

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv628598>

Научный обзор



# Клинико-морфологические и патогенетические особенности кожных проявлений при инфекции SARS-CoV-2

Л.О. Севергина, О.Ю. Олисова, Д.М. Мартыненко, Т.А. Демура

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

К настоящему времени наиболее изученными клиническими и морфологическими проявлениями, характерными для вируса SARS-CoV-2, являются лёгочные изменения, а также поражение сердечно-сосудистой системы. Однако оценка COVID-ассоциированных изменений кожи и анализ механизмов их возникновения также представляются нам важными, поскольку часто именно кожные проявления инфекции способны изменить внешность пациента в худшую сторону, так как затрагивают эстетическую сферу и существенно снижают качество жизни. Изучение не только кожных проявлений, характерных для COVID-19, но и их морфологического субстрата и патогенетического базиса, позволяет применить наиболее эффективные методы лечения и обеспечить грамотное ведение пациента в постковидном статусе.

Согласно собранной на сегодняшний день информации, наиболее часто регистрируемыми кожными проявлениями SARS-CoV-2 являются псевдообморожения, макулопапулёзные и везикулярные поражения, крапивница, ливедоидные и некротические поражения, геморрагическая пурпура (васкулиты) и состояния из группы других неклассифицированных поражений кожи. Невзирая на многообразие клинических вариантов SARS-CoV-2-ассоциированных изменений кожи, морфологические стигмы часто бывают трафаретными: это участки лимфогистиоцитарной инфильтрации периваскулярной локализации, наличие фокусов фибриноидного некроза в стенках сосудов, формирование окклюзирующих тромбов, экстравазация эритроцитов. Механизмы повреждения структур эпидермиса и дермы в рамках инфекции COVID-19 могут быть обусловлены воздействием белков комплемента, активацией цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток, избыточным синтезом интерферонов и провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 6, а также реакциями гиперчувствительности. Иммуногистохимический анализ биоптатов кожи у пациентов с различными формами кожных проявлений при SARS-CoV-2, помимо рутинного морфологического исследования, представляет собой важный инструмент в достоверной диагностике COVID-ассоциированной дерматологической патологии, особенно у пациентов с подозрением на перенесённое заболевание в анамнезе и с сомнительными результатами лабораторных показателей.

**Ключевые слова:** инфекция SARS-CoV-2; COVID-19; кожные проявления; морфологическая характеристика.

## Как цитировать:

Севергина Л.О., Олисова О.Ю., Мартыненко Д.М., Демура Т.А. Клинико-морфологические и патогенетические особенности кожных проявлений при инфекции SARS-CoV-2 // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 4. С. 389–398. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv628598>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv628598>

Review

# Clinical and morphological specifics, pathogenetic ways of skin manifestations in SARS-CoV-2 infection

Lyubov O. Severgina, Olga Yu. Olisova, Daria M. Martynenko, Tatiana A. Demura

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## ABSTRACT

To date, the most studied clinical and morphological changes characteristic of SARS-CoV-2 virus are its pulmonary manifestations and cardiovascular involvement. However, the evaluation of COVID-associated skin changes and the analysis of their mechanisms are also important for us, because the skin manifestations of the infection can change the patient's appearance for the worse, i.e. affect the aesthetic sphere and significantly reduce the quality of life. The study of not only skin manifestations of COVID-19, but also their morphological substrate and pathogenetic basis allows us to apply the most effective methods of treatment and provide adequate management of patients even in the post-coital status.

According to the information collected to date, the most frequently reported skin manifestations of SARS-CoV-2 are pseudo-frostbite, maculopapular and vesicular lesions, urticaria, lividoid and necrotic lesions, hemorrhagic purpura (vasculitis), and conditions from the group of other unclassified skin lesions. Despite the variety of clinical variants of SARS-CoV-2-associated skin changes, morphological stigmas are often stencil-like: these are areas of lymphohistiocytic infiltration of perivascular localization, the presence of fibrinoid necrosis foci in the vessel walls, the formation of occlusive thrombi, erythrocyte extravasation. Mechanisms of damage to epidermis and dermis within COVID-19 infection may be due to the influence of complement components, activation of cytotoxic lymphocytes and NK-cells, excessive synthesis of proinflammatory cytokines, in particular, interleukin 6, as well as interferons, hyperergic reactions. In addition to routine morphological, immunohistochemical examination of skin biopsy specimens from patients with different forms of skin manifestations of SARS-CoV-2 infection is an important tool in the diagnostic confirmation of COVID-associated dermatologic pathology, especially in patients with a suspected history of this disease or with problematic laboratory results.

**Keywords:** SARS-CoV-2 infection; COVID-19; skin manifestations; morphological characteristics.

## To cite this article:

Severgina LO, Olisova OYu, Martynenko DM, Demura TA. Clinical and morphological specifics, pathogenetic ways of skin manifestations in SARS-CoV-2 infection. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2024;27(4):389–398. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv628598>

Submitted: 04.03.2024

Accepted: 12.07.2024

Published online: 08.09.2024

## ВВЕДЕНИЕ

С момента официально объявленной пандемии и вплоть до настоящего времени различные проявления инфекции SARS-CoV-2 вызывают интерес у врачей различных специальностей, при этом детальное морфологическое исследование биоптатов поражённых органов играет ключевую роль в понимании патогенеза и клинических проявлений данной инфекции. Кроме того, морфологический базис создаёт основу для разработки эффективных методов лечения, что, в конечном итоге, может способствовать разработке персонализированных стратегий лечения и обеспечить грамотное ведение пациентов даже в постковидном статусе.

В предлагаемом обзоре литературы мы сознательно опирались только на те исследования, где наряду с описанием дерматологических проявлений COVID-19 был представлен также полноценный морфологический анализ.

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К настоящему времени наиболее изученными клиническими и морфологическими проявлениями, характерными для вируса SARS-CoV-2, являются его лёгочные изменения, а также поражение сердечно-сосудистой системы. Однако важными в том числе представляются нам оценка COVID-ассоциированных изменений кожи и анализ механизмов их возникновения, поскольку часто именно кожные проявления инфекции способны изменить внешность пациента в худшую сторону, так как затрагивают эстетическую сферу и существенно снижают качество жизни. Не случайно Целевая группа Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) по борьбе с COVID-19 запустила международный дерматологический реестр COVID-19<sup>1</sup>, где могут быть зарегистрированы клинические случаи поражения кожи при коронавирусной инфекции.

Согласно собранной на сегодняшний день информации, наиболее часто регистрируемыми кожными проявлениями SARS-CoV-2 являются так называемые псевдообморожения, макулопапулёзные и везикулярные поражения, крапивница, ливедоидные и некротические поражения, а также состояния из группы других неклассифицированных поражений кожи [1]. С.А. Rubio-Muniz и соавт. [2] в своём исследовании представили результаты анализа клинических и морфологических особенностей

кожных проявлений COVID-19-инфекции у 34 пациентов. Наиболее часто встречающимися формами были макулопапулёзные экзантемы (10 случаев) и псевдообморожения (9 случаев), за которыми следовали мишеневидные поражения, характерные для многоформной эритемы (5 случаев), пальпируемая пурпура (4 случая), острая крапивница (3 случая) и пузырьные высыпания (2 случая), по одному случаю пришлось на сетчатое ливедо, уртикарные высыпания и зуд. При этом макулопапулёзные экзантемы чаще появлялись на более поздней стадии COVID-19 [2].

С учётом значительного разнообразия кожных проявлений SARS-CoV-2 некоторые авторы предлагают к использованию специальную классификацию, основанную на патогенетических механизмах их развития. В данный классификатор при тяжёлых случаях COVID-19 входят синдромы тромботического повреждения сосудов, опосредованные воздействием комплемента, включающие альтернативный и лектиновый пути активации системы комплемента (как фактор активности врождённого иммунитета), а также способствующие синтезу цитокинов, в частности интерлейкина 6 (IL-6), эндотелием сосудов; стойкий (персистирующий) воспалительный процесс, вызванный Т-клетками и интерфероном I типа; при COVID-19 лёгкой и умеренной степени тяжести — васкулиты кожи (гуморально опосредованные, иммунокомплексные) [3].

На основании обобщения публикаций с анализом клинических и морфологических данных 997 пациентов из девяти стран А.А. Kabanov и соавт. [4] представили наиболее общие и часто встречающиеся морфологические признаки поражений кожи при коронавирусной инфекции, к которым относятся периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат и отёк верхней части дермы, а также частое наличие тромбов в мелких сосудах кожи. Особое внимание авторы обращают на корреляционную связь между результатами морфологического анализа биопсий кожи и данными аутопсии, когда изучались в основном периферические отделы лёгких, что указывает на схожесть патогенетических механизмов их повреждения. Морфологические изменения сопряжены с инфицированием вирусом SARS-CoV-2 и повреждением эндотелиальных клеток, что приводит к развитию васкулита диффузного характера с образованием диссеминированных внутрисосудистых тромбов и сопровождается появлением периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации [4]. В другом исследовании по изучению биопсийного материала лёгких и кожи 5 пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и выраженными кожными проявлениями авторы установили во всех образцах характерную особенность — наличие признаков генерализованного поражения микрососудов с формированием тромбов. По мнению исследователей, данная патология,

<sup>1</sup> American Academy of Dermatology Association [Интернет]. COVID-19 dermatology registry. Режим доступа: <https://www.aad.org/member/clinical-quality/clinical-care/covid-19/registry>.

затрагивающая сосуды микроциркуляции как лёгких, так и кожи, опосредуется интенсивной активацией определённых фракций комплемента. Подтверждением этому стало обнаружение в ткани лёгкого двух обследованных пациентов повреждения капилляров межальвеолярных перегородок с выраженным отложением фракций комплемента C5b-9, C4d и MASP2. Одновременно с описанными выше изменениями в коже обнаружены тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, образование которых обусловлено недостаточным количеством комплемента. В трёх случаях ретиформной пурпуры у пациентов было выявлено отложение фракций комплемента C5b-9 и C4d в биоптатах, взятых как из зоны кожных поражений, так и из внешне неизменённой кожи. Кроме того, была выявлена сопряжённая экспрессия и локализация спайковых гликопротеинов SARS-CoV-2 с C4d и C5b-9 фракциями комплемента в капиллярах межальвеолярных перегородок и в сосудах микроциркуляторного русла дермы. На основании результатов исследования авторы пришли к выводу, что по крайней мере случаи тяжело протекающей и резистентной к терапии инфекции COVID-19 могут быть ассоциированы с синдромом катастрофического повреждения сосудов микроциркуляторного русла (*catastrophic microvascular injury syndrome*), развившегося путём активации определённых фракций комплемента, и связанного с этим прокоагулянтным состоянием [5].

R. Gianotti и соавт. [6] описали в своей работе клинические и морфологические особенности пациентов с различными кожными проявлениями COVID-19: у 59-летней женщины с распространёнными пятнами на руках, туловище и нижних конечностях; 89-летней женщины с экзантемой на туловище и руках; 57-летнего мужчины с остро развившимся распространённым зудящим высыпанием в виде эритематозных пятен и папул. Морфологическая картина в первых двух случаях соответствовала вирусной экзантеме, так как был выявлен дермальный лимфоцитарный периваскулярный инфильтрат. Интересно, что в биоптате кожи первой пациентки были обнаружены тромбы в мелких сосудах дермы, а в образце кожи второй пациентки микротромбы отсутствовали, однако были выявлены признаки, характерные для лимфоцитарного васкулита — манжеты лимфоцитов, окружающих мелкие кровеносные сосуды (явления васкулита), а также кровоизлияния в средней части дермы. В биоптате кожи третьего пациента выявлены морфологические признаки переходящего акантолитического дерматоза (болезнь Гровера) с наличием многоядерных клеток в сочетании с присутствием в эпидермисе дискератоза, супрабазальных щелей, похожих на акантолитические, а также наличием баллонной герпесоподобной дистрофии, небольшого количества клеток Лангерганса и единичных некротизированных кератиноцитов; в дерме определялся плотный лимфоцитарный инфильтрат с незначительным количеством эозинофилов. По мнению авторов, такой поверхностный дерматит с некрозом отдельных кератиноцитов,

окружённых лимфоцитами, может быть вызван активацией цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток, повреждающих кератиноциты, а также последующим каскадным синтезом провоспалительных цитокинов [6].

В работе M. Herrero-Moyano и соавт. [7] представлены данные 8 пациентов (четырёх мужчин и четырёх женщин, средний возраст которых составлял 72,2 года) с экзантемой, развившейся на фоне подтверждённой инфекции COVID-19. Клинически у большинства пациентов высыпания варьировали от нечётко очерченных пятен до сливающейся пятнисто-папулёзной сыпи, некоторые из образований имели фиолетовый центр; на туловище высокая концентрация высыпаний отмечалась в области спины и естественных складок тела; у одного из пациентов наблюдались пустулёзные элементы и шелушение. При гистологическом исследовании биоптатов, взятых из зоны высыпаний у 3 пациентов, были выявлены характерные признаки повреждения сосудов с микротромбами в капиллярах дермы и экстравазацией эритроцитов, но без фибриноидного некроза стенок сосудов. Формирование тромбов в сосудах микроциркуляторного русла дермы авторы связывают с поражением эндотелия и феноменом эндотелиальной дисфункции, развившимся на фоне инфекции SARS-CoV-2. Интересно, что большая выраженность морфологических изменений, в частности более густой периваскулярный воспалительный инфильтрат, обнаружены при большей длительности COVID-19, в материале тех пациентов, у кого биопсии были выполнены позже. Похожие морфологические изменения представлены и в других работах, когда в рамках гистологического исследования макулопапулёзных высыпаний, индуцированных COVID-19 (18 наблюдений), во всех случаях биопсии кожи (4 пациента) выявлен умеренно выраженный лимфоцитарный инфильтрат, расположенный периваскулярно в поверхностных отделах дермы [8].

Обсуждая кожные проявления COVID-19, нельзя не остановиться на таком интересном феномене, как акральные псевдообморожения, тем более что данные изменения обычно развиваются у молодых пациентов. В одном из исследований описывается 4 случая так называемых ковидных пальцев, или псевдообморожений, у детей и подростков, у которых, помимо этого, наблюдались и кожные поражения, сходные с многоформной эритемой [9]. В биоптатах кожи двух пациентов были выявлены морфологические признаки, не характерные для многоформной эритемы, такие как выраженный периваскулярный и перизккринный инфильтрат в глубоких отделах дермы при отсутствии некроза кератиноцитов. Иммуногистохимическое исследование на спайковый белок SARS-CoV-2 продемонстрировало его экспрессию гранулярного характера в эндотелии сосудов и эпителиальных клетках эккринных желёз в обоих биоптатах. Авторы обращают внимание, что сочетание многоформной эритемы и псевдообморожений, развившихся на фоне COVID-19, а также положительный результат

иммуногистохимических исследований на спайковый белок убедительно свидетельствуют о прямой патогенетической связи между эритемоподобными поражениями кожи и инфекцией SARS-CoV-2 [9].

Неоднозначные данные приведены в работе R. Mahieu и соавт. [10], в которой представлен разбор клинических случаев 10 молодых пациентов (средний возраст 27 лет) с характерными для COVID-19 акральными псевдообморожениями кожных покровов. При морфологическом анализе биопсий кожи у всех пациентов был обнаружен периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат в поверхностном и глубоком слое дермы; в одном случае был выявлен фибриноидный некроз стенки артериолы глубокого слоя дермы. Данные изменения в целом характерны для COVID-ассоциированных поражений кожи. Обращает на себя внимание тот факт, что во всех случаях результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 из отделяемого носоглотки и из образцов кожи были отрицательными; кроме того, специфические антитела (IgA и IgG) к SARS-CoV-2 также не были обнаружены. Ввиду таких необычных результатов (наличие характерных для COVID-19 кожных поражений в сочетании с патогномичными морфологическими признаками при отрицательных результатах ПЦР и отсутствии антител к SARS-CoV-2) автор предлагает свою гипотезу о возможном индуцировании кожных симптомов не самим вирусом, а активированными при воспалении цитотоксическими CD8+ Т-клетками, способными повреждать как инфицированные кератиноциты, так и эндотелиальные клетки [10].

Возвращаясь к патогенетическим механизмам развития псевдообморожений, следует упомянуть некоторые работы, авторы которых выдвигали гипотезы об иммунном генезе данного феномена. Неадекватная иммунная активность (по типу гиперергической реакции), связанная с цитокиновым штормом и избыточным синтезом интерферона-1 $\alpha$ , объясняет отрицательные серологические и ПЦР-тесты, поскольку в данном случае возможна быстрая элиминация вируса без выработки обнаруживаемых при проведении тестов антител [11].

Несмотря на то, что феномен псевдообморожений наиболее типичен для пациентов молодого возраста, в литературе встречаются упоминания и о пожилых пациентах, страдающих данной патологией. Так, кожные проявления, похожие на обморожение пальцев, развившиеся в рамках подтвержденной тестом ПЦР инфекции COVID-19, описаны у пациентки 80 лет. При морфологическом исследовании биоптата кожи в дерме были обнаружены слабовыраженные лимфогистиоцитарные периваскулярные инфильтраты, в том числе диффузного характера. В некоторых мелких сосудах дермы присутствовали тромбы, напоминающие по строению фибриновые. Методом флуоресцентной иммуногистохимии в биоптате кожи была выявлена экспрессия спайкового белка SARS-CoV-2 [12].

В одной из публикаций представлен клинический случай 81-летнего мужчины, страдавшего тяжелой двусторонней пневмонией при отрицательном мазке на COVID-19, однако имевшего при этом петехиальные высыпания на пальцах рук и ног (по типу псевдообморожений), которые трансформировались через несколько дней в геморрагические пузыри и очаги некроза. В биоптате кожи из пораженного участка выявлены частичный некроз поверхностной части эпидермиса; слабовыраженный воспалительный инфильтрат в сосочковом слое дермы, состоящий преимущественно из нейтрофилов; экстрavasация эритроцитов и очаговая инфильтрация стенок кровеносных сосудов нейтрофилами, что морфологически соответствует васкулиту с поражением мелких сосудов. Необычно, что типичных COVID-ассоциированных морфологических изменений в биоптатах обнаружено не было: тромбы в просветах сосудов отсутствовали, лимфоидный периваскулярный инфильтрат в глубоких слоях дермы также не обнаружен. Проведенный позднее тест на COVID-19 дал положительный результат; через 17 дней после развития кожных проявлений пациент скончался от легочных осложнений [13].

Говоря о феномене псевдообморожений, необходимо упомянуть работу С.М. Магго и соавт. [3], в которой исследователи анализировали данные достаточно большого количества пациентов с COVID-19 ( $n=55$ ). Все пациенты имели кожные признаки, развившиеся на фоне тромбоза крупных подкожных сосудов артериального типа, что было обусловлено генерализованным прокоагулянтным состоянием, подтвержденным лабораторными методами. Характерной морфологической особенностью всех изучаемых биоптатов кожи авторы считают минимально выраженные признаки воспаления: обнаружены признаки тромбогенной васкулопатии, ассоциированной со слабо-воспалительной периваскулярной реакцией [3].

Отдельно следует остановиться на случаях COVID-индуцированных дерматологических изменений, когда имел место феномен клинической мимикрии, при этом кожные проявления соответствовали определенной нозологии, которая не находила своего подтверждения при морфологическом исследовании биоптата кожи. Такое наблюдение представила группа исследователей во главе с P. Rodríguez-Jiménez [14], описав у 60-летней пациентки с COVID-19 кожные поражения, напоминающие крапивницу, но по факту не являющиеся ею. Пациентке была проведена биопсия кожи, выявившая слабовыраженный вакуольный дерматит поверхностного характера с редко встречающимися некротизированными кератиноцитами и отсутствием эозинофилов в воспалительном инфильтрате: перечисленные морфологические изменения более характерны для многоформной эритемы. Кроме того, были описаны два случая так называемого уртикарного васкулита у пациентов с бессимптомно протекающей инфекцией COVID-19. Клинические проявления заболевания внешне напоминали крапивницу, однако

при морфологическом анализе биоптатов кожи в обоих случаях был обнаружен воспалительный инфильтрат периваскулярной локализации в виде скоплений нейтрофилов, а также феномен лейкоцитоклазии, т.е. признаки лейкоцитокластического васкулита. Кроме того, при проведенном иммуногистохимическом исследовании выявлено наличие нуклеокапсида SARS-CoV-2 в эпителии потовых желёз, кератиноцитах эпидермиса и эндотелии мелких кровеносных сосудов [15].

Особую группу среди COVID-ассоциированных заболеваний кожи составляют больные с клинической картиной геморрагического кожного васкулита (геморрагической пурпуры): интересным является тот факт, что во всех описанных клинических наблюдениях речь идёт о морфологически подтверждённом лейкоцитокластическом васкулите. Один из случаев был представлен в работе V. Saruto и соавт. [16], когда у тяжело больного пациента с положительным ПЦР-тестом на COVID-19 была диагностирована генерализованная пурпура с морфологическими признаками лейкоцитокластического васкулита. При исследовании биопсии кожи в поверхностном и глубоком слое дермы был выявлен воспалительный периваскулярный инфильтрат, состоящий из нейтрофилов, отмечен фибриноидный некроз стенок сосудов с экстравазацией эритроцитов: перечисленные изменения являются типичными для лейкоцитокластического васкулита.

Буллёзная форма геморрагического васкулита, развившегося у пожилого пациента 79 лет на фоне инфекции COVID-19, описана S. Negrini и соавт. [17]. Интересно, что при первичном тестировании мазка из носоглотки на COVID-19 результаты ПЦР были отрицательными, и только через 15 дней после госпитализации, уже после нарастания характерной лёгочной симптоматики, положительный результат ПЦР подтвердил инфекцию SARS-CoV-2. Через 10 дней от начала комплексной терапии, включая глюкокортикоиды, у пациента появились многочисленные буллёзные высыпания на коже шеи и тыльной поверхности кистей, не сопровождающиеся зудом. Были проведены различные лабораторные исследования для исключения пузырных дерматозов, однако все результаты были в норме. Корректный диагноз был выставлен только после морфологического анализа биопсии кожи, который выявил типичную картину лейкоцитокластического васкулита. Полученные результаты позволили исследователям выдвинуть гипотезу о том, что именно воспалительное повреждение стенок сосудов является одним из основных патогенетических механизмов развития кожных проявлений инфекции SARS-CoV-2 [17].

Похожий случай был описан у 83-летней женщины с поражением мелких сосудов кожи в виде пальпируемых папул пурпурного цвета и пузырей с серозно-геморрагическим содержимым, локализованных на обеих голенях, ступнях и пальцах ног, при этом ПЦР-тест на SARS-CoV-2 дал отрицательный результат. Проведённый позднее серологический экспресс-тест на SARS-CoV-2 антитела (IgM

и IgG) был положительным. По результатам гистологического исследования биоптата кожи был выявлен лейкоцитокластический васкулит с характерными для него морфологическими стигмами в виде периваскулярной нейтрофильной инфильтрации, фокусов фибриноидного некроза в стенках сосудов, экстравазации эритроцитов, а также некроза базального слоя эпидермиса. По мнению авторов, обнаруженный у пациентки васкулит мелких сосудов кожи является следствием иммунной реакции на отложение вирусного антигена; также он может быть сопряжён с повреждением эндотелия в результате негативного действия провоспалительного цитокина IL-6, активно синтезирующегося в разгар заболевания COVID-19 и активирующего аутоиммунные реакции [18].

В одной из работ представлен анализ развития у детей синдрома гипервоспалительного шока при инфекции COVID-19 — лихорадка, сопряжённая с кожными высыпаниями, конъюнктивитом, болями в животе вплоть до развития гемодинамического шока с тяжёлым поражением миокарда. Авторы отмечают, что во многих случаях ПЦР-тест на COVID-19 из носоглотки детей был отрицательным, что затрудняло установление этиологии кожных высыпаний. Авторы представили подробный разбор клинического случая подростка с синдромом гипервоспалительного шока, сопровождающегося кожными поражениями волосистой части головы в виде умеренно отёчных и эритематозных бляшек с быстрым прогрессированием до полиорганной недостаточности. Интересно, что повторные ПЦР-тесты на SARS-CoV-2 образцов носоглотки, кала и бронхоальвеолярного лаважа были отрицательными, однако два серологических теста на IgG SARS-CoV-2 дали положительный результат. Морфологическое исследование биоптата кожи выявило характерные признаки лейкоцитокластического васкулита: некроз эпидермиса и большей части дермы, периваскулярная нейтрофильная инфильтрация с элементами лейкоцитоклазии, экстравазация эритроцитов, фибриновые тромбы в капиллярах дермы. По результатам прямой иммунофлуоресценции были выявлены отложения C3b фракции комплемента и IgA в стенках артериол в глубоких отделах дермы. С учётом того, что ПЦР-тесты на SARS-CoV-2 были отрицательными, в данном случае можно говорить об иммуноопосредованном патогенезе синдрома гипервоспалительного шока (по типу гиперергической реакции), а не о прямом действии самого патогена [19].

Анализ морфологических изменений при SARS-CoV-2-индуцированной кожной сыпи приводится в работе C. Zengarini и соавт. [20]. Авторы акцентируют внимание на том, что при исследовании биоптатов кожи морфологическая картина принципиально не отличалась от таковой при высыпаниях иной вирусной этиологии, за исключением чрезмерно расширенных сосудов дермы. Данный морфологический признак, по мнению авторов, можно потенциально рассматривать как один из характерных для кожных проявлений инфекции COVID-19 [20].

Об отсутствии особых отличительных признаков при морфологическом исследовании разных вариантов кожных высыпаний, ассоциированных с COVID-19, идёт речь и в других работах. Описана серия клинических случаев 28 пациентов с подтверждённым COVID-19 и разнообразными кожными проявлениями без специфических морфологических особенностей. При изучении биоптатов кожи были обнаружены такие изменения, как отёк эпидермиса (спонгиоз) с вакуолизацией базальных клеток, периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью нейтрофилов и эозинофилов в поверхностных отделах дермы. Данные морфологические изменения в целом можно считать стереотипными для SARS-CoV-2-ассоциированных кожных проявлений [21].

Помимо изучения морфологических особенностей кожных проявлений, вызванных вирусом SARS-CoV-2, существуют исследования, целью которых является верификация частиц самого «виновника» заболевания — спайкового белка SARS-CoV-2, в том числе в тех случаях, когда при первичном обследовании больных ПЦР-тест был отрицательным. Так, E. Welsh и соавт. [22] представил данные 3 пациентов с COVID-ассоциированными кожными проявлениями в виде высыпаний, напоминающих отрубевидный лишай, при первичном отрицательном результате ПЦР-теста и негативных серологических исследованиях на SARS-CoV-2. Морфологически в биоптатах кожи всех троих пациентов были обнаружены признаки, в целом характерные для поражений кожи, индуцированных COVID-19, а именно периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат в поверхностном слое дермы, экстравазаты эритроцитов. После проведения иммуногистохимического исследования в биоптатах кожи всех троих больных выявлена экспрессия спайкового белка SARS-CoV-2, что явилось достоверным подтверждением наличия патогенетической связи между данной инфекцией и развитием дерматологической патологии [22].

Интересные результаты получены J. Liu и соавт. [23] при изучении взятых во время аутопсии фрагментов кожи 5 пациентов, скончавшихся от последствий COVID-19. При иммуногистохимическом исследовании были выявлены экспрессия спайковых белков SARS-CoV-2 не только в эндотелии сосудов, но в эпителиальных клетках потовых желёз, а также участки лимфоцитарной инфильтрации в субэпидермальной зоне и вблизи эккринных желёз дермы. Помимо поражения вирусом SARS-CoV-2 потовых желёз и их протоков, также было обнаружено и его воздействие на мелкие сосуды дермы в виде васкулита с выраженной периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами и набуханием клеток эндотелия, что является одним из характерных морфологических признаков COVID-ассоциированных заболеваний кожи [23].

В одной из работ представлена иммуногистохимическая оценка наличия капсидных белков SARS-CoV-2 в 12 образцах кожи пациентов, скончавшихся от COVID-19.

Авторы обнаружили, что вирусный спайковый белок без вирусной РНК, так называемый псевдовирин, локализовался в ACE2+ клетках дермального и подкожно-жирового (гиподерма) микроциркуляторного русла. При этом экспрессия спайкового белка выявлена как в визуально поражённой коже, так и в визуально интактной, а также в эндотелии капилляров головного мозга. При проведении морфологического исследования образцов различных тканей, взятых во время аутопсии пациентов, скончавшихся от COVID-19 (почки, головной мозг, сердце, кожа, печень), были обнаружены признаки тромбоза сосудов различного диаметра, сопряжённые с повреждением эндотелия, при отсутствии периваскулярной воспалительной инфильтрации. Авторы акцентировали внимание на том, что как и в случае с иммуногистохимическим исследованием, повреждение микрососудистого русла наблюдалось не только в местах высыпаний, но и на участках, где кожа выглядела абсолютно нормальной [24].

Необходимо отметить, что существует целый ряд научных работ, посвящённых манифестации и обострению течения таких хронических дерматозов, как псориаз, болезнь Девержи, буллёзные дерматозы, склеродермия, красная волчанка [25, 26]. Однако патоморфологическое исследование кожных изменений проводилось не во всех случаях, а при его проведении не было выявлено каких-либо специфических морфологических изменений, характерных для вирусной патологии. При этом ни в одной из работ не выполнялось исследование полученных биоптатов на наличие или отсутствие спайкового протеина SARS-CoV-2. Проведение иммуногистохимического исследования у пациентов с хроническими дерматозами на фоне инфекции SARS-CoV-2 необходимо рассматривать как обязательное условие для определения причины возникновения или обострения кожных заболеваний, а также разработки персонализированных подходов к терапии таких пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе проведённого анализа клинических особенностей и морфологической характеристики кожных проявлений, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2, можно утверждать, что у данных пациентов наблюдаются определённые паттерны изменений кожи, связанные с повреждением эндотелия сосудов микроциркуляции и феноменом коагулопатии, а также вирусиндуцированной активностью иммунокомпетентных клеток, прежде всего цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток, которые в ряде случаев вызывают некротические изменения клеток эпидермиса и эндотелия сосудов дермы. Что же касается случаев тяжело протекающей инфекции COVID-19, то, по мнению ряда авторов, они могут быть ассоциированы с синдромом катастрофического повреждения сосудов микроциркуляции (catastrophic microvascular injury syndrome), развившегося после активации

определённых фракций комплемента, и связанным с этим прокоагулянтным состоянием. Кроме того, следует учитывать тот факт, что формирование микротромбов в рамках синдрома коагулопатии носит системный характер, поскольку имеет место сопряжённое поражение микрососудов дермы и капилляров межальвеолярных перегородок лёгких — целевого органа при SARS-CoV-2.

Обнаружение вирусных частиц в эндотелии кровеносных сосудов кожи и капилляров лёгких у пациентов с COVID-19 при иммуногистохимическом исследовании является подтверждением системности и трафаретности морфологических изменений. Можно утверждать, что иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи у пациентов с различными формами кожных проявлений при SARS-CoV-2 представляет собой важный инструмент в достоверной диагностике COVID-ассоциированной дерматологической патологии, особенно у пациентов с подозрением на перенесённое заболевание в анамнезе и с сомнительными результатами лабораторных показателей. Что же касается группы хронических дерматозов, развившихся на фоне SARS-CoV-2, в научной базе данных нам не удалось найти исследований, морфологически подтверждающих ассоциацию кожного процесса с перенесённой вирусной инфекцией.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galvan Casas C., Catala A., Carretero Hernandez G., et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases // *Br J Dermatol* 2020. Vol. 183, N 1. P. 71–77. doi: 10.1111/bjd.19163
- Rubio-Muniz C.A., Puerta-Peña M., Falkenhain-López D., et al. The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19: Clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 10. P. e574–e576. doi: 10.1111/jdv.16734
- Magro C., Nuovo G., Mulvey J.J., et al. The skin as a critical window in unveiling the pathophysiologic principles of COVID-19 // *Clin Dermatol*. 2021. Vol. 39, N 6. P. 934–965. EDN: MHCWBS doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.07.001
- Kubanov A.A., Deryabin D.G. Skin manifestations in COVID-19 provide a clue for disease's pathophysiology understanding // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. Vol. 35, N 1. P. e3–e4. doi: 10.1111/jdv.16902
- Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases // *Transl Res*. 2020. N 220. P. 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
- Gianotti R., Veraldi S., Recalcati S., et al. Cutaneous clinicopathological findings in three COVID-19-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100, N 8. P. adv00124. doi: 10.2340/00015555-3490
- Herrero-Moyano M., Capusan T.M., Andreu-Barasoain M., et al. A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 9. P. e460–e464. doi: 10.1111/jdv.16631
- Reymundo A., Fernández-Bernáldez A., Reolid A., et al. Clinical and histological characterization of late appearance maculopapular eruptions in association with the coronavirus disease 2019. A case series of seven patients // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 12. P. e755–e757. doi: 10.1111/jdv.16707
- Torrelo A., Andina D., Santonja C., et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19 // *Pediatr Dermatol*. 2020. Vol. 37, N 3. P. 442–446. doi: 10.1111/pde.14246
- Mahieu R., Tillard L., Le Guillou-Guillemette H., et al. No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19? // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 10. P. e546–e548. doi: 10.1111/jdv.16688
- Arkin L.M., Moon J.J., Tran J.M., et al. From your nose to your toes: A review of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic: Associated pernio // *J Invest Dermatol*. 2021. Vol. 141, N 12. P. 2791–2796. EDN: BMFJXX doi: 10.1016/j.jid.2021.05.024
- Gambichler T., Reuther J., Stücker M., et al. SARS-CoV-2 spike protein is present in both endothelial and eccrine cells of a chilblain-like skin lesion // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. Vol. 35, N 3. P. e187–e189. doi: 10.1111/jdv.16970

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Л.О. Северина, О.Ю. Олисова — концепция и дизайн, редактирование текста; Д.М. Мартыненко — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Т.А. Демура — редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. L.O. Severgina, O.Yu. Olishova — study design and conception, writing and editing the article; D.M. Martynenko — collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the manuscript; T.A. Demura — editing the article.

13. Calvão J., Relvas M., Pinho A., et al. Acro-ischæmia and COVID-19 infection: Clinical and histopathological features // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 11. P. e653–e754. doi: 10.1111/jdv.16687
14. Rodríguez-Jiménez P., Chicharro P., De Argila D., et al. Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria: A case with clinicopathological correlation // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 9. P. e459–e460. doi: 10.1111/jdv.16618
15. Criado P.R., Criado R.F., Gianotti R., et al. Urticarial vasculitis revealing immunolabelled nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 in two Brazilian asymptomatic patients: The tip of the COVID-19 hidden iceberg? // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021. Vol. 35, N 9. P. e563–e566. EDN: ZREFZN doi: 10.1111/jdv.17391
16. Caputo V., Schroeder J., Rongioletti F. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19 // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 10. P. e579–e581. doi: 10.1111/jdv.16737
17. Negrini S., Guadagno A., Greco M., et al. An unusual case of bullous haemorrhagic vasculitis in a COVID-19 patient // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 11. P. e675–e676. doi: 10.1111/jdv.16760
18. Mayor-Ibarguren A., Feito-Rodríguez M., Quintana Castanedo L., et al. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: A case report // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 10. P. e541–e542. doi: 10.1111/jdv.16670
19. Schnapp A., Abulhija H., Maly A., et al. Introductory histopathological findings may shed light on COVID-19 paediatric

- hyperinflammatory shock syndrome // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 11. P. e665–e667. doi: 10.1111/jdv.16749
20. Zengarini C., Orioni G., Cascavilla A., et al. Histological pattern in COVID-19-induced viral rash // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 9. P. e453–e454. doi: 10.1111/jdv.16569
21. Barrera-Godínez A., Méndez-Flores S., Gatica-Torres M., et al. Not all that glitters is COVID-19: A case series demonstrating the need for histopathology when skin findings accompany SARS-CoV-2 infection // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021. Vol. 35, N 9. P. 1865–1873. doi: 10.1111/jdv.17381
22. Welsh E., Cardenas-de la Garza J.A., Brussolo-Marroquín E., et al. Negative SARS-CoV-2 antibodies in patients with positive immunohistochemistry for spike protein in pityriasis rosea-like eruptions // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022. Vol. 36, N 9. P. e661–e662. EDN: PVBVHO doi: 10.1111/jdv.18186
23. Liu J., Li Y., Liu L., et al. Infection of human sweat glands by SARS-CoV-2 // *Cell Discov.* 2020. Vol. 6, N 1. P. 84. EDN: IOUPHB doi: 10.1038/s41421-020-00229-y
24. Magro C.M., Mulvey J., Kubiak J., et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome // *Ann Diagn Pathol.* 2021. N 50. P. 151645. EDN: DGPOCV doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645
25. Aram K., Patil A., Goldust M., Rajabi F. COVID-19 and exacerbation of dermatological diseases: A review of the available literature // *Dermatol Ther.* 2021. Vol. 34, N 6. P. e15113. doi: 10.1111/dth.15113
26. Chang R., Yen-Ting Chen T., Wang S.I., et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study // *Eclinical Med.* 2023. N 56. P. 101783. EDN: NILKOU doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101783

## REFERENCES

1. Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71–77. doi: 10.1111/bjd.19163
2. Rubio-Muniz CA, Puerta-Peña M, Falkenhain-López D, et al. The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19: Clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e574–e576. doi: 10.1111/jdv.16734
3. Magro C, Nuovo G, Mulvey JJ, et al. The skin as a critical window in unveiling the pathophysiologic principles of COVID-19. *Clin Dermatol.* 2021;39(6):934–965. EDN: MHCWBS doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.07.001
4. Kubanov AA, Deryabin DG. Skin manifestations in COVID-19 provide a clue for disease's pathophysiology understanding. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):e3–e4. doi: 10.1111/jdv.16902
5. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;(220):1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
6. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, et al. Cutaneous clinicopathological findings in three COVID-19-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(8):adv00124. doi: 10.2340/00015555-3490
7. Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, et al. A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e460–e464. doi: 10.1111/jdv.16631
8. Reymundo A, Fernández-Bernáldez A, Reolid A, et al. Clinical and histological characterization of late appearance maculopapular eruptions in association with the coronavirus disease 2019. A case series of seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):e755–e757. doi: 10.1111/jdv.16707
9. Torrelo A, Andina D, Santonja C, et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(3):442–446. doi: 10.1111/pde.14246
10. Mahieu R, Tillard L, Le Guillou-Guillemette H, et al. No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e546–e548. doi: 10.1111/jdv.16688
11. Arkin LM, Moon JJ, Tran JM, et al. From your nose to your toes: A review of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic: Associated pernio. *J Invest Dermatol.* 2021;141(12):2791–2796. EDN: BMFJXX doi: 10.1016/j.jid.2021.05.024
12. Gambichler T, Reuther J, Stücker M, et al. SARS-CoV-2 spike protein is present in both endothelial and eccrine cells of a chilblain-like skin lesion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):e187–e189. doi: 10.1111/jdv.16970
13. Calvão J, Relvas M, Pinho A, et al. Acro-ischæmia and COVID-19 infection: Clinical and histopathological features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):e653–e754. doi: 10.1111/jdv.16687
14. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, et al. Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria: A case

with clinicopathological correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e459–e460. doi: 10.1111/jdv.16618

15. Criado P.R., Criado R.F., Gianotti R., et al. Urticarial vasculitis revealing immunolabelled nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 in two Brazilian asymptomatic patients: The tip of the COVID-19 hidden iceberg? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):e563–e566. EDN: ZREFZN doi: 10.1111/jdv.17391

16. Caputo V, Schroeder J, Rongioletti F. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e579–e581. doi: 10.1111/jdv.16737

17. Negrini S, Guadagno A, Greco M, et al. An unusual case of bullous haemorrhagic vasculitis in a COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):e675–e676. doi: 10.1111/jdv.16760

18. Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodriguez M, Quintana Castanedo L, et al. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: A case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e541–e542. doi: 10.1111/jdv.16670

19. Schnapp A, Abulhija H, Maly A, et al. Introductory histopathological findings may shed light on COVID-19 paediatric hyperinflammatory shock syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):e665–e667. doi: 10.1111/jdv.16749

20. Zengarini C, Orioni G, Cascavilla A, et al. Histological pattern

in COVID-19-induced viral rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e453–e454. doi: 10.1111/jdv.16569

21. Barrera-Godínez A, Méndez-Flores S, Gatica-Torres M, et al. Not all that glitters is COVID-19: A case series demonstrating the need for histopathology when skin findings accompany SARS-CoV-2 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1865–1873. doi: 10.1111/jdv.17381

22. Welsh E, Cardenas-de la Garza JA, Brussolo-Marroquín E, et al. Negative SARS-CoV-2 antibodies in patients with positive immunohistochemistry for spike protein in pityriasis rosea-like eruptions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):e661–e662. EDN: PVBVHO doi: 10.1111/jdv.18186

23. Liu J, Li Y, Liu L, et al. Infection of human sweat glands by SARS-CoV-2. *Cell Discov.* 2020;6(1):84. EDN: IOUPHB doi: 10.1038/s41421-020-00229-y

24. Magro CM, Mulvey J, Kubiak J, et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann Diagn Pathol.* 2021;(50):151645. EDN: DGPOCV doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645

25. Aram K, Patil A, Goldust M, Rajabi F. COVID-19 and exacerbation of dermatological diseases: A review of the available literature. *Dermatol Ther.* 2021;34(6):e15113. doi: 10.1111/dth.15113

26. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Eclinical Med.* 2023;(56):101783. EDN: NILKOU doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101783

## ОБ АВТОРАХ

### \* Мартыненко Дарья Марковна;

адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2;  
ORCID: 0000-0002-5123-6473;  
eLibrary SPIN: 7402-2532;  
e-mail: dariamart19@mail.ru

### Севергина Любовь Олеговна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-4393-8707;  
eLibrary SPIN: 3343-1752;  
e-mail: severgina\_l\_o@staff.sechenov.ru

### Олисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор,

чл.-корр. РАН;  
ORCID: 0000-0003-2482-1754;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
e-mail: olisovaolga@mail.ru

### Демуря Татьяна Александровна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-6946-6146;  
eLibrary SPIN: 2198-5765;  
e-mail: demura\_t\_a@staff.sechenov.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

### \* Daria M. Martynenko;

address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0002-5123-6473;  
eLibrary SPIN: 7402-2532;  
e-mail: dariamart19@mail.ru

### Lyubov O. Severgina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-4393-8707;  
eLibrary SPIN: 3343-1752;  
e-mail: severgina\_l\_o@staff.sechenov.ru

### Olga Yu. Olishova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0003-2482-1754;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
e-mail: olisovaolga@mail.ru

### Tatiana A. Demura, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-6946-6146;  
eLibrary SPIN: 2198-5765;  
e-mail: demura\_t\_a@staff.sechenov.ru