



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредитель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

**Издатель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

[www.iacmac.ru](http://www.iacmac.ru)

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

**Подписка на сайте издателя**  
<https://service.iacmac.ru>

**Адрес для корреспонденции**  
214019, г. Смоленск, а/я 5.  
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[info@cmac-journal.ru](mailto:info@cmac-journal.ru)

Электронная версия журнала:  
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

## Содержание

### От редакции

Веселов А.В.

- 292 Изменения в номенклатуре патогенных для человека микромицетов

### Болезни и возбудители

Шадривова О.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Панчишина К.А., Гусев Д.А., Вашукова М.А., Мещанинова С.Г., Завражнов А.А., Митичкин М.С., Мамонов А.Г., Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Ловцевич Н.В., Кулешов В.Г., Шагдилеева Е.В., Оганесян Э., Десятик Е.А., Борзова Ю.В., Игнатъева С.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.

- 295 Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования

Ортенберг Э.А.

- 303 Инфекция *C. difficile*: клинко-экономическая оценка алгоритмов фармакотерапии антибиотикоассоциированной диареи в свете современных рекомендаций

Ортенберг Э.А.

- 308 Трансплантация фекальной микробиоты как метод лечения рецидивирующей *Clostridioides difficile*-обусловленной антибиотикоассоциированной диареи

### Антимикробные препараты

Чернышов В.В., Кузовлев А.С., Черепанова Н.Д., Касаткина М.А., Иванов Р.А.

- 314 Конъюгаты сидерофоров с антибиотиками: структурное разнообразие и антибактериальная активность

Андреев В.А., Стецюк О.У., Андреева И.В.

- 345 Пробиотики: нерешенные вопросы

Шашмурина В.Р., Николаев А.И., Васильцова О.А., Дмитриев М.В., Гладаревская Е.И., Шашмурина А.Б., Тюрин С.М.

- 361 Отношение стоматологов, ведущих терапевтический прием пациентов, к антибиотикотерапии

### Антибиотикорезистентность

Образцова О.А., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Обухов А.П., Шагабиева Ю.З., Соломка В.С.

- 369 Распространенность мутации A2058G в гене 23S рРНК, определяющей устойчивость к макролидным антибиотикам в российской популяции *Treponema pallidum*

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Маркелов В.В., Власова Ю.Ю., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

- 375 Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

### Опыт работы

Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П.

- 383 Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* у онкогематологических пациентов в современных условиях

Таубэ А.А., Демидова О.А., Александрова Т.В., Степанов Е.А., Журавлева М.В., Аляутдин Р.Н.

- 388 Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики

Игнатова Н.И., Елагин В.В., Будруев И.А., Антонян А.Э., Стрельцова О.С., Каменский В.А.

- 395 Применение фотодинамической инактивации в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей

## Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования

Шадринова О.В.<sup>1</sup>, Рачина С.А.<sup>2</sup>, Стрелкова Д.А.<sup>2</sup>, Панчишина К.А.<sup>1</sup>, Гусев Д.А.<sup>3</sup>, Вашукова М.А.<sup>3</sup>, Мещанинова С.Г.<sup>3</sup>, Завражнов А.А.<sup>4</sup>, Митичкин М.С.<sup>4</sup>, Мамонов А.Г.<sup>4</sup>, Хостелиди С.Н.<sup>1</sup>, Козлова О.П.<sup>1</sup>, Гусаров В.Г.<sup>5</sup>, Замятин М.Н.<sup>5</sup>, Ловцевич Н.В.<sup>5</sup>, Кулешов В.Г.<sup>6</sup>, Шагдилеева Е.В.<sup>1</sup>, Оганесян Э.<sup>1</sup>, Десятник Е.А.<sup>1</sup>, Борзова Ю.В.<sup>1</sup>, Игнатьева С.М.<sup>1</sup>, Васильева Н.В.<sup>1</sup>, Клишко Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>6</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

### Контактный адрес:

Ольга Витальевна Шадринова  
Эл. почта: olshadr@mail.ru

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, *Aspergillus* spp., COVID-19, ОРПТ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Соответствие принципам этики: все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Цель.** Изучить факторы риска, особенности клинических и радиологических симптомов, а также определить эффективность лечения инвазивного аспергиллеза (ИА) у взрослых больных COVID-19 (COVID-ИА) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРПТ).

**Материалы и методы.** В многоцентровое проспективное исследование включили 60 больных COVID-ИА, получавших терапию в ОРПТ (медиана возраста – 62 года, мужчин – 58%). Группа сравнения – 34 больных COVID-ИА вне ОРПТ (медиана возраста – 62 года, мужчин – 68%). Для диагностики и оценки эффективности терапии COVID-ИА использовали рекомендации ЕСММ/ISHAM, 2020 и критерии EORTC/MSGERC, 2020. Для анализа факторов риска развития COVID-ИА провели исследование типа «случай-контроль», в которое включили больных COVID-19 (120 пациентов в ОРПТ, медиана возраста – 63 года, мужчин – 67%).

**Результаты.** 64% больных COVID-ИА находились в ОРПТ. Факторы риска развития ИА у больных COVID-19 в ОРПТ: хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ = 3,538 [1,104–11,337],  $p = 0,02$ ) и длительная (> 10 дней) лимфопения (ОШ = 8,770 [4,177–18,415],  $p = 0,00001$ ). Основная локализация COVID-ИА у пациентов в ОРПТ – легкие (98%). Характерные клинические признаки: лихорадка (97%), кашель (92%), тяжелая дыхательная недостаточность (72%), ОРДС (64%) и кровохарканье (23%). Типичные КТ-признаки: зоны консолидации (97%), гидроторакс (63%) и очаги деструкции (53%). Основные методы лабораторной диагностики COVID-ИА: тест на галактоманн в БАЛ (62%), посев (33%) и микроскопия (22%) БАЛ. Основные возбудители COVID-ИА: *A. fumigatus* (61%), *A. niger* (26%) и *A. flavus* (4%). Общая выживаемость больных COVID-ИА в ОРПТ в течение 12 недель составила 42%. Отрицательными прогностическими факторами были тяжелая дыхательная недостаточность (27,5% vs 81%,  $p = 0,003$ ), ОРДС (14% vs 69%,  $p = 0,001$ ), ИВЛ (25% vs 60%,  $p = 0,01$ ), а также появление признаков деструкции легочной ткани на КТ (23% vs 59%,  $p = 0,01$ ).

**Выводы.** ИА у взрослых больных COVID-19 в ОРПТ развивается преимущественно на фоне сахарного диабета, гематологических и онкологических заболеваний, ХОБЛ. Вероятность развития COVID-ИА повышается при длительной лимфопении, а также на фоне ХОБЛ. В подавляющем большинстве случаев при COVID-ИА поражаются легкие, при этом клинические признаки ИА неспецифичны (лихорадка, кашель, нарастающая дыхательная недостаточность). Характерна низкая общая 12-недельная выживаемость больных COVID-ИА в ОРПТ. Неблагоприятными прогностическими факторами для взрослых больных в ОРПТ являются тяжелая дыхательная недостаточность, ОРДС, ИВЛ, а также появление КТ-признаков деструкции легочной ткани.

Original Article

## Invasive aspergillosis in patients with COVID-19 in intensive care units: results of a multicenter study

Shadrivova O.V.<sup>1</sup>, Rachina S.A.<sup>2</sup>, Strelkova D.A.<sup>2</sup>, Panchishina K.A.<sup>1</sup>, Gusev D.A.<sup>3</sup>, Vashukova M.A.<sup>3</sup>, Meshchaninova S.G.<sup>3</sup>, Zavrazhnov A.A.<sup>4</sup>, Mitichkin M.S.<sup>4</sup>, Mamonov A.G.<sup>4</sup>, Khostelidi S.N.<sup>1</sup>, Kozlova O.P.<sup>1</sup>, Gusarov V.G.<sup>5</sup>, Zamyatin M.N.<sup>5</sup>, Lovtsevich N.V.<sup>5</sup>, Kuleshov V.G.<sup>6</sup>, Shagdileeva E.V.<sup>1</sup>, Oganesyanyan E.<sup>1</sup>, Desyatnik E.A.<sup>1</sup>, Borzova Yu.V.<sup>1</sup>, Ignatyeva S.M.<sup>1</sup>, Vasilieva N.V.<sup>1</sup>, Klimko N.N.<sup>1</sup>

Шадринова О.В. и соавт.

Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> City Mariinskaya Hospital, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>6</sup> City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia

#### Contacts:

Olga V. Shadrivova

E-mail: olshadr@mail.ru

Key words: invasive aspergillosis, *Aspergillus* spp., COVID-19, ICU.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Ethical compliance: all study participants signed an informed consent form. The study has been approved by the local ethics committee.

**Objective.** To study risk factors, clinical and radiological features and effectiveness of the treatment of invasive aspergillosis (IA) in adult patients with COVID-19 (COVID-IA) in intensive care units (ICU).

**Materials and methods.** A total of 60 patients with COVID-IA treated in ICU (median age 62 years, male – 58%) were included in this multicenter prospective study. The comparison group included 34 patients with COVID-IA outside the ICU (median age 62 years, male – 68%). ECMM/ISHAM 2020 criteria were used for diagnosis of CAPA, and EORTC/MSGERC 2020 criteria were used for evaluation of the treatment efficacy. A case-control study (one patient of the main group per two patients of the control group) was conducted to study risk factors for the development and features of CAPA. The control group included 120 adult COVID-19 patients without IA in the ICU, similar in demographic characteristics and background conditions. The median age of patients in the control group was 63 years, male – 67%.

**Results.** 64% of patients with COVID-IA stayed in the ICU. Risk factors for the COVID-IA development in the ICU: chronic obstructive pulmonary disease (OR = 3.538 [1.104–11.337],  $p = 0.02$ ), and prolonged (> 10 days) lymphopenia (OR = 8.770 [4.177–18.415],  $p = 0.00001$ ). The main location of COVID-IA in the ICU was lungs (98%). Typical clinical signs were fever (97%), cough (92%), severe respiratory failure (72%), ARDS (64%) and haemoptysis (23%). Typical CT features were areas of consolidation (97%), hydrothorax (63%), and foci of destruction (53%). The effective methods of laboratory diagnosis of COVID-IA were test for galactomannan in BAL (62%), culture (33%) and microscopy (22%) of BAL. The main causative agents of COVID-IA are *A. fumigatus* (61%), *A. niger* (26%) and *A. flavus* (4%). The overall 12-week survival rate of patients with COVID-IA in the ICU was 42%, negative predictive factors were severe respiratory failure (27.5% vs 81%,  $p = 0.003$ ), ARDS (14% vs 69%,  $p = 0.001$ ), mechanical ventilation (25% vs 60%,  $p = 0.01$ ), and foci of destruction in the lung tissue on CT scan (23% vs 59%,  $p = 0.01$ ).

**Conclusions.** IA affects predominantly ICU patients with COVID-19 who have concomitant medical conditions, such as diabetes mellitus, hematological malignancies, cancer, and COPD. Risk factors for COVID-IA in ICU patients are prolonged lymphopenia and COPD. The majority of patients with COVID-IA have their lungs affected, but clinical signs of IA are non-specific (fever, cough, progressive respiratory failure). The overall 12-week survival in ICU patients with COVID-IA is low. Prognostic factors of poor outcome in adult ICU patients are severe respiratory failure, ARDS, mechanical ventilation as well as CT signs of lung tissue destruction.

## Введение

В 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала перечень приоритетных для общественного здравоохранения грибковых патогенов. Основным возбудитель инвазивного аспергиллеза (ИА) – *Aspergillus fumigatus* – входит в критически важную группу возбудителей микозов. При этом отмечено, что в последние годы группа риска развития ИА расширилась за счет больных COVID-19 (COVID-ИА) и пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1].

Распространенность COVID-ИА в ОРИТ варьирует от 1,7% до 26,8% и является независимым и значимым предиктором летальности [2, 3]. Установлено, что развитие ИА приводит к увеличению показателей летальности больных COVID-19 на 16–35% [4–6]. Особенности COVID-ИА в ОРИТ изучены недостаточно. Опубликованные данные о факторах риска развития COVID-ИА, клинико-радиологических проявлениях и эффективности терапии, как правило, получены в исследованиях у небольших групп больных.

**Цель** данной работы – изучить факторы риска, особенности клинических и радиологических симптомов, а также определить эффективность лечения COVID-ИА у взрослых больных в ОРИТ.

## Материалы и методы

В многоцентровое проспективное исследование включили 94 взрослых больных COVID-ИА, из которых 60 (64%) пациентов, получавших терапию в ОРИТ, включили в основную группу. Возраст пациентов основной группы варьировал от 34 до 83 лет (медиана – 62 года), пациенты мужского пола составили 58%. Группу сравнения составили 34 больных COVID-ИА вне ОРИТ, возраст от 20 до 83 лет (медиана – 62 года), мужчин – 68%. Помимо демографических показателей анализировали анамнестические данные пациентов с COVID-19, факторы риска развития и этиологию ИА, а также особенности течения и результаты лечения COVID-ИА. Для диагностики ИА использовали критерии ECMM/ISHAM, 2020 [7], для оценки эффективности лечения – критерии EORTC/MSGERC, 2020 [8].

Для изучения факторов риска развития COVID-ИА провели проспективное исследование типа «случай-контроль», в которое включили 120 взрослых больных COVID-19 без ИА, сходных по демографическим характеристикам и фоновым заболеваниям, находившихся в ОРИТ (на одного пациента основной группы – два пациента контрольной группы). Медиана возраста пациентов контрольной группы – 63 года (28–84 лет), мужчин – 67%.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica for Windows (версия 13.0). Для каждого предполагаемого фактора риска рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Предполагаемый фактор риска считали значимым при значении ОШ > 1,0.

Инструментальные методы диагностики включали компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки в режиме высокого разрешения, фибробронхоскопию с получением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), биопсию тканей (по показаниям). Лабораторная диагностика ИА включала микроскопию и посев БАЛ и/или других респираторных образцов, тест на галактоманнан (ГМ) и гистологическое исследование биоптатов. Из биообразцов (БАЛ и др.) готовили препараты в просветляющей жидкости (10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). При просмотре окрашенного препарата в люминесцентном микроскопе отмечали наличие септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Для получения культуры гриба выполняли посев материала на специализированную среду и инкубировали в течение 10 дней при температуре 28°C и 37°C. Содержание ГМ в сыворотке крови и БАЛ определяли иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories, США). Согласно рекомендациям ЕСММ/ISHAM 2020, диагностически значимым считали индекс оптической плотности в БАЛ  $\geq$  «1,0», либо индекс  $\geq$  «0,5» в сыворотке крови. Из операционного, биопсийного материала готовили гистологические препараты, окрашивая срезы гематоксилином-эозином, проводили PAS-реакцию и окраску по методу Гомори – Грокотта для выявления элементов *Aspergillus* spp.

Провели анализ баз данных PubMed, Web of Science и www.aspergillus.org.uk. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: invasive aspergillosis, *Aspergillus* spp., COVID-19, CAPA (COVID-associated pulmonary aspergillosis).

**Таблица 1.** Демографические характеристики пациентов исследуемых групп

	COVID-ИА ОРИТ(+) (N = 60)	COVID-ИА ОРИТ(-) (N = 34)	p*	Контрольная группа ОРИТ(+) (N = 120)	p**
Мужчины	58%	68%	0,3	67%	0,3
Женщины	42%	32%		23%	
Возраст медиана	34–83 62 года	20–83 62 года	0,5	28–84 63 года	0,6

\* Различие между больными COVID-ИА в ОРИТ и вне ОРИТ.

\*\* Различие между больными COVID-ИА в ОРИТ и контрольной группой (COVID-19 без ИА в ОРИТ).

## Результаты

Пациенты исследуемых групп имели сходные демографические характеристики (Таблица 1).

Исследуемые группы не имели статистически значимых различий по демографическим показателям, медиана возраста больных COVID-ИА составила 62 года, в контрольной группе – 63 года, преобладали пациенты мужского пола (58% vs 68% vs 67% соответственно).

Анализ фоновых заболеваний показал, что в 30% случаев COVID-ИА в ОРИТ развивается на фоне декомпенсированного сахарного диабета (СД), вне ОРИТ – 21%. Кроме того, больные COVID-ИА в ОРИТ чаще страдали острой или хронической почечной недостаточностью (17% vs 3%, p = 0,04). При сравнении с контрольной группой установлено, что значимым фоновым заболеванием для развития COVID-ИА в ОРИТ была хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (13% vs 4%, p = 0,02), (Таблица 2).

У большинства больных COVID-19 выявляли клинически значимую лимфопению <  $1,0 \times 10^9$ /л, однако длительность периода лимфопении отличалась в исследуемых группах (Таблица 3). У больных COVID-ИА в ОРИТ в сравнении с контрольной группой медиана составляла 15,5 vs 9 дней (p = 0,00001), у пациентов вне ОРИТ – 19 дней.

Несмотря на то, что системные глюкокортикостероиды (ГКС) использовали у большинства больных COVID-ИА, в ОРИТ чаще применяли высокие дозы ГКС (> 60 мг/сут по преднизолону) (77% vs 47%, p = 0,002). Также у больных COVID-ИА в ОРИТ чаще использовали

**Таблица 2.** Фоновые заболевания пациентов исследуемых групп

	COVID-ИА ОРИТ(+) (N = 60)	COVID-ИА ОРИТ(-) (N = 34)	p*	Контрольная группа ОРИТ(+) (N = 120)	p**
Гематологические заболевания	13%	41%	0,002	10%	0,3
Онкологические заболевания	8%	6%	0,8	11%	0,5
СД с гипергликемией	30%	21%	0,3	21%	0,1
ХОБЛ	13%	21%	0,2	4%	0,02
Аутоиммунные заболевания	5%	6%	0,8	2%	0,2
ОПН/ХПН	17%	3%	0,04	11%	0,2

СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОПН/ХПН – острая или хроническая почечная недостаточность.

\* Различие между больными COVID-ИА в ОРИТ и вне ОРИТ.

\*\* Различие между больными COVID-ИА в ОРИТ и контрольной группой (COVID-19 без ИА в ОРИТ).



Таблица 3. Факторы риска развития COVID-ИА

Факторы риска	COVID-ИА ОРИТ(+) (N = 60)	COVID-ИА ОРИТ(-) (N = 34)	p*	Контрольная группа ОРИТ(+) (N = 120)	p**
Нейтропения < 0,5 × 10 <sup>9</sup> /л	5%	29%	0,001	–	–
Длительность (медиана), дни	7–25 (15)	10–90 (11)	0,8	–	–
Лимфопения < 1,0 × 10 <sup>9</sup> /л	92%	77%	0,05	90%	0,7
Длительность (медиана), дни	5–90 (15,5)	7–100 (19)	0,1	1–43 (9)	0,00001
Лимфопения > 10 дней	79%	72%	0,7	42%	0,00001
ГКС:	92%	79%	0,04	92%	0,7
Пульс-терапия ГКС (> 60 мг/сут по преднизолону)	77%	47%	0,002	68%	0,1
Иммуносупрессивная терапия	55%	26%	0,007	47%	0,2

\* Различие между больными COVID-ИА в ОРИТ и вне ОРИТ.

\*\* Различие между больными COVID-ИА в ОРИТ и контрольной группой (COVID-19 без ИА в ОРИТ).

биологические иммуносупрессивные препараты (ингибиторы рецепторов ИЛ-6 и ИЛ-1β, такие как тоцилизумаб, сарилумаб и др.) (55% vs 26%, p = 0,007), однако для данного фактора риска не было получено значимых различий между больными COVID-ИА и контрольной группой. Клинически значимую нейтропению чаще отмечали у больных COVID-ИА вне ОРИТ (5% vs 29%, p = 0,01), что, вероятно, связано с преобладанием в этой группе фоновых гематологических заболеваний. Установлено, что длительная (> 10 дней) лимфопения является значимым фактором риска развития COVID-ИА для пациентов, находящихся в ОРИТ (79% vs 42%, p = 0,00001) (Таблица 3).

Для оценки влияния выявленных факторов риска на развитие ИА рассчитывали ОШ. Анализ данных показал, что вероятность развития COVID-ИА у больных в ОРИТ повышается при длительной (> 10 дней) лимфопении < 1,0 × 10<sup>9</sup>/л (ОШ = 8,770 [4,177–18,415], p = 0,00001), а также у пациентов с ХОБЛ (ОШ = 3,538 [1,104–11,337], p = 0,02) (Таблица 4).

Анализ клинических проявлений показал, что COVID-ИА отличается тяжелым течением. Длительность терапии в ОРИТ составляла от 4 до 60 дней, медиана – 12,5 дней. Для большинства больных COVID-ИА была характерна лихорадка (97% vs 88%, p = 0,1), кашель (92% vs 78%, p = 0,09). У части пациентов отмечали локальный болевой синдром (20% vs 18%, p = 0,7). Тяжесть больных COVID-ИА в ОРИТ была обусловлена развитием ОРДС (64%) и дыхательной недостаточности

Таблица 4. Факторы риска развития COVID-ИА в ОРИТ

Факторы риска	COVID-ИА ОРИТ(+) n/N (%)	Контрольная группа ОРИТ(+) n/N (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Лимфопения > 10 дней	41/52 (79%)	51/120 (42%)	8,770 (4,177–18,415)	0,00001
ХОБЛ	8/60 (13%)	5/120 (4%)	3,538 (1,104–11,337)	0,02

Таблица 5. Клинические проявления COVID-ИА

Симптомы	COVID-ИА ОРИТ(+) (N = 60)	COVID-ИА ОРИТ(-) (N = 34)	p
Лихорадка	58 97%	30 88%	0,1
Кашель	55 92%	25/32 78%	0,09
Боль в грудной клетке	12 20%	6 18%	0,7
ДН	58 97%	23 68%	0,0009
Тяжелая ДН (требующая оксигенотерапии или ИВЛ)	41/57 72%	6 18%	0,000001
ОРДС	29/45 64%	– –	0,0000
ИВЛ	32 53%	– –	0,0000
Кровохарканье	14 23%	8 24%	0,9

ДН – дыхательная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

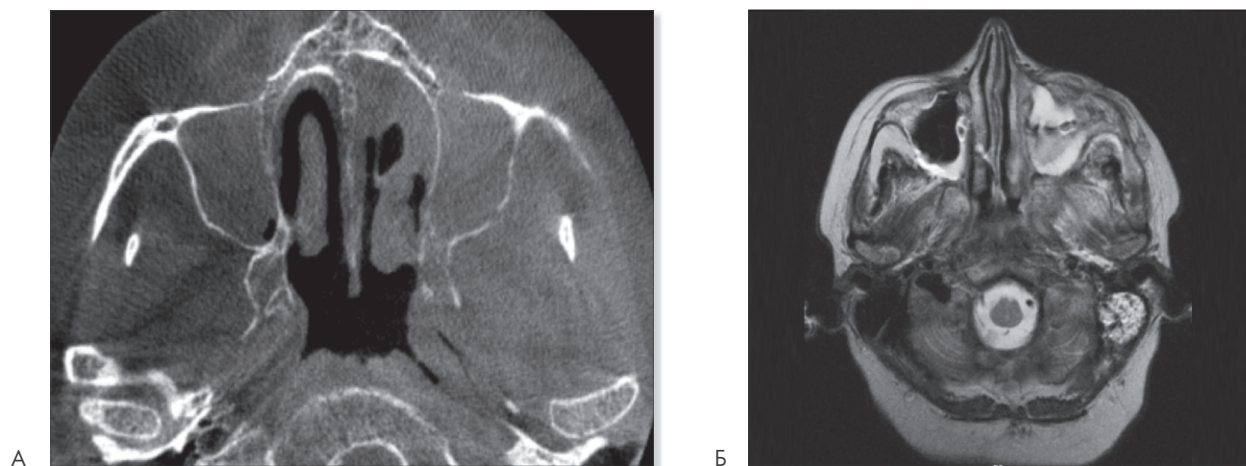
Таблица 6. Радиологические признаки COVID-ИА

КТ-признаки	COVID-ИА ОРИТ(+) (N = 60)	COVID-ИА ОРИТ(-) (N = 34)	p
Двустороннее поражение	55/57 96%	23/28 82%	0,02
Инфильтраты/очаги консолидации	58 97%	30/33 91%	0,2
Симптом «матового стекла»	46/56 82%	20/29 69%	0,1
Симптом «серпа»/полости деструкции	32 53%	15 44%	0,3
Симптом «ореола»	2 3%	5 15%	0,06
Гидроторакс	33/52 63%	9/31 29%	0,002

(ДН), требующей кислородной поддержки или ИВЛ (72% vs 18%, p = 0,000001) (Таблица 5).

Характерным клиническим признаком COVID-ИА в обеих группах было кровохарканье (23% vs 24%, p = 0,9).

Для большинства больных COVID-ИА было характерно поражение легких (98% vs 94%), у 2% пациентов в ОРИТ развилась диссеминация аспергиллезной инфекции с поражением ЦНС. Вовлечение придаточ-



**Рисунок 1.** Поражение придаточных пазух носа (А) и центральной нервной системы (Б) у больной COVID-19 на фоне декомпенсированного СД



**Рисунок 2.** КТ органов грудной клетки: COVID-19 у онкологического больного на фоне декомпенсации СД, терапии системными ГКС и применения биологических иммуносупрессивных препаратов

ных пазух носа диагностировали у 2% и 3% больных, 2 и более локализаций – 8% и 9% пациентов соответственно (Рисунок 1). Следует отметить, что на фоне COVID-19 может развиваться аспергиллез трахеи и бронхов, который мы выявили у 7% vs 9% больных соответственно.

КТ-признаки были неспецифичными в обеих группах, у большинства пациентов отмечали симптом «матового стекла» (82% vs 69%,  $p = 0,1$ ), характерный для течения вирусной пневмонии. Однако у пациентов в ОРИТ значимо чаще отмечали двустороннее поражение легких (96% vs 82%,  $p = 0,02$ ), а также гидроторакс (63% vs 29%,  $p = 0,002$ ) (Таблица 6).

Несмотря на то, что симптом «серпа» несколько чаще выявляли у больных в ОРИТ, наличие полостей деструкции в легочной ткани было общим КТ-признаком COVID-19 для пациентов обеих групп (53% vs 44%,  $p = 0,06$ ) (Рисунок 2).

Симптом «ореола» не был типичным для больных ОРИТ (3% vs 15%,  $p = 0,06$ ) и наблюдался преимущественно у гематологических пациентов вне ОРИТ.

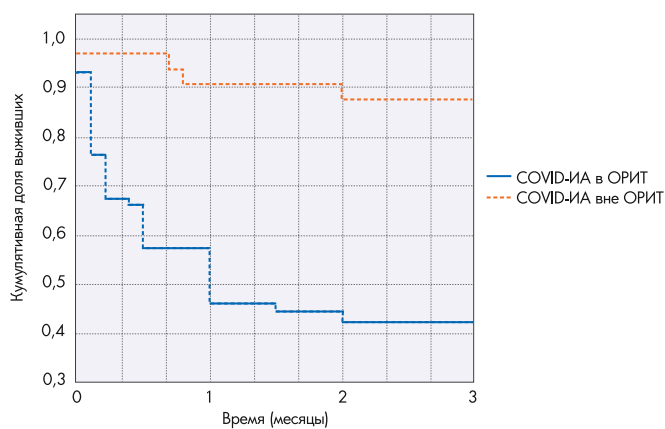
**Таблица 7.** Лабораторная диагностика COVID-19

	COVID-19 ОРИТ(+) (N = 60)		COVID-19 ОРИТ(-) (N = 34)		$p < 0,5$
Тест PLATELIA® <i>Aspergillus</i> – БАЛ	37	62%	14	41%	
Тест PLATELIA® <i>Aspergillus</i> – кровь	1	2%	5	15%	0,04
Прямая микроскопия	13	22%	6	18%	
<i>Aspergillus</i> spp. (посев)	20	33%	10	29%	
Гистология	2	3%	5	15%	0,04

Лабораторная диагностика COVID-19 включала микроскопию и посев БАЛ и/или трахеобронхиального аспирата на мицелиальные грибы, тест на ГМ в БАЛ и/или сыворотке крови, а также гистологическое исследование биоптатов. Исследование показало, что у больных COVID-19 наиболее результативным было исследование ГМ в БАЛ, тест PLATELIA® *Aspergillus* был положительным у 62% и 41% больных (Таблица 7).

Определение ГМ в сыворотке крови не было эффективным для диагностики COVID-19: тест был положительным у незначительной части пациентов, преимущественно с гематологическими заболеваниями вне ОРИТ (2% vs 15%,  $p = 0,04$ ).

Характерный для *Aspergillus* spp. мицелий при микроскопии БАЛ был выявлен у 22% vs 18% больных COVID-19, рост *Aspergillus* spp. при посеве БАЛ был получен у 33% vs 29% пациентов соответственно. Основным возбудителем COVID-19 в ОРИТ значимо чаще был *A. fumigatus* (61% vs 36%,  $p = 0,04$ ), *A. niger* высевали примерно в трети случаев (26% vs 36%). Редким этиологическим фактором в ОРИТ был *A. flavus*



**Рисунок 3.** Общая выживаемость больных COVID-ИА в течение 12 недель

(4%). Гистологическое подтверждение получено у 3% vs 15% пациентов ( $p = 0,04$ ).

Большинство включенных в исследование больных COVID-ИА получали антимикотическую терапию (93% vs 100%). Основным используемым препаратом был вориконазол (95% vs 97%), который использовали в виде монотерапии или в комбинации с другими антимикотиками. У больных в ОРПТ чаще применяли каспофунгин (21% vs 6%) и комбинированную антимикотическую терапию (14% vs 6%). Реже использовали изавуконазол (2% vs 3%). Продолжительность терапии составляла от 2 до 300 дней (медиана – 20 дней) у пациентов в ОРПТ и 5–180 дней (медиана – 58 дней) у больных вне ОРПТ.

Общая выживаемость больных COVID-ИА в ОРПТ в течение 12 недель была низкой и составила 42% vs 89%,  $p = 0,0002$  (Рисунок 3).

Факторами, значимо ухудшающими общую 12-недельную выживаемость больных COVID-ИА в ОРПТ, были: тяжелая ДН (27,5% vs 81%,  $p = 0,003$ ), ОРДС (14% vs 69%,  $p = 0,001$ ), ИВЛ (25% vs 60%,  $p = 0,01$ ), а также появление признаков деструкции легочной ткани на КТ (23% vs 59%,  $p = 0,01$ ).

## Обсуждение

Факторы, предрасполагающие к развитию ИА, описаны и включают злокачественные гематологические заболевания, трансплантацию (как гемопоэтических стволовых клеток, так и солидных органов), терапию ГКС и иммуносупрессивными препаратами, нейтропению, СПИД и некоторые первичные иммунодефициты. Однако в период пандемии новой коронавирусной инфекции в группу риска также вошли больные с тяжелым течением COVID-19 в ОРПТ [9, 10]. Первые случаи COVID-ИА были зарегистрированы в Китае в начале 2020 г. С тех пор многочисленные серии случаев и когортные исследования подчеркнули важность этой потенциально опасной для жизни вторичной инфекции. В отсутствие единых диагностических критериев и классификации COVID-ИА на

ранних стадиях пандемии, данные о частоте этого грибкового осложнения сильно отличались в разных странах и варьировали от 3,8% до 40% [11, 12]. В 2020 г. Европейской конфедерацией по медицинской микологии (ЕСММ) и Международным обществом микологической и ветеринарной микологии (ISHAM) были разработаны и предложены критерии диагностики COVID-ИА [7], что привело к некоторому снижению показателей его распространенности (6,1% – 15,3%) [13, 14]. Тем не менее, в последующих исследованиях было показано, что сохраняется высокий риск развития COVID-ИА у больных COVID-19 в ОРПТ. Опубликованные результаты ретроспективного анализа данных у пациентов с ОРДС в ОРПТ свидетельствуют о высокой частоте COVID-ИА у таких пациентов – 26,3% [2]. Другие исследователи также сообщают, что длительная ИВЛ (> 14 дней) была независимо связана с развитием COVID-ИА (ОШ = 2,16 [1,14–4,09],  $p = 0,019$ ) [15]. В нашем исследовании ОРДС развился у 64% больных COVID-ИА в ОРПТ, на ИВЛ находились 53% пациентов.

По данным литературы, а также наших предыдущих исследований, к факторам риска развития COVID-ИА относятся возраст более 62 лет и масса тела более 80 кг, мужской пол, использование ГКС до и во время лечения в ОРПТ, применение биологических иммуносупрессивных препаратов (ингибиторы ИЛ-1 $\beta$  и рецептора ИЛ-6 и др.), длительная (медиана – 15 дней) лимфопения ( $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтропения ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), декомпенсированный СД, ХОБЛ, ОРДС, длительное лечение в ОРПТ, длительная ИВЛ, злокачественные новообразования, цитостатическая или иммуносупрессивная терапия до ОРПТ, применение ЭКМО [4, 7, 16–18].

В нашем исследовании были получены сходные результаты. Установлено, что вероятность развития COVID-ИА у больных в ОРПТ повышается при длительной (> 10 дней) лимфопении  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ = 8,770 [4,177–18,415],  $p = 0,00001$ ), а также у пациентов с ХОБЛ (ОШ = 3,538 [1,104–11,337],  $p = 0,02$ ). Высокие дозы ГКС получали 77% пациентов в ОРПТ, иммуносупрессивную терапию – 55%.

В подавляющем большинстве случаев при COVID-ИА развивается поражение легких, реже – аспергиллезный трахеобронхит. Клинические признаки COVID-ИА неспецифичны: характерна рефрактерная к антибиотикотерапии лихорадка и нарастающая ДН [2, 19]. В нашей когорте больных COVID-ИА в ОРПТ поражение легких диагностировали у 98%, аспергиллезный трахеобронхит у 7%, диссеминация с поражением более двух органов развилась у 8%. Наиболее эффективным способом диагностики было определение ГМ в БАЛ. Гистологическое подтверждение диагноза получено лишь у 3% больных ОРПТ, что связано с отсутствием возможности биопсии из-за тяжести состояния пациентов.

Согласно рекомендациям ЕСММ/ISHAM 2020, необходимо заподозрить COVID-ИА при выявлении на КТ легких инфильтративных изменений или инфильтрата с полостью деструкции (не связанных с другой причиной) в сочетании с предполагаемыми клиническими

признаками. У наших больных наличие полостей деструкции было не только характерным КТ-симптомом, но также являлось фактором, достоверно ухудшающим прогноз COVID-ИА. Другими факторами, статистически значимо ухудшающими общую 12-недельную выживаемость больных COVID-ИА в ОРИТ были: тяжелая ДН (72%), ОРДС (64%) и необходимость ИВЛ (53%). Высокая летальность в данной когорте пациентов отмечается и в других исследованиях, согласно которым развитие COVID-ИА является статистически значимым независимым фактором риска развития летального исхода у больных COVID-19 в ОРИТ, при этом летальность в разных странах варьирует от 44% до 71% [3, 4, 15, 20].

В 2021 г. раздел по диагностике и лечению COVID-ИА внесен во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 12 (21.09.2021). В соответствии с международными (ECMM/ISHAM, 2020) и отечественными рекомендациями, препаратами выбора для лечения COVID-ИА являются вориконазол и изавуконазол, комбинированную терапию можно использовать при неэффективности стартовой монотерапии [7, 21]. Для лечения COVID-ИА у наших пациентов в ОРИТ мы использовали преимущественно вориконазол (95%), а также каспофунгин (21%) и комбинированную терапию (14%). Продолжительность антимикотической

терапии в ОРИТ составила 2–300 дней, однако медиана составила всего 20 дней, что связано с высокой летальностью в этой группе пациентов.

## Выводы

ИА у взрослых больных COVID-19 в ОРИТ развивается преимущественно на фоне СД (30%), гематологических и онкологических заболеваний (21%), ХОБЛ (13%).

Вероятность развития COVID-ИА повышается при лимфопении > 10 дней (ОШ = 8,770 [4,177–18,415],  $p = 0,00001$ ), а также на фоне ХОБЛ (ОШ = 3,538 [1,104–11337],  $p = 0,02$ ).

Для ИА у больных COVID-19 характерно поражение легких (98%), редко – трахеи и бронхов (7%).

Клинические признаки ИА у больных COVID-ИА в ОРИТ: лихорадка (97%), кашель (92%), тяжелая дыхательная недостаточность (72%), ОРДС (64%), кровохарканье (23%). Характерные КТ-признаки: зоны консолидации (97%), гидроторакс (63%) и очаги деструкции (53%).

Характерна низкая общая 12-недельная выживаемость больных COVID-ИА в ОРИТ (42% vs 89%,  $p = 0,0002$ ). Неблагоприятные прогностические факторы для взрослых больных в ОРИТ: тяжелая ДН (27,5% vs 81%,  $p = 0,003$ ), ОРДС (14% vs 69%,  $p = 0,001$ ), ИВЛ (25% vs 60%,  $p = 0,01$ ), а также появление КТ-признаков деструкции легочной ткани (23% vs 59%,  $p = 0,01$ ).

## Литература

- World Health Organization. WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action. World Health Organization; 2022. November 1, 2022. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363682>.
- Koehler P., Cornely O.A., Böttiger B.W., Dusse F., Eichenauer D.A., Fuchs F., et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020;63(6):528-534. DOI: 10.1111/myc.13096
- Prattes J., Wauters J., Giacobbe D.R., Salmanton-García J., Maertens J., Bourgeois M., et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients – a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):580-587. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.08.014
- Bartoletti M., Pascale R., Cricca M., Rinaldi M., Maccaro A., Bussini L., et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3606-e3614. DOI: 10.1093/cid/ciaa1065
- White P.L., Dhillion R., Cordey A., Hughes H., Fagian F., Soni S., et al. A national strategy to diagnose coronavirus disease 2019 – associated invasive fungal disease in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1634-e1644. DOI: 10.1093/cid/ciaa1298
- Lahmer T., Kriescher S., Herner A., Rothe K., Spinner C.D., Schneider J., et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: results from the prospective AspCOVID-19 study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0238825. DOI: 10.1371/journal.pone.0238825
- Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A., Chen S.C.A., Colombo A.L., Hoenigl M., et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):e149-e162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1
- Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E., et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
- Marr K., Platt A., Tornheim J., Zhang S., Datta K., Cardozo C., et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg Infect Dis J*. 2021;27(1):18-25. DOI: 10.3201/eid2701.202896



10. Mitaka H., Kuno T., Takagi H., Patrawalla P. Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2021;64(9):993-1001. DOI: 10.1111/myc.13292
11. Lamoth F., Glampedakis E., Boillat-Blanco N., Oddo M., Pagani J.L. Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1706-1708. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.010
12. Nasir N., Farooqi J., Mahmood S.F., Jabeen K. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: an observational study from Pakistan. *Mycoses*. 2020;63(8):766-770. DOI: 10.1111/myc.13135
13. Fekkar A., Neofytos D., Nguyen M.H., Clancy C.J., Kontoyiannis D.P., Lamoth F. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): how big a problem is it? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(9):1376-1378. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.025
14. Huang J.-R., Shen H.-C., Sun C.-Y., Chen W.-C., Chen Y.-M., Feng J.-Y., et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis is associated with increased in-hospital mortality and prolonged SARS-CoV-2 viral shedding. *J Formos Med Assoc*. 2022;121(12):2617-2625. DOI: 10.1016/j.jfma.2022.07.006
15. Gangneux J.P., Dannaoui E., Fekkar A., Luyt C.E., Botterel F., De Prost N., et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:180-190. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00442-2
16. Dellière S., Dudoignon E., Fodil S., Voicu S., Collet M., Ouilic P.-A., et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020;27(5):790.e1-790.e5. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.005
17. Janssen N.A.F., Nyga R., Vanderbeke L., Jacobs C., Ergün M., Buil J.B., et al. Multinational observational cohort study of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(11):2892-2898. DOI: 10.3201/eid2711.211174
18. Shadrivova O., Gusev D., Vashukova M., Lobzin D., Gusev V., Zamyatin M., et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in Russia. *J Fungi*. 2021;7(12):1059. DOI: 10.3390/jof7121059
19. Verweij P.E., Brüggemann R.J.M., Azoulay E., Bassetti M., Blot S., Buil J.B., et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med*. 2021;47(8):819-834. DOI: 10.1007/s00134-021-06449-4
20. Hoenigl M., Seidel D., Sprute R., Cunha C., Oliverio M., Goldman G.H., et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol*. 2022;7(8):1127-1140. DOI: 10.1038/s41564-022-01172-2
21. Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)». Version 12 (09/21/2021). Russian. (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 12 (21.09.2021).)