ТВ, Кучма МВ, et al. Особливості формування антитільної відповіді після COVID-19 у людей з алергіями. Матеріали третього національного форуму імунологів. Харків; 2021. С. 20–21.
53. Клімова ОМ, Калашникова ЮВ, Дроздова ЛА, et al. Тривалі імунозапальні реакції у хворих із COVID-19-асоційованою хірургічною патологією в постковідному періоді. Харківська хірургічна школа. 2021;(3):27–31.

54. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355(10):1018–1028.
55. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
56. Кордон ТІ, Клімова ОМ, Біченко КО, et al. Особливості проліферативної активності клітин селезінки *in vivo* та культури лімфоцитів *in vitro* у тварин, імунізованих сироваткою хворих з COVID-19. Матеріали третього національного форуму імунологів. Харків; 2021. С. 38–40.
57. Хміль НВ, Колесніков ВГ, Галагура ДО. Молекулярний докінг кортикостероїдів з головною протеазою SARS-CoV-2-Mpro. *Дерматологія та венерологія.* 2023;(3):42–43.
58. Charité Virology. Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019. 2020 [cited 2025 Apr 24]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c_2 (accessed 28 Jan 2020).
59. Guangzhou Wondfo Biotech's New Coronavirus Test Products Receive CE Mark; 2020 [cited 2025 Apr 24]. Available from: <http://www.szse.cn/disclosure/listed/bulletinDetail/index.html?445b33ef-b062-46f0-9a1a0801d94c1dc9>.
60. Singer AJ, Williams J, Taylor M, et al. Comprehensive bedside point of care testing in critical ED patients: a before and after study. *Am J Emerg Med.* 2015;33(6):776–780.
61. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2020. Available from: <https://covid-19.alibabacloud.com>.
62. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases - Interim Guidance. 2020.
63. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance, 2 March 2020.

64. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
65. Вітковська МО. COVID-19: характеристика, терапія та актуальні питання. *Дерматологія та венерологія.* 2023;(1):7–10.
66. Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04321993.
67. Efficacy and Safety of Emapalumab and Anakinra in Reducing Hyperinflammation and Respiratory Distress in Patients With COVID-19 Infection. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04324021.
68. A clinical study for the efficacy and safety of Adalimumab Injection in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical trial registry*: ChiCTR2000030089. *ChiCTR*; 2020.
69. Zhang B, Liu S, Tan T, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest.* 2020;pii:S0012-3692(20)30571-7. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.039.
70. Jiang S, Hillyer C, Du L, et al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Sci Soc.* 2020;DOI: 10.1016/j.it.2020.03.007.
71. Toonkel RL, Hare JM, Matthay MA, et al. Mesenchymal stem cells and idiopathic pulmonary fibrosis: potential for clinical testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(2):133–140. DOI: 10.1164/rccm.201207-1204PP.
72. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.
73. Imen Y, Mechergui N, Litaïem N, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19 among healthcare workers: A Case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2022;10(3):DOI: 10.1002/ccr3.5571.
74. Su CJ, Lee CH. Viral Exanthem in Covid-19, a Clinical Enigma with Biological Significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;(34):251–252.

75. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution Review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;(34):250–251.
76. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):627–639.
77. Russell B, Moss C, George G, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19 – a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalsecience*. 2020; DOI: 10.3332/ecancer.2020.
78. Zhai P, Ding Y, Wu X, et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5). DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955.
79. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019; 394:882–894.
80. National Center for Biotechnology Information. Guide to the processes of technology appraisal - NCBI bookshelf; [cited from 2 may. 2025]. Available on <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395864/>.
81. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics (EUCAST). 2022;v.12.0.
82. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Recommendations by the IDSA and ASM. *Clin Infect Dis*. 2018. PMID:30169655.
83. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, et al. Посібник з біостатистики. К.: Вістка; 2018. 208 с.
84. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Намлі ІЄ, Вітковська МО. Шкірні прояви нової коронавірусної інфекції COVID-19, спричиненої SARS-CoV-2. *Дерматологія та венерологія*. 2020;(4):29–31.
85. Mazzotta F, Troccoli T. Astute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol*. 2020;30(2):71–74.
86. Вітковська МО. Особливості використання бар'єрних засобів профілактики в період пандемії SARS-CoV-2-інфекції. *Дерматологія та венерологія*. 2021;(4):29–33.

87. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):212–213.
88. Jindal R, Chauhan PJ. Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 in 458 confirmed cases: A systematic review. *Fam Med Prim Care*. 2020;9(9):4563–4569.
89. Вітковська М.О. Клінічні особливості уражень шкіри, асоційованих з COVID19. *Дерматологія та венерологія*. 2024;(4):19-22.
90. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Вітковська МО. Клінічні випадки фотосенсибілізації, асоційованої із SARS-CoV-2-інфекцією і її лікуванням. *Дерматологія та венерологія*. 2021;(2):12–14.
91. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Вітковська МО. До питання класифікації уражень шкіри, асоційованих із гострою респіраторною хворобою COVID-19. *Дерматологія та венерологія*. 2021;(1):13–17.
92. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–574.
93. Біловол АМ, Колганова НЛ, Берегова АА, Шевчук ОМ. Вміст нейроактивних амінокислот у крові хворих на псоріаз. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012;2(2):46–8.
94. Літвінов ВА, Федотов ВП. Стан регулюючих систем організму хворих на акантолітичну пухирчатку за даними біохімічних досліджень. *Український журнал медицини*. 2018;3(4):94–98.
95. Бенца ТМ. Ураження печінки при COVID-19. *Ліки України*. 2021;(10):17–20.
96. Chiu HY, Huang HL, Li CH, et al. Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):146–154.
97. Chi CC, Wang J, Chen YF, et al. Risk of incident chronic kidney disease and endstage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci*. 2015;78(3):232–238.

98. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417–1418.
99. Oliinyk IO, Abdalla ESE, Kondakova HK, et al. Indicators of the blood clotting system in patients with acantholytic pemphigus. *Дерматологія та венерологія*. 2021;(3):8–11.
100. Castaman G, Giacomelli SH, Biasoli C, et al. Risk of bleeding and thrombosis in inherited qualitative fibrinogen disorders. *Eur J Haematol*. 2019;103(4):379–384.
101. Turner F, Claire E. Can group A streptococcus infections be influenced by viruses in the respiratory tract? *Lancet Infect Dis*. 2023;23(2):142–144.
102. Ladizinski B, Lee KC, Wilmer E, et al. A review of the clinical variants and the management of psoriasis. *Adv Skin Wound Care*. 2013;26(6):271–284.
103. Kutasevych Y, Kondakova H, Dzhoraieva S, Sokol O, Shevchenko Z. Cytokine profiles of patients with psoriasis vulgaris who experienced acute respiratory infection with COVID-19. *Open Access Maced J Med Sci*. 2024;12(1):98-101.
104. Означення маркерів обтяженого перебігу псоріазу (ОЗМОПП) у постковідному періоді (ПКП) / Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко, З.М. Шевченко, О.В. Щегольєва, М.О. Вітковська. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2023. Вип. 55. С.21.
105. Кутасевич Я.Ф., Кондакова Г.К., Джораєва С.К., Гончаренко В.В., Вітковська М.О., Іванцова О.К., Усік І.В. Визначення лабораторних маркерів обтяження псоріазу у постковідному періоді. П'ятий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини «Гостра респіраторна хвороба COVID-19, спричинена SARS-CoV-2 та її наслідки»: Матеріали науково-практичної конференції. м. Харків. 2023 С.58-59.
106. Кутасевич Я.Ф., Джораєва С.К., Гончаренко В.В., Вітковська М.О., Шевченко З.М., Щегольєва О.В. Означення окремих оціночних маркерів у сироватках крові хворих на псоріаз у постковідному періоді. Інфекції шкіри, хронічні дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом, в період

особливої епідеміологічної ситуації, пов'язаної з COVID-19: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків. Дерматологія венерологія. 2022 № 3. С.22.

107. Джораєва СК, Гончаренко ВВ, Щоголева ОВ, et al. Склад та функції мікробіоценозів різних біотопів макроорганізму. Дерматологія і венерологія. 2015;(2):5–20.

108. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the IDSA and ASM. Clin Infect Dis Adv. 2013;104p.

109. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. Virus Res. 2020;285:198018.

110. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. Hum Microbiome J. 2020;17:100073. DOI: 10.1016/j.humic.2020.100073.

111. Вітковська М.О., Джораєва С.К. Мікробіоценоз шкіри у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19. Дерматологія та венерологія. 2024;(3):13–18.

112. Buda A, Miedzobrodzki J. The Role of Staphylococcus aureus in Secondary Infections in Patients with Atopic Dermatitis (AD). Pol J Microbiol. 2016;65(3):253–259.

113. Mehrmal S, Uppal P, Giese RL, et al. Identifying the prevalence and disability-adjusted life years of the most common dermatoses worldwide. J Am Acad Dermatol. 2020;82(1):258–259.

114. Chon JW, Lee UJ, Bensen R, et al. Virulence characteristics of mecA-positive multidrug-resistant clinical coagulase-negative staphylococci. Microorganisms. 2020;8(5):659.

115. Olsen K, Sangvik M, Simonsen GS, et al. Prevalence and population structure of Staphylococcus aureus nasal carriage in healthcare workers in a general population. Epidemiol Infect. 2013;141(1):143–152.

116. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system – a call for epidemiologic investigations. Clin Infect Dis. 2020;71(15):870–874.

117. Xconomy National. Celularity to test natural killer cell therapy for cancer against COVID. Xconomy Natl website; 2020 [cited 2025 Apr 24]. <https://celularity.com/celularity-to-test-natural-killer-cell-therapy-for-cancer-against-covid/>.

118. COVID-19 resources. Available from: <https://covid19.gov.ua/>.

119. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Джораєва СК, Кондакова ГК, Вітковська МО, Єрещенко ОО. Лікувально-профілактичні підходи до хворих на псоріаз після перенесеної коронавірусної інфекції. Дерматологія та венерологія. 2023;(4):12–16.

120. Вітковська М.О. Особливості перебігу псоріазу у хворих, що перенесли Covid-19. Здобутки та проблеми дерматовенерологічної науки в військовий час: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків, 23-24 листопада 2023 р. Дерматологія венерологія. 2023. № 3 (101) С.29-30.

121. Профілактика загострень і лікування псоріазу у хворих, щоперенесли коронавірусну інфекцію (КІ) / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Маштакова І.О., Джораєва С.К., Кондакова Г.К., Вітковська М.О., Єрещенко О.О. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2024. Вип. 57. С.28.

122. Профілактика загострень захворювання у хворих на пемфігус у зв'язку з перенесеною коронавірусною інфекцією / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Маштакова І.О., Джораєва С.К., Кондакова Г.К., Вітковська М.О., Єрещенко О.О. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2024. Вип. 57. С.28.

123. Fedorenko O, Kolyadenko K, Sergii R, The Impact of Psychosocial Stress on Self-Assessment of Quality of Life in the Context of the Covid-19 Pandemic and Various Quarantine Restrictions. Int J Recent Innov Med Clin Res 2022;4(3):60-67

124. Дашук А. М., Почерніна В. В., Мішина М. М. та ін. Оцінка рівня цитокінового балансу у хворих на псоріаз в прогресуючій стадії залежно від клінічної форми перебігу захворювання. Актуальні питання мікробіології у медичній освіті і науці: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова, м. Харків, 2022. – С. 60–63.

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Ю. В. Сметанін

«__» _____ 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Профілактика загострень і лікування псоріазу у хворих, що перенесли коронавірусну інфекцію»
2. **Установа-розробник:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська 7/9 м. Харків, 61057).
3. **Джерело інформації:** Інформаційний бюлетень Додаток до "Журналу Національної академії медичних наук України" Випуск 57. 2024р. С. 28.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут дерматології та, венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057).
5. **Термін впровадження:** 26.08.2024 року.
6. **Загальна кількість спостережень** _____ 26 _____
7. **Результати використання методу за період з 26.08.2023 до 03.12.2024**
 позитивні (кількість спостережень) _____ 24 _____
 невизначені (кількість спостережень) _____ 2 _____
 негативні (кількість спостережень) _____ 0 _____
9. **Ефективність впровадження:** 95,7%
10. **Зауваження, пропозиції:** Впровадити в практичну охорону здоров'я.

"03" грудня 2024р.

(підпис відпов. за впровадж.)

В.П.Матюшенко

(П.І.Б. відпов. за впровадж.)



Результатів науково-дослідної роботи на тему:

**«Обґрунтування алгоритму надання медичної допомоги хворим з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19»
(№ держреєстрації 0121U112084)**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Профілактика загострень і лікування псоріазу у хворих, що перенесли коронавірусну інфекцію»
2. **Установа-розробник:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська 7/9 м. Харків, 61057).
3. **Джерела інформації:** Лікувально-профілактичні підходи до хворих на псоріаз після перенесеної коронавірусної інфекції / Кутасевич Я. Ф., Олійник І.О., Маштакова І.О., Джораєва С.К., Кондакова Г.К., Вітковська М.О., Єрещенко О.О. Дерматологія та венерологія. 2023. №4.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, кафедра Інфекційних хвороб та клінічної імунології пл. Свободи, 4, м. Харків, 61022).
5. **Термін впровадження:** з серпня 2023 року.
6. **Форма впровадження:** медико-біологічне нововведення.
7. **Загальна кількість спостережень** _____ 29 _____
8. **Результати використання методу за період з 07.08.2023 до 01.02.2024**
 позитивні (кількість спостережень) _____ 27 _____
 невизначені (кількість спостережень) _____ 2 _____
 негативні (кількість спостережень) _____ 0 _____
9. **Ефективність впровадження:** 93,1%
10. **Зауваження, пропозиції:** Впровадити в навчально-методичну роботу кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Завідувач кафедри
інфекційних хвороб
та клінічної імунології

Декан медичного факультету

Ольга ВОЛОБУЄВА

Тетяна ЛЯДОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар ДУ «ІДВ НАМНУ»
Ю. В. Сметанін

« 25 » 10 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів науково-дослідної роботи на тему:

**«Обґрунтування алгоритму надання медичної допомоги хворим з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19»
(№ держреєстрації 0121U112084)**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Означення маркерів обтяженого перебігу псоріазу (ОЗМОПП) у постковідному періоді (ПКП)
2. **Установа-розробник:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська 7/9 м. Харків, 61057).
3. **Джерела інформації:**
Нововведення КПКВ-6561040 Означення маркерів обтяженого перебігу псоріазу (ОЗМОПП) у постковідному періоді (ПКП) / Кутасевич Я. Ф., Кондакова Г.К., Джораєва С. К., Гончаренко В. В., Шевченко З.М., Щоголева О.В., Вітковська М.О. // Інформ. бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». – 2023. – Вип. 55. – С. 21
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057).
5. **Термін впровадження:** із листопада 2023 року.
6. **Форма впровадження:** медико-біологічне нововведення.
7. **Загальна кількість спостережень** _____ 45 _____
8. **Результати використання методу за період з** 9.02 **до** 25.09.23
 позитивні (кількість спостережень) _____ 41 _____
 невизначені (кількість спостережень) _____ 4 _____
 негативні (кількість спостережень) _____ немає _____
9. **Ефективність впровадження:** Спосіб забезпечує підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу псоріазу у постковідному періоді, з визначенням відповідного об'єму терапевтичних заходів, що скорочує термін та підвищує ефективність лікування.

Застосування нововведення сприятиме підвищенню ефективності діагностики і лікування псоріазу у постковідному періоді.

10. Зауваження, пропозиції _____ немає _____

Головний науковий співробітник
та паразитарних захворювань шкіри
ДУ «Інститут дерматології та
венерології НАМН України»,
д-р мед. наук, ст.н.с.



І.О.Олійник

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

 Професор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. Валерій М'ЯСОЄДОВ
 « 6 » 12 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)
«Означення маркерів обтяженого перебігу псоріазу (ОЗМОПП) у постковідному періоді (ПКП)»
2. Ким і коли запропоновано
Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська 7/9 м. Харків, 61057 ; з 2.10.2023 р.
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо)
Нововведення КПКВ-6561040 Означення маркерів обтяженого перебігу псоріазу (ОЗМОПП) у постковідному періоді (ПКП) / Кутасевич Я. Ф., Кондакова Г.К., Джораєва С. К., Гончаренко В. В., Шевченко З.М., Щоголева О.В., Вітківська М.О. // Інформ. бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». – 2023. – Вип. 55. – С. 21
4. Де і коли впроваджено
Кафедра дерматовенерології та хірургічної дерматології ННІПО ХНМУ з 1.11.2023 р.
5. Результати застосування методу за період з 2.11 по 4.12.2023 рр.
 Позитивні – 42 (кількість спостережень), негативні – немає, невизначені - 3
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3)
Спосіб забезпечує підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу псоріазу у постковідному періоді, з визначенням відповідного об'єму терапевтичних заходів, що скорочує термін та підвищує ефективність лікування. Застосування нововведення сприятиме підвищенню ефективності діагностики і лікування псоріазу у постковідному періоді.
7. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний(і) за впровадження

В.о. зав. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології ННІПО ХНМУ
 д.мед.н., професор _____

Г.М.Бондаренко

5.12.2023

(дата)

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «МКШВД № 5» ХМР
І.М.Штиров

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів науково-дослідної роботи на тему:

**«Обґрунтування алгоритму надання медичної допомоги хворим з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19»
(№ держреєстрації 0121U112084)**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Означення маркерів обтяженого перебігу псоріазу (ОЗМОПП) у постковідному періоді (ПКП)

2. **Установа-розробник:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська 7/9 м. Харків, 61057).

3. **Джерела інформації:**

Нововведення КПКВ-6561040 Означення маркерів обтяженого перебігу псоріазу (ОЗМОПП) у постковідному періоді (ПКП) / Кутасевич Я. Ф., Кондакова Г.К., Джораєва С. К., Гончаренко В. В., Шевченко З.М., Щоголева О.В., Вітковська М.О. // Інформ. бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». – 2023. – Вип. 55. – С. 21

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Клініко-діагностична лабораторія КНП «МКШВД № 5» ХМР

5. **Термін впровадження:** із листопада 2023 року.

6. **Форма впровадження:** медико-біологічне нововведення.

7. **Загальна кількість спостережень** _____ 54 _____

8. **Результати використання методу за період з** _____ **до** _____

позитивні (кількість спостережень) _____ 51 _____

невизначені (кількість спостережень) _____ 3 _____

негативні (кількість спостережень) _____ немає _____

9. **Ефективність впровадження:** Спосіб забезпечує підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу псоріазу у постковідному періоді, з визначенням відповідного об'єму терапевтичних заходів, що скорочує термін та підвищує ефективність лікування. Застосування нововведення сприятиме підвищенню ефективності діагностики і лікування псоріазу у постковідному періоді.

10. **Зауваження, пропозиції** _____ немає _____

Відповідальний за впровадження

Зав. КДЛ КНП «МКШВД № 5» ХМР

«28» 10 2023 р.

С.П.Лісняк

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН України»
Сметанін Ю.В.



“28” 11 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження Профілактика загострень захворювання у хворих на пемфігус у зв'язку з перенесеною коронавірусною інфекцією.
2. Ким пропонується ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».
3. Джерело інформації: Звіт з НДР Обґрунтування алгоритму надання медичної допомоги хворим з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19 / ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». № держреєстрації 0121U112084. 89 с.
4. Де та коли впроваджено відділення дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

07.08.23

(дата початку впровадження)

Загальна кількість спостережень 7

5. Результати використання методу за період з 07.08.2023 до 24.11.2023

Позитивні (кількість спостережень) 6

Негативні (кількість спостережень) 0

Невизначені (кількість спостережень) 1

6. Ефективність впровадження 85,7 %

7. Зауваження, пропозиції Впровадити в практичну охорону здоров'я.

“24” листопада 2023 р.

(підпис відпов. за впровадж.)

В.П. Матюшенко
(П.І.Б. відпов. за впровадж.)



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Ю. В. Сметанін

«__» _____ 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Профілактика загострень захворювання у хворих на пемфігус у зв'язку з перенесеною коронавірусною інфекцією»

2. **Установа-розробник:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська 7/9 м. Харків, 61057).

3. **Джерело інформації:** Інформаційний бюлетень Додаток до "Журналу Національної академії медичних наук України" Випуск 57. 2024р. С. 28.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» (вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057).

5. **Термін впровадження:** 26.08.2024 року.

6. **Загальна кількість спостережень** _____ 6 _____

7. **Результати використання методу за період з 26.08.2023 до 03.12.2024**
 позитивні (кількість спостережень) _____ 5 _____

невизначені (кількість спостережень) _____ 1 _____

негативні (кількість спостережень) _____ 0 _____

9. **Ефективність впровадження:** 89,3%

10. **Зауваження, пропозиції:** Впровадити в практичну охорону здоров'я.

“03” грудня 2024р.

(підпис відпов. за впровадж.)

В.П.Матюшенко
 (П.І.Б. відпов. за впровадж.)

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Намли ІЕ, Вітковська МО. Шкірні прояви нової коронавірусної інфекції COVID-19, спричиненої SARS-CoV-2. Дерматологія та венерологія. 2020;(4):29–31. *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, написані основні розділи та оформлено статтю до друку).*

DOI:10.33743/2308-1066-2020-4-29-31.

2. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Вітковська МО. Клінічні випадки фотосенсибілізації, асоційованої із SARS-CoV-2-інфекцією і її лікуванням. Дерматологія та венерологія. 2021;(2):12–14. *(Дисертантом особисто проведено збір клінічних даних, систематизовано отримані результати та оформлено статтю до друку).*

DOI:10.33743/2308-1066-2021-2-12-14.3.

3. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Вітковська МО. До питання класифікації уражень шкіри, асоційованих із гострою респіраторною хворобою COVID-19. Дерматологія та венерологія. 2021;(1):13–17. *(Дисертантом особисто проведено збір літературних та клінічних даних, підготовлено статтю до друку).*

DOI:10.33743/2308-1066-2021-1-13-17.

4. Вітковська МО. Особливості використання бар'єрних засобів профілактики в період пандемії SARS-CoV-2-інфекції. Дерматологія та венерологія. 2021;(4):29–33.

DOI:10.33743/2308-1066-2021-4-29-33.

5. Кутасевич Я.Ф., Кондакова Г.К., Джораєва С.К., Гончаренко В.В., Шевченко З.М., Левицька О.В., Цимбал В.М., Вітковська М.О. Визначення

окремих прогностичних маркерів обтяження захворювання у хворих на псоріаз у постковідному періоді. Дерматологія та венерологія. 2022;(4):7-12. *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, написані основні розділи та оформлено статтю до друку).*

DOI: 10.33743/2308-1066-2022-4-7-12

6. Вітковська МО. COVID-19: характеристика, терапія та актуальні питання. Дерматологія та венерологія. 2023;(1):7–10.

DOI:10.33743/1066-2023-1-7-10.

7. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО, Джораєва СК, Кондакова ГК, Вітковська МО, Єрещенко ОО. Лікувально-профілактичні підходи до хворих на псоріаз після перенесеної коронавірусної інфекції. Дерматологія та венерологія. 2023;(4):12–16. *(Дисертантом особисто проведено аналіз клінічних даних, систематизовано результати та підготовлено статтю до друку).*

DOI: 10.33743/2308-1066-2023-4-12-16.

8. Вітковська МО, Джораєва СК. Мікробіоценоз шкіри у хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19. Дерматологія та венерологія. 2024;(3):13–18. *(Дисертантом особисто виконано забір клінічного матеріалу, проаналізовано отримані результати та подано статтю до друку).*

DOI:10.33743/2308-1066-2024-3-13-18.

9. Вітковська М.О. Клінічні особливості уражень шкіри, асоційованих з COVID19. Дерматологія та венерологія. 2024;(4):19-22.

DOI: 10.33743/2308-10667-2024-4-19-22

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Кутасевич Я.Ф., Джораєва С.К., Гончаренко В.В., Вітковська М.О., Шевченко З.М., Щеголева О.В. Означення окремих оціночних маркерів у сироватках крові хворих на псоріаз у постковідному періоді. Інфекції шкіри, хронічні дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом, в період особливої епідеміологічної ситуації, пов'язаної з COVID-19: Матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків. Дерматологія венерологія. 2022 № 3. С.22.

11. Вітківська М.О. Особливості перебігу псоріазу у хворих, що перенесли Covid-19. Здобутки та проблеми дерматовенерологічної науки в військовий час: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. м. Харків, 23-24 листопада 2023 р. Дерматологія венерологія. 2023. № 3 (101) С.29-30.

12. Кутасевич Я.Ф., Кондакова Г.К., Джораєва С.К., Гончаренко В.В., Вітківська М.О., Іванцова О.К., Усік. Визначення лабораторних маркерів обтяження псоріазу у постковідному періоді. П'ятий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини «Гостра респіраторна хвороба COVID-19, спричинена SARS-CoV-2 та її наслідки»: Матеріали науково-практичної конференції. м. Харків. 2023 С.58-59.

13. Джораєва С.К., Вітківська М.О. Цитокинові профілі хворих на вульгарний псоріаз, які перенесли гостру респіраторну інфекцію COVID-19. Здобутки сучасної дерматовенерології для науки та практики у воєнний час (до 100-річчя ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»): Матеріали науково-практичної он-лайн конференції з міжнародною участю. 7–8 листопада 2024 р. м.Харків. Дерматологія венерологія. 2024. № 3 С.35.

Праці, що додатково відображають результати дисертації:

14. Kutasevych Y, Kondakova H, Dzhoraieva S, Vitkovska M, Sokol O, Shevchenko Z. Cytokine profiles of patients with psoriasis vulgaris who experienced acute respiratory infection with COVID-19. Open Access Maced J Med Sci. 2024;12(1):98-101.

DOI: 10.3889/oamjms.2024.11808

15. Означення маркерів обтяженого перебігу псоріазу (ОЗМОПП) у постковідному періоді (ПКП) / Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко, З.М. Шевченко, О.В. Щегольєва, М.О. Вітківська. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2023. Вип. 55. С.21.

16. Профілактика загострень і лікування псоріазу у хворих, що перенесли коронавірусну інфекцію (КІ) / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Маштакова І.О., Джораєва С.К., Кондакова Г.К., Вітковська М.О., Єрещенко О.О. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2024. Вип. 57. С.28.

17. Профілактика загострень захворювання у хворих на пемфігус у зв'язку з перенесеною коронавірусною інфекцією / Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Маштакова І.О., Джораєва С.К., Кондакова Г.К., Вітковська М.О., Єрещенко О.О. Нововведення КПКВ – 6561040. Інформ.бюлетень: додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України». 2024. Вип. 57. С.28.