

**А. В. Смирнов**<sup>1,2</sup>, **А. Н. Сасин**<sup>1</sup>✉, **В. В. Ермилов**<sup>1</sup>, **А. Э. Поплавский**<sup>3</sup>, **О. А. Чернецкий**<sup>3</sup>,  
**Д. Ю. Гуров**<sup>1</sup>, **Р. П. Самусев**<sup>1</sup>, **В. С. Замараев**<sup>1</sup>, **Л. С. Быхалов**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>2</sup> Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

<sup>3</sup> Волгоградское областное патологоанатомическое бюро, Волгоград, Россия

✉ sasin2001@bk.ru

## К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПРИ АНГИОИНВАЗИВНОМ МУКОРМИКОЗЕ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**Аннотация.** Проблема микозов во время пандемии COVID-19 приобрела особое значение и остается актуальной по сегодняшний день. От 7 до 14 % пациентов с COVID-19 имеют сахарный диабет в качестве основного сопутствующего заболевания. Развитию мукормикоза у пациентов с COVID-19 способствуют применение глюкокортикоидных препаратов, угнетающих иммунитет и повышающих уровень глюкозы в крови, декомпенсация сахарного диабета, эндотелиальная дисфункция, возраст (>65 лет), артериальная гипертензия. Представлено 2 наблюдения COVID-19-ассоциированного мукормикоза у пациентов с длительным плохо контролируемым сахарным диабетом II типа. При морфологическом исследовании в обоих случаях обнаружены несептированные ленточные гифы разного диаметра, ветвящиеся преимущественно под прямым углом. Следует предполагать, что возможными механизмами развития эндотелиальной дисфункции, приводящей к образованию тромбов, являются ангиопатические изменения вследствие сахарного диабета, прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, оксидативный стресс и продукты жизнедеятельности гриба. Тромбоз, в свою очередь, приводит к некрозу тканей и деструкции костей.

**Ключевые слова:** COVID-19, коморбидная патология, сахарный диабет, мукормикоз

VOLGOGRAD SCIENTIFIC AND MEDICAL JOURNAL. 2024. VOL. 21, NO. 1. P. 16–21.

ORIGINAL ARTICLE

**A. V. Smirnov**<sup>1,2</sup>, **A. N. Sasin**<sup>1</sup>✉, **V. V. Ermilov**<sup>1</sup>, **A. E. Poplavskiy**<sup>3</sup>, **O. A. Chernetsky**<sup>3</sup>,  
**D. Yu. Gurov**<sup>1</sup>, **R. P. Samusev**<sup>1</sup>, **V. S. Zamaraev**<sup>1</sup>, **L. S. Bykhalov**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

<sup>3</sup> Volgograd Regional Pathological Bureau, Volgograd, Russia

✉ sasin2001@bk.ru

## ON THE QUESTION OF MECHANISMS OF DAMAGE TO THE ENDOTHELIUM OF BLOOD VESSELS IN ANGIOINVASIVE MUCORMYCOSIS ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS

**Abstract.** The problem of mycoses during the COVID-19 pandemic has acquired particular importance and remains relevant to this day. Between 7 and 14 % of patients with COVID-19 have diabetes as a major comorbidity. The development of mucormycosis in patients with COVID-19 is facilitated by the use of glucocorticosteroid drugs that suppress immunity and increase blood glucose levels, decompensation of diabetes mellitus, endothelial dysfunction, age (>65 years), and arterial hypertension. Two observations of COVID-19-associated mucormycosis in patients with long-term poorly controlled type 2 diabetes mellitus are presented. Morphological examination in both cases revealed aseptate ribbon hyphae of different diameters, branching mainly at right angles. It should be assumed that possible mechanisms for the development of endothelial dysfunction leading to the formation of blood clots are: angiopathic changes as a result of diabetes mellitus, direct cytopathic effect of the SARS-CoV-2 virus, cytokine storm, oxidative stress and waste products of the fungus. Thrombosis, in turn, leads to tissue necrosis and bone destruction.

**Keywords:** COVID-19, comorbid pathology, diabetes mellitus, mucormycosis

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, характеризующееся гипергликемией и приводящее к значительному нарушению обмена веществ и тяжелым осложнениям. Частота развития СД и смертность ежегодно растут. Более 10 % летальных исходов у людей с СД связаны с инфекционными заболеваниями. Было показано, что от 7 до 14 % пациентов с COVID-19 имеют СД в качестве основного сопутствующего заболевания [1]. В последнее время появилось множество сообщений о высокой распространенности инвазивных микозов как осложнений COVID-19 [1, 2].

Мукормикоз – заболевание, вызываемое условно-патогенными грибами, наиболее частыми возбудителями мукормикоза являются представители семейства *Mucoraceae*. В последние годы заболеваемость мукормикозом во всем мире возросла [1]. Представители мукормикоза имеют несептированные ленточные широкие гифы разного диаметра, ветвящиеся преимущественно под прямым углом и обладающие выраженной способностью к ангиоинвазии [2]. Данный вид грибов способствует развитию эндотелиальной дисфункции, воспалительной реакции, которая может привести к гнойному артерииту, тромбозу и прогрессирующему некрозу тканей [1, 3, 4]. Основные клинические формы мукормикоза: синоназальная, риноцеребральная, риноорбитальная, легочная, гастроинтестинальная, кожная и диссеминированная. Риноцеребральный и риноорбитальный мукормикозы значительно чаще встречались у пациентов с СД [1, 5–8]. Основные причины, способствующие развитию мукормикоза у пациентов с СД и COVID-19, – это гипоксия, гипергликемия, метаболический ацидоз, а также снижение фагоцитарной активности лейкоцитов из-за иммуносупрессии, вызванной приемом глюкокортикостероидов (ГКС) [7]. Носоглотка является входными воротами для возбудителей мукормикоза. Инвазия гриба сопровождается повреждением носа и близлежащих тканей (пазух, костей и тканей черепа, головного мозга). Мукормикоз имеет высокие показатели смертности (70–95 %) в первую очередь из-за поздней диагностики.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представление и клинико-морфологическая характеристика 2 случаев COVID-19-ассоциированного ангиоинвазивного мукормикоза на

фоне СД II типа с анализом возможных механизмов развития данной патологии и повреждения эндотелия кровеносных сосудов.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Описано 2 клинических случая COVID-19 ассоциированного ангиоинвазивного мукормикоза у пациентов с длительным плохо контролируемым СД II типа. Проанализированы медицинская документация и материалы прижизненного микробиологического и патологоанатомических исследований. Фиксация полученного материала, а также изготовление парафиновых блоков и гистологических микропрепаратов с окраской гематоксилином и эозином и ШИК-реакцией проводились по стандартной методике. Последующее изучение выполнено под световым микроскопом Axio Imager. A2 с фотодокументированием с помощью цифровой фото/видеокамеры AxioCam 305 color.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У обоих пациентов отмечался длительный плохоконтролируемый СД II типа с кетоацидозом (в первом случае кетоацидоз подтвержден лабораторно, во втором случае присутствовал высокий риск развития кетоацидоза, так как больная отмечала подъемы уровня глюкозы крови выше 20 ммоль/л). Женщины проходили лечение в инфекционном стационаре по поводу COVID-19, включая длительную и высокодозную терапию ГКС.

В первом случае был выявлен риноцеребральный мукормикоз (подтверждено микробиологически) с летальным исходом (79 лет), во втором случае – риноорбитальная форма мукормикоза (61 год).

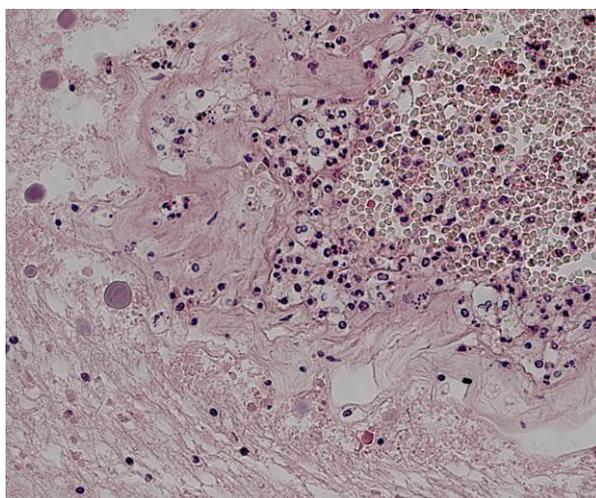
При патологоанатомическом исследовании в первом случае макроскопически в слизистой оболочке носовой полости и твердого неба обнаружены язвенно-некротические участки черного цвета. В левой подглазничной и скуловой областях обнаружены два некротических очага черного цвета, границы четкие, края сухие, на разрезе плотной суховатой консистенции – язвенно-некротический очаг бледно серовато-красного цвета. В головном мозге на разрезах определяются очаги некроза (инфаркты головного мозга) белесовато-розового цвета, кашицеобразной консистенции, без четких границ, западающие на поверхности разреза. В просветах

церебральных артерий определяются красные обтурирующие тромбы.

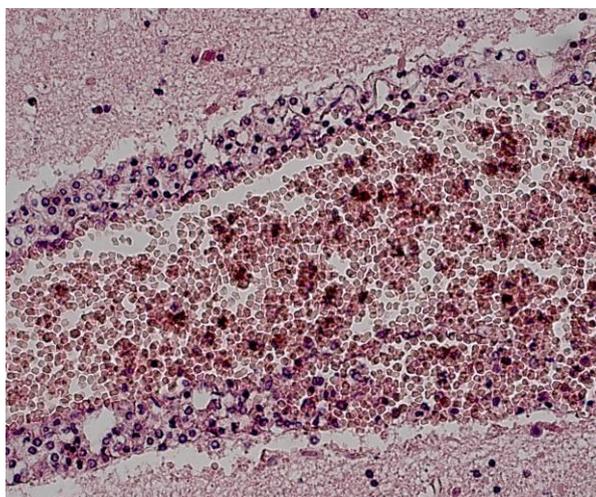
Во втором случае у пациентки в подглазничной области справа отмечалась отечность кожи, конъюнктивы, экзофтальм и гнойное отделяемое из глаза. В правом общем носовом ходе и наружном слуховом проходе обнаруживалось гнойно-слизистое отделяемое, перфорация барабанной перепонки.

В первом случае при исследовании микропрепаратов в головном мозге отмечались участки некроза с дегенеративными изменениями нейронов, очаги просветления, гематоксилиновые шары, очаговые диапедезные кровоизлияния, эритроцитарные стазы, смешанные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла

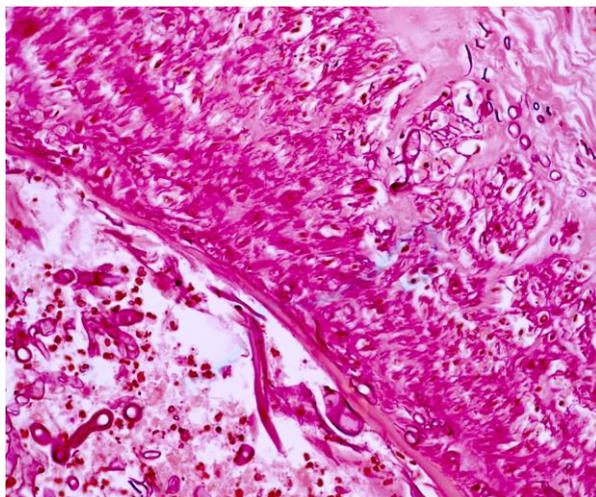
(МЦР), умеренно выраженная воспалительная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами стенки сосуда с деструкцией эндотелия (рис. 1, 2), периваскулярно были выявлены широкие ленточные гифы несептированного мицелия, при окраске с использованием ШИК-реакции в стенке артерии головного мозга обнаружены структуры несептированного мицелия во всех оболочках сосуда, в просвете сосуда смешанный тромб, адгезированный к интиме, в котором определяются гифы гриба (рис. 3). Кроме того, в межклеточном веществе стенок артерий, эластических мембранах и цитоплазме гладкомышечных клеток обнаружен ШИК-положительный материал (углеводы, гликопротеиды, мукополисахариды).



*Рис. 1. Пациент № 1. Ткань головного мозга с наличием гематоксилиновых шаров, выраженным отеком и формированием микрокист. Фибриноидный некроз оболочек мозговой артерии с деструкцией эндотелия и формированием смешанного тромба. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400*



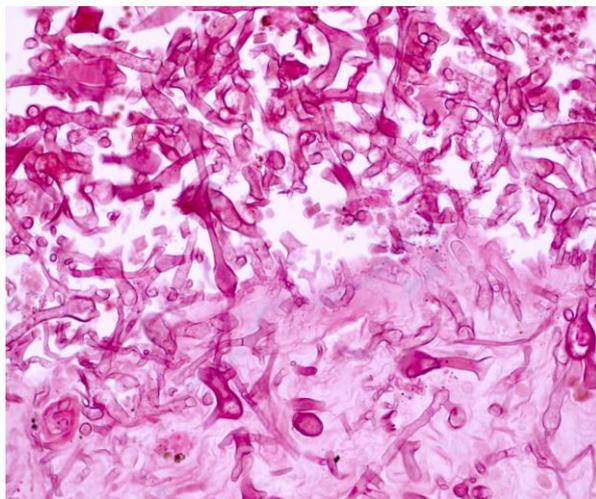
*Рис. 2. Пациент № 1. Ткань головного мозга с периваскулярным отеком. Деструкция и умеренно выраженная воспалительная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами стенки сосуда головного мозга с формированием смешанного тромба. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400*



*Рис. 3. Пациент № 1. Стенка сосуда с наличием несептированного мицелия в оболочках и просвете, деструкция эндотелия, структурные элементы смешанного тромба. ШИК-реакция. Увеличение  $\times 400$*

В обоих случаях при микроскопическом исследовании слизистой оболочки носовой полости обнаруживаются широкие ленточные нити несептированного мицелия, часть из которых ветвится под прямым углом, некоторые гифы заканчиваются округлыми спорами (рис. 4),

в просвете сосуда – смешанный тромб, в котором также определяются широкие лентовидные, не имеющие перегородок гифы, что подтверждает выраженную ангиотропность гриба и его способность к ангиоинвазии, приводящей к тромбозу с некрозом окружающих тканей [2].



*Рис. 4. Пациент № 1. Широкие лентовидные, не имеющие перегородок и ветвящиеся преимущественно под прямым углом гифы гриба в слизистой оболочке носовой полости. ШИК-реакция. Увеличение  $\times 400$*

По нашему мнению, большую роль в патогенезе ангиоинвазии грибов играют морфофункциональные изменения в интиме сосудов, возникающие при СД (микроангиопатия), вызванные конечными продуктами гликирования, активными формами кислорода и оксида азота [1, 5], эндотелиальная дисфункция, развивающаяся за счет прямого цитопатического воздействия вируса SARS-CoV-2 на эндотелий, помимо этого, вирус повреждает эритроциты и,

в следствие образования ферритина, происходит более выраженное повреждение внутренней оболочки сосудов микроциркуляторного русла, которое усугубляется действием оксидативного стресса, вазопатических влияний провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм). Все вышеперечисленные механизмы способствуют ангиоинвазии гриба, продукты жизнедеятельности которого также повреждают сосудистую стенку, активации коагуляционного каскада

с развитием коагулопатии и тромбоза в сосудах разного диаметра [5, 9, 10].

В обоих случаях тромбоз играл важнейшую роль в патогенезе повреждения тканей (головного мозга, глаза, слизистой носовой полости и костных структур). Важно отметить, что тромбоз возникал на фоне антикоагулянтной терапии, и это говорит о том, что, во-первых, при лечении данных состояний следует использовать большие дозы антикоагулянтов, а во-вторых, осуществлять тщательный мониторинг свертывающей и противосвертывающей систем крови, в особенности – Д-димера, который у данных больных определялся нерегулярно. Деструкция костной ткани, отмеченная в обоих случаях, развивается, по нашему мнению, в результате тромбоза, тромбоземболии, микробной эмболии сосудов МЦР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов имелись предпосылки для развития микотической инфекции помимо плохо компенсированного СД, способствующего развитию иммунодефицитных состояний, COVID-19, лечение которого проводилось значительными дозами ГКС, что также могло обеспечивать угнетение иммунитета и рефрактерность гипергликемии к терапии.

К факторам повреждения эндотелия сосудов у данных больных стоит отнести пожилой и старческий возраст больных и эссенциальную артериальную гипертензию.

Повреждение эндотелия сосудов и развитие васкулита при COVID-19 и СД возникает в результате влияния комплекса факторов атерогенной природы, ангиопатических изменений вследствие СД, вызванных конечными продуктами гликирования, кетоновыми телами, за счет влияния оксидативного стресса [1, 5], цитокинового воздействия, прямого цитопатического действия вируса SARS-CoV-2 на внутреннюю стенку сосуда [5, 9, 10], что способствует тромбозу, ангиоинвазии гриба и формированию микробных эмболов и, как следствие, некрозу.

Для ранней диагностики мукормикоза необходимо проводить скрининг пациентов, имеющих факторы риска развития иммунодефицитного состояния и эндотелиальной дисфункции, так как риск неблагоприятных исходов при запущенных случаях высок. Для своевременной диагностики и терапии микозов требуется высокая клиническая настороженность, что будет

способствовать снижению развития осложнений и смертности от данной коморбидной патологии.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Morales-Franco B., Nava-Villalba M., Medina-Guerrero E. O. et al. Host-Pathogen Molecular Factors Contribute to the Pathogenesis of Rhizopus spp. in Diabetes Mellitus. *Current tropical medicine reports*. 2021;8(1):6–17.
2. Ермилов В. В., Смирнов А. В., Дорофеев Н. А. и др. COVID-19-ассоциированный мукормикоз в офтальмологической практике Волгоградского региона. *Архив патологии*. 2022;84(5):43–49.
3. Scharf E. L., Cloft H. J., Wijdicks E. Mucor Thrombus. *Neurocrit Care*. 2016;24(2):268–272.
4. Ochiai H., Iseda T., Miyahara S. et al. Rhinocerebral mucormycosis-case report. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 1993;33(6):373–376.
5. Özbek L., Topçu U., Manay M. et al. COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(6):722–731.
6. Tayabali K., Pothiwalla H., Narayanan S. Epidemiology of COVID-19-Associated Mucormycosis. *Current Fungal Infection Reports*. 2023;1–20.
7. Gupta A., Kayarat B., Gupta N. COVID-19 associated Mucormycosis (CAM): Implications for perioperative physicians – A narrative review. *Saudi J Anaesth*. 2023;17(1):58–64.
8. Monroig V., Tarquinio K. M. Diabetic ketoacidosis and coronavirus disease 2019-associated mucormycosis: a case report. *Journal of Medical Case Report*. 2022;16(1):400.
9. Пархоменко Ю. Г., Смирнов А. В., Быхалов Л. С. и др. Патоморфологические особенности поражения органов при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2020;(2):52–57.
10. Смирнов А. В., Бусинбекова А. И., Григорьева Н. В. и др. Патологическая анатомия коронавирусной инфекции в современных условиях. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2021;(4):5–11.

## REFERENCES

1. Morales-Franco B., Nava-Villalba M., Medina-Guerrero E. O. et al. Host-Pathogen Molecular Factors Contribute to the Pathogenesis of Rhizopus spp. in Diabetes Mellitus. *Current tropical medicine reports*. 2021;8(1):6–17.
2. Ermilov V. V., Smirnov A. V., Dorofeev N. A. et al. COVID-19-associated mucormycosis in ophthalmological practice in the Volgograd region. *Arhiv patologii = Archive of Pathology*. 2022;84(5):43–49. (In Russ).
3. Scharf E. L., Cloft H. J., Wijdicks E. Mucor Thrombus. *Neurocrit Care*. 2016;24(2):268–272.

4. Ochiai H., Iseda T., Miyahara S. et al. Rhino-cerebral mucormycosis-case report. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 1993;33(6):373–376.

5. Özbek L., Topçu U., Manay M. et al. COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(6):722–731.

6. Tayabali K., Pothiwalla H., Narayanan S. Epidemiology of COVID-19-Associated Mucormycosis. *Current Fungal Infection Reports*. 2023;1–20.

7. Gupta A., Kayarat B., Gupta N. COVID-19 associated Mucormycosis (CAM): Implications for perioperative physicians – A narrative review. *Saudi J Anaesth*. 2023;17(1):58–64.

8. Monroig V., Tarquinio K. M. Diabetic ketoacidosis and coronavirus disease 2019-associated mucormycosis: a case report. *Journal of Medical Case Report*. 2022;16(1):400.

9. Parkhomenko Yu. G., Smirnov A. V., Bykhalov L. S. et al. Pathomorphological features of organ damage in coronavirus infection caused by SARS-COV-2. *Volgogradskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2020;(2):52–57. (In Russ).

10. Smirnov A. V., Bisinbekova A. I., Grigorieva N. V. et al. Pathological anatomy of coronavirus infection in modern conditions. *Volgogradskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2021;(4):5–11. (In Russ).

#### Информация об авторах

**Алексей Владимирович Смирнов** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, [alexeysmirnov.volggmu@gmail.com](mailto:alexeysmirnov.volggmu@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

**Александр Николаевич Сасин** – лаборант кафедры, [sasin2001@bk.ru](mailto:sasin2001@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3959-5825>

**Виктор Владимирович Ермилов** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры, [vladimirovich2001@hotmail.com](mailto:vladimirovich2001@hotmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3840-839X>

**Андрей Эдуардович Поплаевский** – главный врач Волгоградского областного патологоанатомического бюро, [vopab@vomi.ac.ru](mailto:vopab@vomi.ac.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8267-6180>

**Олег Анатольевич Чернецкий** – заместитель главного врача по медицинской части Волгоградского областного патологоанатомического бюро, [cherneczkij67@mail.ru](mailto:cherneczkij67@mail.ru)

**Дмитрий Юрьевич Гуров** – доктор медицинских наук, профессор кафедры, [gurov007@mail.ru](mailto:gurov007@mail.ru)

**Рудольф Павлович Самусев** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры, [samusev\\_rudolf@mail.ru](mailto:samusev_rudolf@mail.ru)

**Валерий Семенович Замараев** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры, [vszamarayev@mail.ru](mailto:vszamarayev@mail.ru)

**Леонид Сергеевич Быхалов** – доктор медицинских наук, профессор кафедры, [leonby-vgd@yandex.ru](mailto:leonby-vgd@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2161-5189>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 09.01.2024; одобрена после рецензирования 31.01.2024; принята к публикации 14.02.2024.

#### Information about Authors

**Alexey V. Smirnov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the, [alexeysmirnov.volggmu@gmail.com](mailto:alexeysmirnov.volggmu@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

**Aleksandr N. Sasin** – Laboratory assistant, [sasin2001@bk.ru](mailto:sasin2001@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3959-5825>

**Victor V. Ermilov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department, [vladimirovich2001@hotmail.com](mailto:vladimirovich2001@hotmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3840-839X>

**Andrey E. Poplavskiy** – Chief Physician of the Volgograd Regional Pathological Bureau, [vopab@vomi.ac.ru](mailto:vopab@vomi.ac.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8267-6180>

**Oleg A. Chernetsky** – Deputy Chief Physician for the Medical Unit of the Volgograd Regional Pathological Bureau, [cherneczkij67@mail.ru](mailto:cherneczkij67@mail.ru)

**Dmitry Yu. Gurov** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department, [gurov007@mail.ru](mailto:gurov007@mail.ru)

**Rudolf P. Samusev** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department, [samusev\\_rudolf@mail.ru](mailto:samusev_rudolf@mail.ru)

**Valery S. Zamaraev** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, [vszamarayev@mail.ru](mailto:vszamarayev@mail.ru)

**Leonid S. Bykhalov** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department, [leonby-vgd@yandex.ru](mailto:leonby-vgd@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2161-5189>

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted on 09.01.2024; approved after reviewing 31.01.2024; accepted for publication 14.02.2024.