

Грибковые инфекции у пациентов на фоне прогрессирования COVID-19: патоморфологическая картина и клинические наблюдения

М.В.Мнихович¹ ✉, А.А.Солдатова², С.И.Усманов², И.А.Ширипенко², О.А.Сидорова², М.В.Лозина², С.В.Снегур³, Ю.Г.Павлова³, П.П.Бакланов³, В.М.Козеев³

¹ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Рязанской области: Рязань, ул. Интернациональная, 3А

Резюме

Инвазивные легочные микозы – частое осложнение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) тяжелого течения, характеризующееся стремительным распространением и высокой летальностью. Особенно важным становится изучение эпидемиологии и патоморфологии суперинфекции для понимания основного вектора в диагностике и лечении данного осложнения. **Целью** работы явилось рассмотрение аспектов эпидемиологии, патоморфологической картины и клинических проявлений инвазивных микозов легких на фоне течения COVID-19. Представлены клинические наблюдения за пациентами, у которых на фоне COVID-19 при получении соответствующей терапии развилась грибковая суперинфекция (кандидоз, аспергиллез). Рассмотрены и изучены результаты аутопсийного исследования с применением световой микроскопии и использованием рутинных методов окраски микропрепаратов. При оценке макроскопической картины поражения и данных гистологического исследования подробно описаны морфологические изменения в легких, характерные для сочетания грибковой (кандидоз, аспергиллез) и вирусной (COVID-19) инфекций. **Заключение.** Данные патологоанатомического исследования имеют важное значение как для фундаментальных дисциплин, так и для клинической практики, поскольку являются основой для поиска новых способов лечения пациентов с коморбидной патологией и разработки прогностического алгоритма.

Ключевые слова: COVID-19, грибковая суперинфекция, аспергиллез, кандидоз, патологическая анатомия.

Конфликт интересов: Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

© Мнихович М.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Мнихович М.В., Солдатова А.А., Усманов С.И., Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Лозина М.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Бакланов П.П., Козеев В.М. Грибковые инфекции у пациентов на фоне прогрессирования COVID-19: патоморфологическая картина и клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 703–712. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-703-712

Fungal infections in patients with progressing COVID-19: pathomorphology and description of clinical cases

Maxim V. Mnikhovich¹ ✉, Antonina A. Soldatova², Sergey I. Usmanov², Ivan A. Shiripenko², Olga A. Sidorova², Milena V. Lozina², Svetlana V. Snegur³, Yulia G. Pavlova³, Pavel P. Baklanov³, Vladislav M. Kozeev³

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

³ State Budgetary Institution of the Ryazan Region “Regional Clinical Hospital” of the Ministry of Health of the Ryazan Region: ul. Internatsional'naya 3A, Ryazan, 390039, Russia

Abstract

Invasive pulmonary mycoses are a common complication of severe COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) and are characterized by rapid spread and high mortality. It is especially important to study the epidemiology and pathomorphology of fungal superinfection in order to understand the main vector of the diagnosis and treatment of this complication. **The aim** of this paper is to consider aspects of the epidemiology, pathomorphologic picture, and clinical manifestations of invasive pulmonary mycoses associated with COVID-19. Clinical cases of fungal superinfections (candidiasis, aspergillosis) associated with COVID-19 in patients receiving appropriate therapy were presented. Results of autopsy examination and light microscopy with routine staining were analyzed. Macroscopic assessment of lesions and histological examination revealed morphological multi-organ changes typical of the combination of fungal (candidiasis, aspergillosis) and viral infection (COVID-19). **Conclusion.** The presented data of post-mortem examination are important for both science and clinical practice as they form the basis for finding new ways of treating patients with comorbid pathology and developing a prognostic algorithm.

Key words: COVID-19, fungal superinfection, aspergillosis, candidiasis, pathology.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was not sponsored.

© Mnikhovich M.V. et al., 2023

For citation: Mnikhovich M.V., Soldatova A.A., Usmanov S.I., Shiripenko I.A., Sidorova O.A., Lozina M.V., Snegur S.V., Pavlova Yu.G., Baklanov P.P., Kozeev V.M. Fungal infections in patients with progressing COVID-19: pathomorphology and description of clinical cases. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 703–712 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-703-712

Доля заболеваний, связанных с грибковой инвазией, за последние 2 десятилетия значительно увеличилась. Среди совокупности инфекционных болезней, вызываемых различными патогенами, летальность при заболевании микозами, по данным ряда исследований, колеблется в пределах 20–80 % зарегистрированных случаев [1, 2]. И хотя грибковые инфекции вносят существенный вклад в заболеваемость и смертность, их влияние на здоровье человека до определенного времени в полной мере не оценивалось. Одной из возможных причин является наличие у иммунной системы достаточно прочного и эффективно-го механизма противогрибковой защиты. Однако существенный рост инфекций, патогенетически связанных с развитием иммунодефицитных состояний, и возникновение новых, ранее не изученных штаммов возбудителей поставили под вопрос сопротивляемость человеческого иммунитета грибковым поражениям.

В 2020 г. стремительно распространилась новая коронавирусная инфекция (КВИ), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*). КВИ способствовала возникновению волны сопутствующих осложненных микозов, локализованных, в частности, в легких [3–5]. Одной из основных особенностей течения COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*) является большое число случаев тяжелого течения заболевания, при котором наблюдается повреждение легочного эпителия (20 % инфицированных). По мнению ряда ученых и клиницистов, предрасполагающими факторами риска развития легочных микозов стали получаемая такими больными усиленная глюкокортикостероидная (ГКС) терапия, повреждение легочного эпителия и общее угнетение иммунитета.

Грибковые инфекции при COVID-19

По данным мировой статистики, на начало апреля 2023 г. заболеваемость COVID-19 составила практически 760 млн зараженных с начала пандемии [6]. Отмечены также значительное число случаев тяжелого течения заболевания (20 % инфицированных) и высокая летальность (4,86 %), обусловленная доказанным риском развития полиорганной недостаточности. Однако по данным ретроспективного анализа клинических наблюдений выявлена тенденция к развитию сопутствующих COVID-19 инфекционных патологий, в числе которых > 23,3 % составляет грибковая инвазия [7].

При анализе сложного патогенеза COVID-19-ассоциированных легочных микозов требуется понима-

ние патологических процессов, происходящих на молекулярном уровне, посредством которых инфекция SARS-CoV-2 способствует развитию грибковых инфекций [8]. В момент заражения, в первую очередь, поражаются клетки-мишени SARS-CoV-2, имеющие на своей поверхности рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа. Одними из таких клеток-мишеней являются альвеолоциты 2-го типа, широко представленные в легочной ткани. Поражение данных мишеней приводит к диффузному альвеолярному повреждению, которое клинически характеризуется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [9]. Более того, доказано прямое повреждение дыхательного эпителия респираторными вирусами, которое последовательно является причиной нарушения мукоцилиарного клиренса на слизистой дыхательных путей, что в большей степени способствует развитию грибковой суперинфекции.

Специфическое действие SARS-CoV-2 также заключается в избыточной активации врожденного иммунного ответа как части защитных систем человеческого организма. При этом отмечается недостаточность включения замещающих и альтернативных путей защиты, в т. ч. приобретенного иммунитета, что при тяжелом течении заболевания выражается наличием запредельного нейтрофильного лейкоцитоза, сменяющегося нейтропенией и смещением цитокинового баланса в сторону провоспалительного ответа [10].

В настоящее время доказаны 2 молекулярных механизма развития грибковой суперинфекции на фоне COVID-19. Первый механизм связан с работой молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (*Damage-Associated Molecular Patterns – DAMPs*). Согласно полученным данным, при реакции иммунной системы на SARS-CoV-2 вследствие значительного поражения клеток-мишеней происходит высвобождение молекул, усиливающее иммунный и воспалительный ответ, что, в свою очередь, ведет к повреждению легких. При этом важно уточнить, что DAMPs также регулируют воспаление при грибковых патологиях. Немаловажным также является понимание процесса на уровне работы *Toll*-подобных рецепторов, заключающегося в инициации и усилении воспалительной реакции. При помощи данной гипотезы можно объяснить грибковый патогенез в условиях воспаления у пациентов с COVID-19 и нацеливание на DAMP как основной механизм в патогенезе микозов [8].

Основу второго механизма составляет понимание работы побочных эффектов путей распознавания, иг-

рающих не менее значимую роль в создании благоприятной для развития грибковой суперинфекции среды. Основная задача путей распознавания заключается в активации противовирусного иммунитета, который, как уже отмечалось ранее, способствует возникновению воспалительной среды, благоприятствующей вторичным инфекциям. Вероятно, что SARS-CoV-2 может вызывать в значительной степени перекрывающиеся сигнальные пути продукции воспалительных цитокинов [8, 11].

По результатам анализа ряда литературных источников выделены 2 наиболее часто встречающиеся грибковые патологии на фоне прогрессирования новой КВИ: COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез и инвазивный легочный кандидоз [8, 9, 11–13].

На основании сформированной рядом стран статистики, описывающей клинические случаи тяжелого течения COVID-19, выявлен важный факт сочетания заболевания с инвазивным аспергиллезом (19,6–33,3 % случаев) и летальности ($\leq 64,7$ %) у пациентов без традиционных факторов риска развития инвазивного аспергиллеза. По другим данным, инвазивный аспергиллез является потенциальным осложнением COVID-19, а его частота колеблется от 8 до 33 % [9, 14].

Быстрота развития COVID-19-ассоциированного легочного аспергиллеза в среднем составляет 6 дней, при этом диапазон развития симптоматики может колебаться от 3 до 28 дней с момента поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Темпы прогрессирования ассоциированного аспергиллеза на фоне поражения COVID-19 также определяются наличием типичных для любой инвазивной грибковой инфекции факторов риска, среди которых – тяжелое поражение легких по вышеупомянутым механизмам, применение ГКС у пациентов с ОРДС, массивная антибактериальная терапия с применением препаратов широкого спектра действия и наличие сопутствующих заболеваний, таких как структурные дефекты легких.

При поступлении клиническая картина у $1/3$ пациентов не отличается специфичностью и включает в себя лихорадку, кашель и одышку. Среди других симптомов отмечается мышечная и головная боль, спутанность сознания, боли в груди без четкой локализации, а также диарея. При дальнейшем обследовании у 50 % пациентов выявлялись значимые нарушения функции систем и органов, среди которых в 17 % случаев – ОРДС. Важной рекомендацией является то, что ассоциированный аспергиллез следует заподозрить у пациентов ОРИТ при наличии рефрактерной лихорадки ≥ 3 дней или нового эпизода лихорадки после нормализации температуры тела, при нарастании дыхательной недостаточности и появлении шума трения плевры [15].

По результатам клинического анализа крови у 38 % пациентов нейтрофилы были выше нормы, однако у некоторых больных (9 %) значения содержания нейтрофилов в крови оставались пониженными. Такая разница необходима для понимания

возможных вариантов течения аспергиллеза и выстраивания тактики лечения. Биохимический анализ крови у пациентов с осложненной аспергиллезом COVID-19-ассоциированной пневмонией характеризуется типичными признаками системной воспалительной реакции, что, несомненно, является важным показателем зарождающейся полиорганной недостаточности.

По данным компьютерной томографии (КТ) определяется характерная картина мелких очагов, связанных с сосудами и расположенных субплеврально, типичные для вирусного поражения признаки «матового стекла», симптом «ореола». На отдельных субплевральных зонах выявляются уплотненные участки легочной паренхимы. Поздними КТ-признаками аспергиллеза являются очаги деструкции, симптомы «ореола» и «полумесяца».

Представляет также интерес патоморфологический паттерн ассоциированного легочного аспергиллеза. Гистологически при исследовании материала, полученного из легких, выявляется септированный мицелий с характерным ветвлением под углом 45° . На фоне некроза легочной паренхимы, абсцессов и локальных инфарктов отмечается радиальное разрастание грибка от центрального фокуса. «Золотой стандарт» при диагностике инфекции представляют собой культуральный и микроскопический анализ тканей, показывающий инвазивный рост перегородок грибковых гиф, преимущественно стерильных образцов. Однако стоит отметить, что проведение данного исследования у пациентов ОРИТ, получающих специальное лечение, несет высокие риски развития осложнений [16].

Инвазивный кандидоз и, в частности, возможное развитие в дальнейшем кандидемии являются наиболее грозными осложнениями для пациентов, госпитализированных в ОРИТ с диагнозом коронавирусная пневмония. Виды грибов рода *Candida* среди прочих представителей своего царства являются комменсальными для организма человека, но при нарушении иммунной системы в 50 % случаев они трансформируются в вирулентные штаммы, что позволяет им развивать патологический очаг и вызывать различные инфекции у людей.

Эпидемиологические особенности инвазивного кандидоза варьируются в зависимости от региона, страны и особенностей лечения инфекции COVID-19 в той или иной системе здравоохранения. По результатам анализа ряда литературных источников составлена единая обобщенная статистика, согласно которой, распространенность рассматриваемого микоза составляет 0,7–23,5 %, а летальность – до 46 % [17]. Неутешительная статистика дополняется также тем, что при инвазивном кандидозе в ряде случаев при значительном нарастании полиорганной (в т. ч. дыхательной) недостаточности требуются применение специальной реанимационной аппаратуры и постановка центральных доступов. Большинство пациентов при инвазивном кандидозе нуждаются в оротрахеальной интубации, парентеральном питании и назогастральных или мочевых катетерах. Части аппаратуры коло-

низируются комменсальными кандидами, которые при угнетении иммунитета вызывают развитие суперинфекций.

Тяжесть кандидоза обусловлена и сложностью диагностики, что в основном связано с низким содержанием патогена в кровотоке или инфицированной ткани [17]. В то время как культура остается «золотым стандартом», важно помнить, что 50 % случаев инвазивного кандидоза не выявляются с помощью посева крови и применения некультуральной диагностики, включающей в себя тестирование β -D-глюкана и маннанового антигена, а также молекулярных платформ, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и панель T2. В биохимических и рентгенологических изменениях также не выявляется никакой разницы, дифференцирующей данный микоз среди иных инфекционных осложнений коронавирусной пневмонии.

С целью более подробного рассмотрения аспектов эпидемиологии, патоморфологической картины и клинических проявлений инвазивных микозов легких на фоне течения COVID-19 на примере микозных суперинфекций на фоне поражения легких SARS-CoV-2 приводятся два клинических наблюдения с летальным исходом. При аутопсийном исследовании применялись макроскопическая оценка материала, световая микроскопия, а также рутинные и специальные методы окраски микропрепаратов.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка А. 86 лет поступила с жалобами на повышение температуры тела по данным самоконтроля до 38,6 °С, малопродуктивный кашель, общее недомогание. Из анамнеза выяснено, что лихорадка и кашель появились за 1 нед. до госпитализации, получала помощь амбулаторно в поликлинике по месту жительства. На фоне ухудшения состояния была проведена диагностика на SARS-CoV-2 (от 01.02.22) методом ПЦР, результат положительный. Больная госпитализирована в стационар для дальнейшего обследования и лечения. При мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) от 03.02.22 выявлены двусторонние полисегментарные периферические уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» различной протяженности, без консолидации, с апикобазальным градиентом распределения зон патологической плотности. Объем поражения легочной паренхимы – 35,6 %.

Клинический анализ крови при поступлении:

- эритроциты – $3,67 \times 10^{12}$ / л;
- гемоглобин – 110 г / л;
- лейкоциты – $3,2 \times 10^9$ / л (нейтрофилы – 62,2 %, лимфоциты – 26,6 %);
- тромбоциты – 148×10^9 / л.

Биохимический анализ крови:

- общий белок – 64 г / л;
- глюкоза – 5,7 ммоль / л;
- общий билирубин – 7,8 мкмоль / л;
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 13,4 ед. / л;
- аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 31,6 ед. / л;
- мочевины – 7;
- креатинин – 115 мкмоль / л;
- С-реактивный белок (СРБ) – 8,3 мг / л;
- креатинфосфокиназа (КФК) – 126 ммоль / л;

- лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 223 ед. / л;
- ферритин – 241,7 мкг / л.

При ПЦР-диагностике вирус гриппа не обнаружен. При посеве мокроты на флору и чувствительность к основному спектру антибактериальных препаратов (АБП) обнаружен рост колонии микроорганизмов, которые были идентифицированы в результате дополнительного микробиологического исследования на культуру патогена, при этом определено наличие *Candida albicans* и *Aspergillus spp.* в количестве 10^3 КОЕ / мл.

Согласно рекомендациям по лечению новой КВИ с учетом данных о наличии микозной инвазии проведена терапия с применением амфотерицина В, флуконазола, кетоконазола, 5-флюороцитозина. Дополнительно для лечения сопутствующих заболеваний применялся конкор, престариум, аторвастатин, тромбо асс, фиабетон по схеме.

Общий анализ крови (в динамике):

- эритроциты – $3,64 \times 10^{12}$ / л;
- гемоглобин – 106 г / л;
- лейкоциты – $4,75 \times 10^9$ / л (нейтрофилы – 81 %, лимфоциты – 10 %);
- тромбоциты – 213×10^9 / л.

Динамика в биохимическом анализе крови характеризуется снижением до нормальных значений показателей АСТ, креатинина, СРБ, КФК на фоне резкого повышения глюкозы (17,5 ммоль / л), ЛДГ (548 ед. / л), АЛТ (24,6 ед. / л) и ферритина (499 мкг / л).

По данным повторной МСКТ ОГК от 18.02.22 выявлены обширные участки перибронхиальной и периферической воспалительной инфильтрации в стадии консолидации и уплотнения, выраженная отрицательная динамика. Поражение паренхимы легких – 77,6 % (IV степень тяжести по данным КТ).

Лечение продолжено с применением схемы лечения COVID-19 и выбранного ряда АБП. ПЦР-диагностика SARS-CoV-2 – отрицательная, однако несмотря на это, состояние пациентки ухудшалось и 09.03.22 она была переведена в ОРИТ по причине прогрессирующей дыхательной недостаточности. 09.03.22 пациентка была интубирована и переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Установлены центральный венозный катетер и назогастральный зонд.

На основании клинических симптомов, а также результатов лабораторных исследований (резкое снижение парциального давления кислорода артериальной крови до 67 %) диагностирован ОРДС, в дальнейшем осложненный полиорганной недостаточностью, что 13.03.22 привело к смерти пациентки.

При патологоанатомическом вскрытии в легких выявлено их равномерное уплотнение во всех долях, снижение воздушности. На разрезе ткань легких – темно-красного цвета, с явлениями выраженного полнокровия и умеренного отека, зернистого вида. В просвете сосудов – жидкая кровь. Прикорневые и паратрахеальные лимфатические узлы на разрезе – черного цвета.

По данным аутопсии в легких – полнокровие и явления стаза в ветвях легочной артерии и венулах, капиллярах межальвеолярных перегородок; фокусы внутриаальвеолярного отека, пролиферация альвеолоцитов 2-го типа, в просвете альвеол – серозный экссудат, десквамированный эпителий, фибрин различной степени зрелости, нейтрофилы, гиалиновые мембраны по контурам альвеол, очагово – гемосидерофаги. Определяется выраженная адгезия грибов к бронхоцитам, инвазия псевдомонии в эпителий и фагоцитоз *Candida albicans* лейкоцитами (рис. 1).

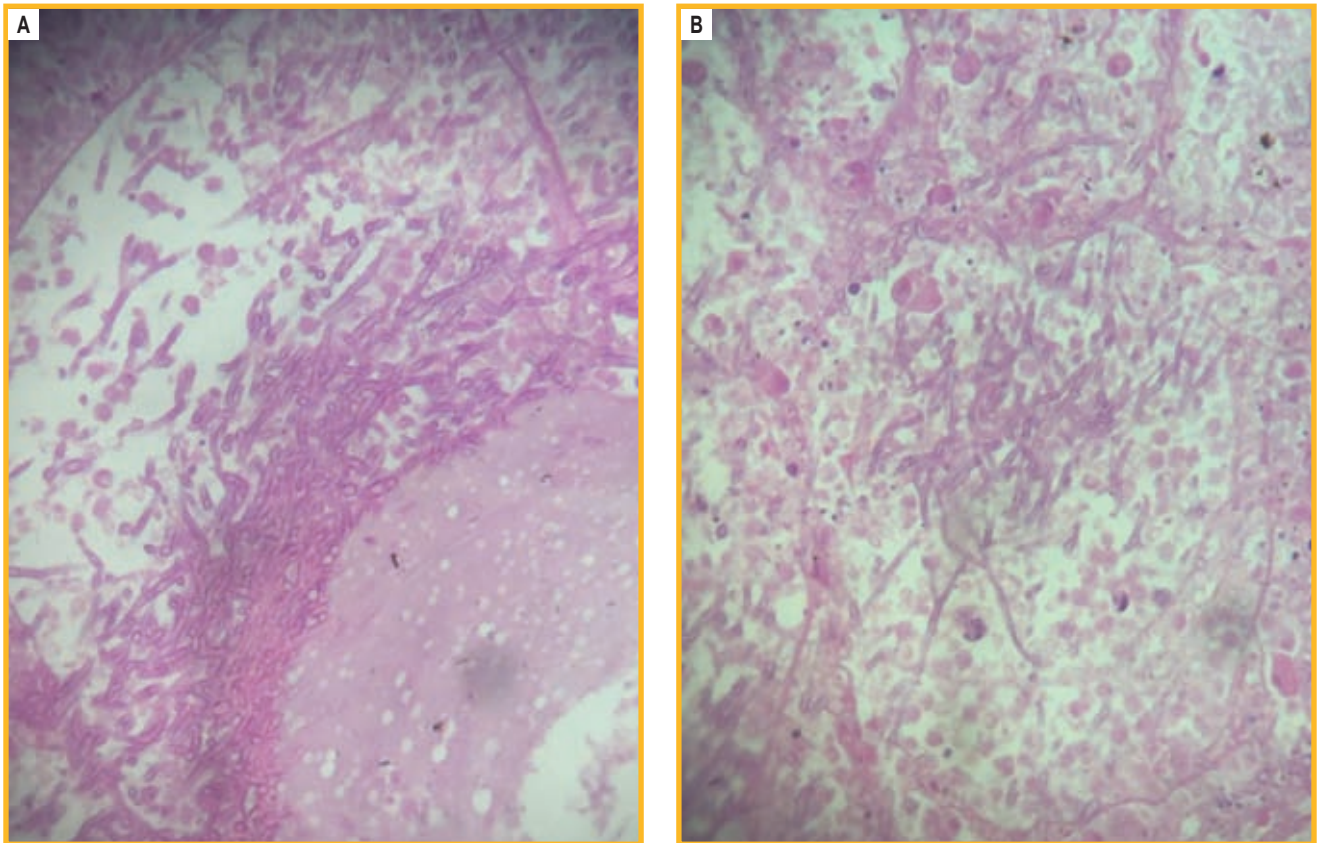


Рис. 1. Сочетанная кандидозная и аспергиллезная пневмония. В легочной паренхиме определяется разрастание грибковых гиф. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

Figure 1. Combined candidal and aspergillus pneumonia. The growth of fungal hyphae is seen in the lung parenchyma. Hematoxylin and eosin staining; $\times 200$

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Б. 88 лет поступила с жалобами на повышение температуры тела при самоконтроле до $38,5^{\circ}\text{C}$, слабость, одышку при минимальной физической нагрузке. Из анамнеза известно, что за несколько дней до госпитализации обратилась с аналогичными симптомами в поликлинику по месту жительства, где был проведен экспресс-тест на COVID-19, результат положительный. Самостоятельно принимала амоксициллин, без значимого эффекта. В связи с ухудшением общего состояния, слабости, одышки госпитализирована в стационар для дальнейшего обследования и лечения. По данным МСКТ ОГК от 01.02.22 выявлены перибронхиальные и периферические участки матового уплотнения интерстиция полигональных и полиморфных характеристик без четких контуров, различной протяженности. Объем поражения легочной паренхимы – 62,6 %.

Клинический анализ крови при поступлении:

- эритроциты – $4,12 \times 10^{12}$ / л;
- гемоглобин – 122 г / л;
- лейкоциты – $4,05 \times 10^9$ / л (нейтрофилы – 76,3 %, лимфоциты – 18,0 %);
- тромбоциты – 92×10^9 / л.

Биохимический анализ крови:

- общий белок – 63;
- глюкоза – 14,7 ммоль / л;
- общий билирубин – 18,8;
- АЛТ – 12,1 ед. / л;
- АСТ – 29,3 ед. / л;
- мочевины – 6,6 ммоль / л;
- креатинин – 80 мкмоль / л;

- СРБ – 92,8 мг / л;
- КФК – 133 ммоль / л;
- ЛДГ – 295 ед. / л;
- ферритин – 148,6 мкг / л.

При ПЦР-диагностике вирус гриппа не обнаружен. При посеве мокроты на флору и чувствительность к основному спектру АБП обнаружен рост микроорганизмов. По данным дополнительного микробиологического исследования на культуру патогена выявлен *Aspergillus spp.* в количестве 10^4 КОЕ / мл.

С учетом данных о наличии микозной инвазии проведена терапия согласно рекомендациям по лечению новой КВИ (триазавирин, кларитромицин-акрихин, амоксициллин). Дополнительно для лечения сопутствующих заболеваний применялись конкор, аторвастатин, верошпирон, метформин, клексан по схеме.

Общий анализ крови (в динамике):

- эритроциты – $2,68 \times 10^{12}$ / л;
- гемоглобин – 80 г / л;
- лейкоциты – $8,11 \times 10^9$ / л (нейтрофилы – 96,3 %, лимфоциты – 2,0 %);
- тромбоциты – 148×10^9 / л.

Динамика показателей биохимического анализа крови характеризуется снижением показателей общего билирубина и общего белка до нижних границ нормы, при этом отмечается резкое повышение значений АЛТ (24,7 ед. / л), АСТ (50,2 ед. / л), СРБ (201,6 мг / л), умеренное повышение уровня мочевины (9 ммоль / л) и креатинина (98 мкмоль / л).

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки ухудшалось, отмечены нарастание одышки, прогрессирующая десатурация, отрицательная динамика течения

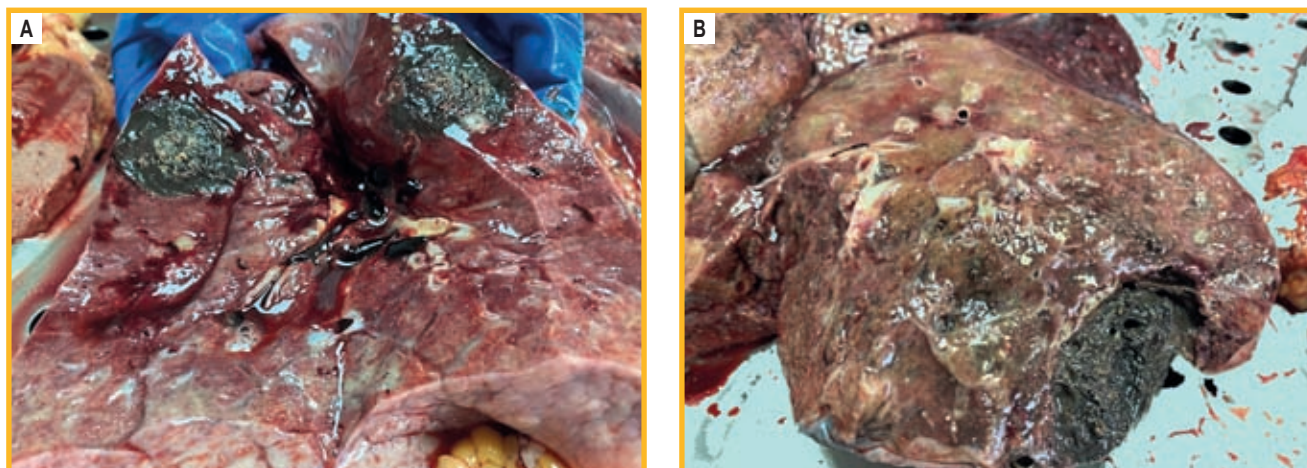


Рис. 2. Макроскопический препарат легкого: полнокровие органа и его очаговое уплотнение. На разрезе определяются зернистый вид паренхимы, ряд участков некроза — черного цвета

Figure 2. Macroscopic preparation of the lung with congestion and focal induration. A granular appearance of the parenchyma and a number of areas of black necrosis are seen in the section

вирусной пневмонии. В дальнейшем отмечена декомпенсация по дыхательной недостаточности, перевод на ИВЛ. В течение следующей недели заболевание осложнилось усугублением почечной функции в виде формирования острого повреждения почек, потребности в гемодиализе. На основании клинических симптомов, а также результатов лабораторных исследований диагностирован септический шок, в дальнейшем осложненный полиорганной недостаточностью, что 20.02.22 привело к смерти пациентки.

При патологоанатомическом вскрытии в легких выявлено их равномерное уплотнение во всех долях, снижение воздушности. На разрезе — ткань легких темно-красного цвета с явлениями выраженного полнокровия и умеренного отека, зернистого вида. В просвете сосудов — жидкая кровь. Прикорневые и паратрахеальные лимфатические узлы на разрезе — черного цвета (рис. 2).

По данным аутопсии в легких — полнокровие и явления стаза в ветвях легочной артерии и венулах, капиллярах межальвеолярных перегородок; фокусы внутриальвеолярного отека, пролиферация альвеолоцитов 2-го типа, некоторые клетки уродливые, многоядерные, в просвете альвеол — серозный экссудат, десквамированный эпителий, фибрин различной степени зрелости с явлениями организации, нейтрофилы, межальвеолярные перегородки, диффузная выраженная лейкоцитарная инфильтрация интерстиция и стенки бронхов, в просвете бронхов — десквамированный респираторный эпителий и нейтрофилы. При фокусном рассмотрении полей зрения обнаруживается отчетливый грибковый рост с дихотомическим делением гифов под углом 45°, инвазия грибка в толщу паренхимы легкого (рис. 3, 4).

Обсуждение

Проведен анализ клинической картины и патоморфологических изменений при сочетании грибковой инвазии в легких и поражении органа SARS-CoV-2, основанный на совокупности оценки представленных клинических данных, макроскопической оценки, аутопсийного и гистологического исследований.

У всех пациентов развитие суперинфекции имело свой фон, который определялся следующими факторами риска:

- пожилой возраст, способствующий значительному угнетению и извращению основных путей иммунной защиты организма;
- сопутствующая сердечная патология.

На фоне выявленной инфекции COVID-19 начатое по стандартам лечение ГКС-препаратами стало дополнительным триггером для иммуносупрессии и, как следствие, формирования благоприятной среды развития представленных микозов.

Сочетанная грибковая и вирусная инфекция в данных случаях также характеризуется яркой биохимической картиной, по динамике которой четко прослеживается прогрессия полиорганной недостаточности. По всей видимости, представленная динамика связана с недостаточностью функциональных и репаративных возможностей организма. Отдельного внимания заслуживает наличие нейтропении у 1-й пациентки, которая не только характеризует особенности патофизиологии выявленного в данном случае возбудителя *Candida albicans*, но и способствует трудностям при выборе тактики лечения.

При изучении выбранных материалов особое внимание обращала на себя типичная картина грибкового поражения. При описании органокомплексов в момент аутопсии подтверждается обширность поражения легочной ткани, ранее визуализированная на КТ. Массивность поражения дополняется характерной для COVID-19 картиной «шоковых легких».

При детальном изучении микропрепаратов на уровне световой микроскопии определяется характерная картина грибкового поражения с четким выделением гиф грибов на уровне с типичными для каждого рода патогена вариантами инвазии. На фоне роста грибковых патогенов четко определяются десквамация респираторного эпителия, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, что не только подтверждает наличие КВИ, но и, вероятно, является одним из факторов обширного и быстрого развития микозов. Описанные в стромальном компоненте легких сидерофаги также являются характерными для COVID-19, представляют собой

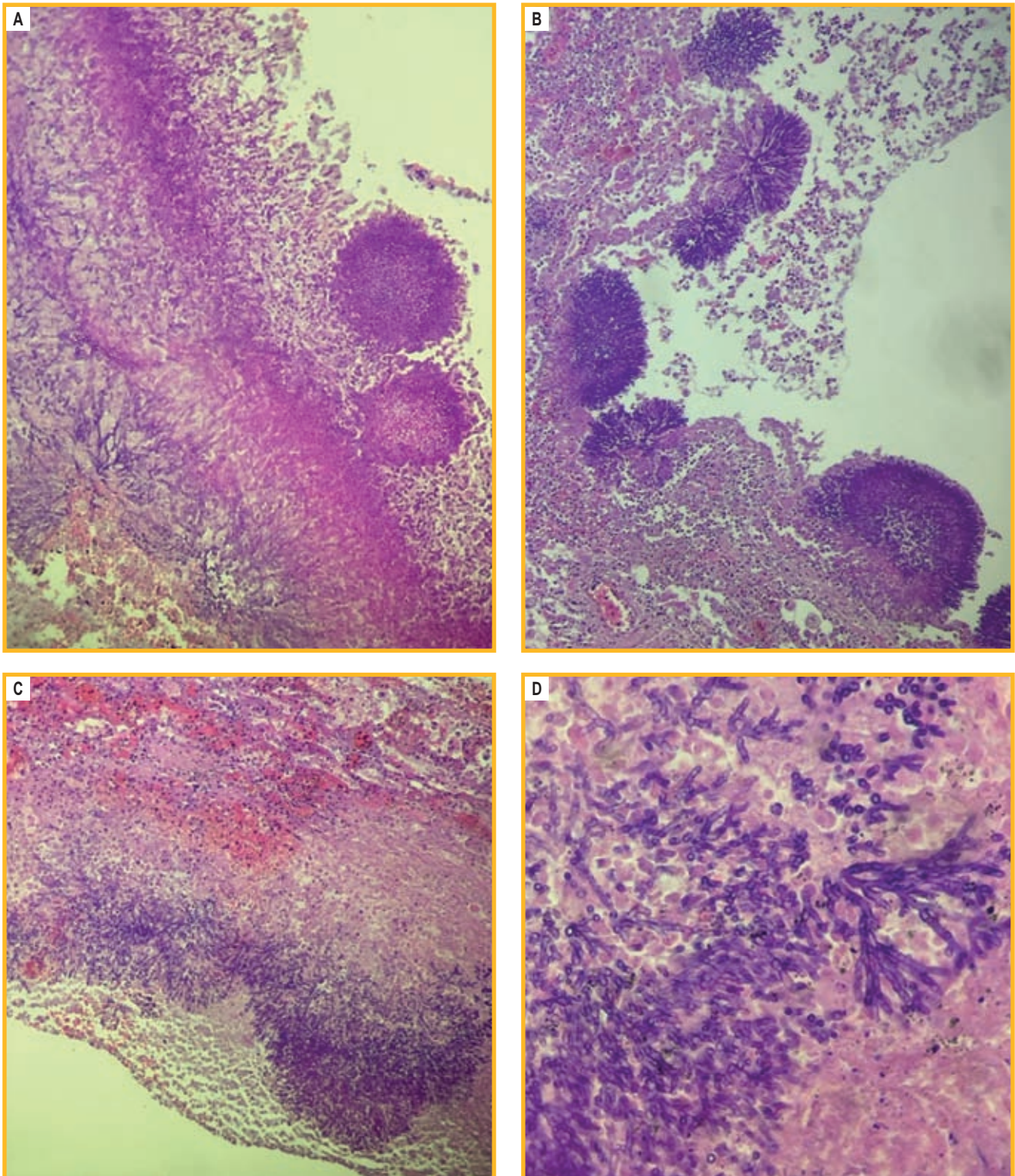


Рис. 3. Аспергиллезная пневмония. В легочной паренхиме определяется разрастание грибковых гиф с формированием «кустарника». Отчетливо видно дихотомическое ветвление под углом 45° . Вокруг патологического очага определяется лейкоцитарная инфильтрация. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

Figure 3. Aspergillus pneumonia. The growth of fungal hyphae with a “bush” formation is seen in the lung parenchyma. Dichotomous branching at an angle of 45° is clearly visible. Leukocyte infiltration is determined around the lesion. Hematoxylin and eosin staining; $\times 200$

результат нарушения легочной микроциркуляции, которые могут рассматриваться как компонент постинфекционных проявлений.

Прогрессированию поражения легочной ткани, несмотря на назначенную терапию, по всей видимости, способствовали патоморфологическая картина

в совокупности с ранее существовавшими у пациентов факторами риска и спецификой лечения КВИ с интенсивным применением ГКС. Ухудшение состояния дополнилось исходным развитием полиорганной недостаточности, что привело к смерти пациенток.

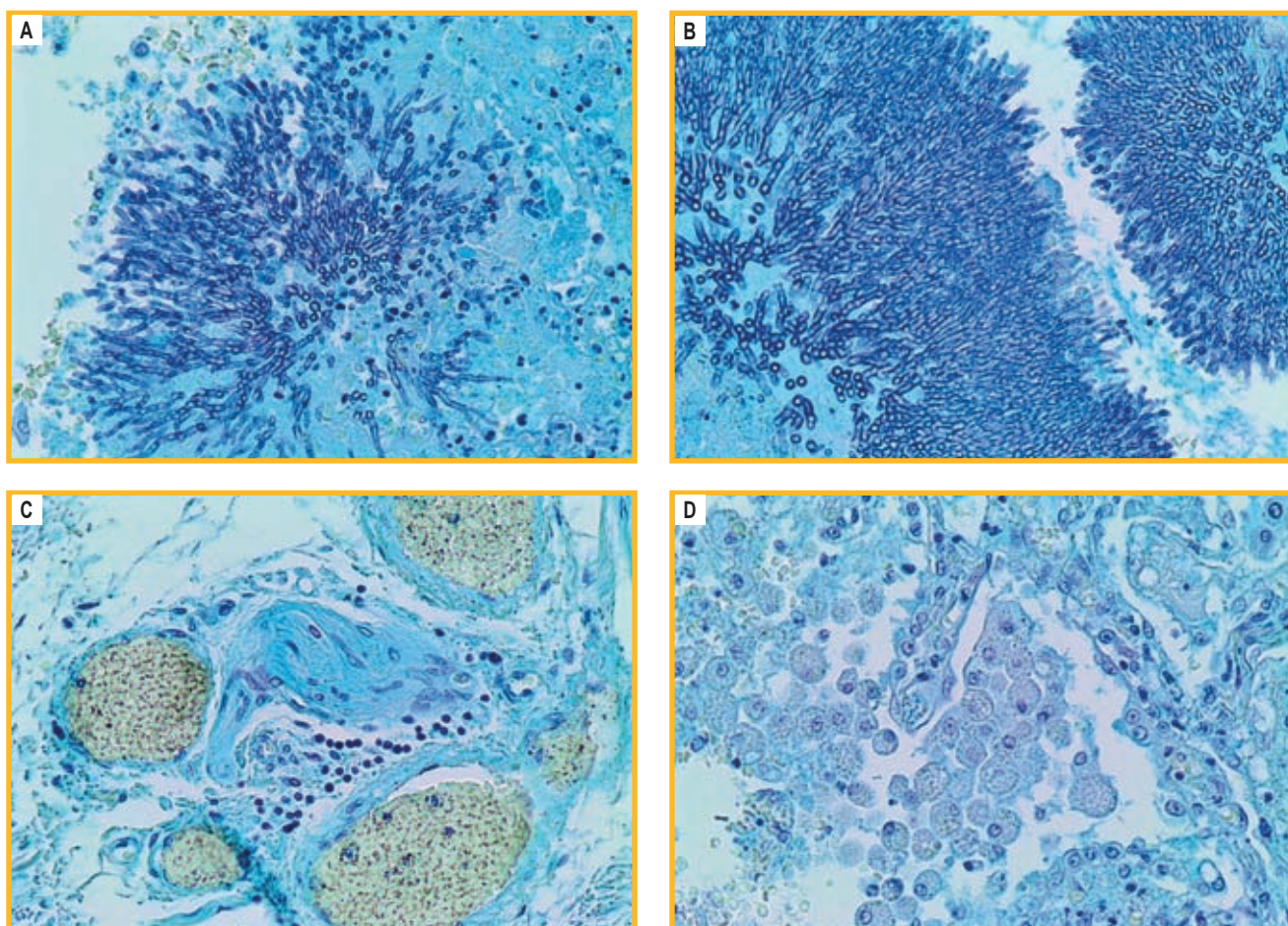


Рис. 4. Аспергиллезная пневмония: А–В – визуализируются гифы *Aspergillus spp.*, прорастающие в толщу паренхимы и ветвящиеся под углом 45°. Вокруг грибов – выраженная лейкоцитарная инфильтрация, в просвете альвеол – слущенный эпителий, нити фибрина и макрофаги с зернистой цитоплазмой; С – определяется нервное волокно, вокруг которого выражена лейкоцитарная инфильтрация, полнокровные сосуды; D – отчетливо видны сидерофаги. Микропрепарат, окраска по Грокотту; × 200

Figure 4. *Aspergillus pneumonia*: A – B, the visualized hyphae of *Aspergillus spp.* are growing into the thickness of the parenchyma and branching at an angle of 45°. Pronounced leukocyte infiltration around the fungi, desquamated epithelium in the lumen of the alveoli, and fibrin filaments and macrophages with granular cytoplasm are seen; C, a nerve fiber surrounded with pronounced leukocyte infiltration and full-blooded vessels is seen; D, siderophages are clearly visible. Grocott stain; × 200

Заключение

Возможность развития суперинфекции грибковой природы на фоне тяжелого течения COVID-19 представляет одну из острейших проблем в период пандемии. Влияние смежных патогенов на прогрессирование и прогноз заболевания невозможно переоценить, поэтому необходимо четко понимать особенности течения, морфологические паттерны, а также возможные факторы риска развития микозов, в т. ч. при КВИ тяжелой формы. Наиболее распространенная причина развития суперинфекции грибковой природы – чрезмерная доза ГКС для пациентов с критически сниженным уровнем иммунитета. В свою очередь, у таких пациентов увеличивается потребность в интенсивной терапии, назначении антибактериальной терапии, возрастает смертность. Благодаря накопленным данным диагностика ассоциированных микозов вышла на более высокий уровень, однако все еще не создан единый стандарт верификации коинфекции в связи со сложностью и индивидуальностью клинических проявлений каждого из возможных патогенов. Тяжелым пациентам ОРИТ показано проведение МСКТ

в динамике, по данным которой оцениваются степень и характер поражения и в совокупности с данными лабораторной диагностики подтверждается наличие осложненного течения COVID-19. В свою очередь, при обнаружении факта возможного развития грибковой инфекции на фоне поражения COVID-19 требуются тщательный и постоянный контроль над пациентами групп риска и назначение соответствующего лечения.

Литература

1. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В. и др. Клинико-лабораторные особенности мукомикоза у взрослых. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22 (2): 22–28. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-2-22-28.
2. Gangneux J.P., Bournoux M.E., Dannaoui E. et al. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J. Mycol. Med.* 2020; 30 (2): 100971. DOI: 10.1016/j.mycmed.2020.100971.
3. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
4. Sen M., Honavar S.G., Bansal R. et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbit-

- al-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAI-IJO study on mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), report 1. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 69 (7): 1670–1692. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1565_21.
5. Ramaswami A., Sahu A.K., Kumar A. et al. COVID-19-associated mucormycosis presenting to the Emergency Department—an observational study of 70 patients. *QJM.* 2021; 114 (7): 464–470. DOI: 10.1093/qjmed/hcab190.
 6. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> [Accessed: April 04, 2023].
 7. Честнова Т.В., Подшибякина А.С. Ассоциация SARS-CoV-2 с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами как возможная причина тяжелых форм COVID-19 (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2022; 28 (3): 58–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-58-63.
 8. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L. et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6 (2): 91. DOI: 10.3390/jof6020091.
 9. Овсянников Н.В., Билевич О.А. COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021; 23 (3): 239–246. DOI: 10.36488/стмас.2021.3.239-246.
 10. Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммуные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708.
 11. Wang J., Yang Q., Zhang P. et al. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 299. DOI: 10.1186/s13054-020-03046-7.
 12. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 13. Шадринова О.В., Козлова О.П., Десятник Е.А. Клинический случай инвазивного аспергиллеза легких на фоне применения ингибитора фактора некроза опухоли-альфа. *Проблемы медицинской микологии.* 2016; 18 (4): 23–26. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-invazivnogo-aspergilleza-legkih-na-fone-primeneniya-ingibitora-faktora-nekroza-opuholi-alfa/viewer>
 14. van Arkel A.L.E., Rijpstra T.A., Belderbos H.N.A. et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 132–135. DOI: 10.1164/rccm.202004-1038LE.
 15. Тилавбердиев Ш.А., Мадаминов Ф.А., Турсуметов А.А. и др. Клинический случай успешного лечения инвазивного аспергиллеза, ассоциированного с COVID-19 в Республике Узбекистан. *Проблемы медицинской микологии.* 2022; 24 (2): 12–15. DOI: 10.24412/1999-6780-2022-2-12-15.
 16. Charlson E.S., Diamond J.M., Bittinger K. et al. Lung-enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (6): 536–545. DOI: 10.1164/rccm.201204-0693OC.
 17. Arastehfar A., Carvalho A., Nguyen M.H. et al. COVID-19-associated candidiasis (CAC): an underestimated complication in the absence of immunological predispositions. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6 (4): 211. DOI: 10.3390/jof6040211.
 2. Gangneux J.P., Bournoux M.E., Dannaoui E. et al. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J. Mycol. Med.* 2020; 30 (2): 100971. DOI: 10.1016/j.mycmed.2020.100971.
 3. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
 4. Sen M., Honavar S.G., Bansal R. et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAI-IJO study on mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), report 1. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 69 (7): 1670–1692. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1565_21.
 5. Ramaswami A., Sahu A.K., Kumar A. et al. COVID-19-associated mucormycosis presenting to the Emergency Department—an observational study of 70 patients. *QJM.* 2021; 114 (7): 464–470. DOI: 10.1093/qjmed/hcab190.
 6. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> [Accessed: April 04, 2023].
 7. Chestnova T.V., Podshibyakina A.S. [Association of SARS-CoV-2 with bacterial, viral and fungal pathogens as a possible cause of severe forms of COVID-19]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2022; 28 (3): 58–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-58-63 (in Russian).
 8. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L. et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6 (2): 91. DOI: 10.3390/jof6020091.
 9. Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A. [COVID-19-associated pulmonary aspergillosis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2021; 23 (3): 239–246. DOI: 10.36488/cmasc.2021.3.239-246 (in Russian).
 10. Kostinov M.P., Markelova E.V., Svitich O.A., Polishchuk V.B. [Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708 (in Russian).
 11. Wang J., Yang Q., Zhang P. et al. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 299. DOI: 10.1186/s13054-020-03046-7.
 12. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 13. Shadrivova O.V., Kozlova O.P., Desyatnik E.A. [A clinical case of invasive aspergillosis of lungs on the background of the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitor]. *Problemy meditsinskoy mikologii.* 2016; 18 (4): 23–26. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-invazivnogo-aspergilleza-legkih-na-fone-primeneniya-ingibitora-faktora-nekroza-opuholi-alfa/viewer> (in Russian).
 14. van Arkel A.L.E., Rijpstra T.A., Belderbos H.N.A. et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 132–135. DOI: 10.1164/rccm.202004-1038LE.
 15. Tilavberdiev Sh.A., Madaminov F.A., Tursumetov A.A. et al. [A clinical case of successful treatment of associated with COVID-19 invasive aspergillosis in the Republic of Uzbekistan]. *Problemy meditsinskoy mikologii.* 2022; 24 (2): 12–15. DOI: 10.24412/1999-6780-2022-2-12-15 (in Russian).
 16. Charlson E.S., Diamond J.M., Bittinger K. et al. Lung-enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (6): 536–545. DOI: 10.1164/rccm.201204-0693OC.
 17. Arastehfar A., Carvalho A., Nguyen M.H. et al. COVID-19-associated candidiasis (CAC): an underestimated complication in the absence of immunological predispositions. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6 (4): 211. DOI: 10.3390/jof6040211.

Поступила: 22.12.22

Принята к печати: 15.06.23

References

1. Khostelidi C.N., Shadrivova O.V., Borzova Yu.V. [Clinical and laboratory features of mucormycosis in adults]. *Problemy meditsinskoy mikologii.* 2020; 22 (2): 22–28. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-2-22-28 (in Russian).

Received: December 22, 2022

Accepted for publication: June 15, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Мнихович Максим Валерьевич — к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (903) 641-82-85; e-mail: mnichmaxim@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>)

Maxim V. Mnikhovich, Candidate of Medicine, Associate Professor, Leading Researcher, Central Pathological Anatomical Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; tel.: (903) 641-82-85; e-mail: mnichmaxim@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>)

Солдатова Антонина Алексеевна — студентка IV курса лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (984) 154-02-01; e-mail: soldatova.am@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7941-1210>)

Antonina A. Soldatova, IV year student, Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (984) 154-02-01; e-mail: soldatova.am@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7941-1210>)

Усманов Сергей Ильдарович — студент IV курса лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 264-33-12; e-mail: усманов@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7286-281X>)

Sergey I. Usmanov, IV year student, Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 264-33-12; e-mail: усманов@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7286-281X>)

Ширипенко Иван Александрович — студент V курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (999) 285-10-26; e-mail: hikkiwahikki@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>)

Ivan A. Shiripenko, V year student, Pediatrics Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (999) 285-10-26; e-mail: hikkiwahikki@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>)

Сидорова Ольга Александровна — студентка V курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минис-

терства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 626-50-99; e-mail: sidela25@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-2747>)

Olga A. Sidorova, V year student, Pediatrics Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (916) 626-50-99; e-mail: sidela25@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-2747>)

Лозина Милена Владиславовна — студентка VI курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (977) 119-61-48; e-mail: puzar.mila@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1102-1133>)

Milena V. Lozina, VI year student, Pediatrics Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (977) 119-61-48; e-mail: puzar.mila@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1102-1133>)

Снегур Светлана Владимировна — заведующая патологоанатомическим отделением Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (920) 631-49-20; e-mail: svsnegur@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>)

Svetlana V. Snegur, Head of the Pathoanatomical Department, State Budgetary Institution of the Ryazan Region "Regional Clinical Hospital" of the Ministry of Health of the Ryazan Region; tel.: (920) 631-49-20; e-mail: svsnegur@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>)

Павлова Юлия Геннадиевна — врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (930) 882-29-19; e-mail: luisa0bscura@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1977-3620>)

Yulia G. Pavlova, Pathologist, State Budgetary Institution of the Ryazan Region "Regional Clinical Hospital" of the Ministry of Health of the Ryazan Region; tel.: (930) 882-29-19; e-mail: luisa0bscura@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1977-3620>)

Бакланов Павел Павлович — врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (996) 910-65-44; e-mail: baklanov.p@bk.ru

Pavel P. Baklanov, Pathologist, State Budgetary Institution of the Ryazan Region "Regional Clinical Hospital" of the Ministry of Health of the Ryazan Region; tel.: (996) 910-65-44; e-mail: baklanov.p@bk.ru

Козеев Владислав Михайлович — врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (910) 906-27-27; e-mail: kozeev.vlad@yandex.ru

Vladislav M. Kozeev, Pathologist, State Budgetary Institution of the Ryazan Region "Regional Clinical Hospital" of the Ministry of Health of the Ryazan Region; tel.: (910) 906-27-27; e-mail: kozeev.vlad@yandex.ru

Участие авторов

Мнихович М.В. — концепция и дизайн исследования
Мнихович М.В., Солдатова А.А. — сбор и обработка материала
Снегур С.В., Бакланов П.П., Козеев В.М. — предоставление материалов клинических случаев

Мнихович М.В., Солдатова А.А., Усманов С.И. — написание текста
Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Лозина М.В., Павлова Ю.Г. — редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Mnikhovich M.V. — conceived the study and designed the experiment
Mnikhovich M.V., Soldatova A.A. — collected the data and performed the analysis
Snegur S.V., Baklanov P.P., Kozeev V.M. — providing materials of clinical cases

Mnikhovich M.V., Soldatova A.A., Usmanov S.I. — wrote the paper
Shiripenko I.A., Sidorova O.A., Lozina M.V., Pavlova Y.G. — edited the manuscript

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.