

Содержание

Болезни и возбудители

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чаплин А.В., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Поликарпова С.В., Жилина С.В., Федорова Н.И., Коржанова М., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
- 220** Геномные характеристики штаммов *Achromobacter* spp., выделенных от пациентов с муковисцидозом в России
- Попова М.О., Рогачева Ю.А.
- 226** Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии
- Овсянников Н.В., Билевич О.А.
- 239** COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез
- Ортенберг Э.А.
- 248** Почти два года с COVID-19: некоторые аспекты использования антибиотиков
- Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В., Яшина Е.Ю., Родионова О.Н., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Клишко Н.Н.
- 255** Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Шек Е.А., Шайдуллина Э.Р., Авраменко А.А., Виноградова А.Г., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Романов А.В., Микотина А.В., Азизов И.С., Дехнич А.В., Козлов Р.С. от имени участников многоцентрового исследования «Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России с помощью диско-диффузионного метода»
- 264** Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий)
- Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В., Иванчик Н.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Микотина А.В., Сухорукова М.В., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В.
- 280** *In vitro* чувствительность к биопенему и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка Enterobacterales, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России

Антибиотикорезистентность

- Ромашов О.М., Ни О.Г., Быков А.О., Круглов А.Н., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н.
- 293** Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции
- Хрульнова С.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Бидерман Б.В.
- 305** Генетическое разнообразие ванкомицинорезистентных *Enterococcus faecium*, выделенных из гемокультур больных опухолями системы крови

Опыт работы

- Сыраева Г.И., Мишинова С.А., Колбин А.С., Еременко Е.О.
- 314** Оценка профиля безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы
- Валиева Р.И., Лисовская С.А., Исаева Г.Ш.
- 330** Оценка биопленкообразующей активности грибов *Fusarium solani*, выделенных с кожных покровов пациентов

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

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:
cmac@antibiotic.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 несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез

Овсянников Н.В., Билевич О.А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Контактный адрес:

Ольга Анатольевна Билевич
Эл. почта: bilewich@mail.ru

Ключевые слова: COVID-19, осложнения, инвазивный аспергиллез, факторы риска.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Объявленная Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 г. пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) поставила перед мировым медицинским сообществом новые задачи, требующие неотложного решения. Недавние исследования продемонстрировали, что инвазивный легочный аспергиллез, ассоциированный с COVID-19, часто развивается как осложнение основного заболевания при его тяжелом течении у пациентов, не имеющих традиционных факторов риска развития инвазивного аспергиллеза, и является причиной летального исхода. В этом обзоре представлены данные по диагностике и лечению инвазивного легочного аспергиллеза, ассоциированного с COVID-19.

Review

COVID-19 associated pulmonary aspergillosis

Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Contacts:

Olga A. Bilevich
E-mail: bilewich@mail.ru

Key words: COVID-19, complications, invasive aspergillosis, risk factors.

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

The novel coronavirus (COVID-19) pandemic announced by the World Health Organization in March 2020 assigned medical community to the new tasks that require immediate solutions. Recent studies have shown that invasive aspergillosis associated with COVID-19 often complicates a course of the disease and leads to death. This review aims to describe the diagnosis and therapy challenges due to COVID-19 associated invasive pulmonary aspergillosis.

Введение

Возникшая в декабре 2019 г. в г. Ухане (Китай) пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), является причиной стремительного роста числа заболевших во всем мире. Она характеризуется тем, что при ее развитии отсутствовали эффективные в отношении SARS-CoV-2 противовирусные препараты и вакцины. В то же время отмечено большое количество пациентов, имеющих тяжелое течение заболевания (20% от числа инфицированных) и высокая летальность (4,86%) [1]. Коронавирус SARS-CoV-2 относится к РНК-вирусам рода *Betacoronavirus* [2]. Тяжесть течения заболевания обусловлена высоким риском развития полиорганной недостаточности, которая при тяжелом течении COVID-19 имеет место у до 72% пациентов [3].

На протяжении всего периода пандемии проводится интенсивное изучение клинической картины заболевания, совершенствование диагностических возможностей, уточнение эпидемиологических особенностей распространения вируса, поиск эффективных способов

профилактики и лечения [4]. Большой объем научных исследований посвящен изучению полиморбидности при COVID-19, поскольку именно это в значительной степени определяет тяжесть течения заболевания и его исход, а также объем лечебных мероприятий [5].

Одной из серьезных проблем, ассоциированных с COVID-19 тяжелого течения, является инвазивный аспергиллез (ИА) – CAPA (COVID-19 associated pulmonary aspergillosis). Об этом свидетельствует растущее число сообщений о CAPA, что вызывает опасения по поводу этой суперинфекции как дополнительного фактора смертности [6–9].

Патогенез и гистологическая картина легких при COVID-19

При заражении новой коронавирусной инфекцией в первую очередь происходит проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, на которых имеются рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2).

Это клетки дыхательных путей, почек, пищевода, мочевого пузыря, кишечника, сердца, центральной нервной системы. Поражение вирусом альвеолоцитов 2-го типа приводит к диффузному альвеолярному повреждению, которое клинически манифестирует в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Вторым патогенетическим механизмом новой коронавирусной инфекции является развитие коронавирусиндуцированной коагулопатии. Нарушения коагуляции приводят к развитию микротромбозов, выраженному нарушению микроциркуляции и прогрессированию острой дыхательной недостаточности [10].

К третьему патогенетическому механизму COVID-19 следует отнести воздействие вируса на организм человека, вызывающее гиперактивацию врожденного иммунного ответа без сопутствующего перехода к адаптивному иммунному ответу. При тяжелом течении заболевания это проявляется преобладанием нейтрофильного лейкоцитоза, в отличие от ожидаемого лимфоцитоза. По всей видимости, это обусловлено способностью вируса увеличивать экспрессию мембранного рецептора НК-клеток 2-го типа (NKG2A), что сопровождается функциональным истощением CD8+ лимфоцитов и НК-клеток и подавлением врожденного и адаптивного иммунитета [11].

Кроме того, имеет значение диморфизм симптомов, обусловленный изменением функциональной активности иммунитета, связанный со старением организма, что проявляется Т-клеточной лимфопенией, снижением активности нейтрофилов, макрофагов и смещением цитокинового баланса в сторону провоспалительного ответа [12].

Следует отметить, что респираторные вирусы способны вызывать прямое повреждение эпителия дыхательных путей, что нарушает мукоцилиарный клиренс и способствует развитию бактериальной и грибковой суперинфекции [13].

При COVID-19 гистологическая картина легких соответствует сочетанию экссудативной и пролиферативной фаз диффузного альвеолярного повреждения (ДАП). Для экссудативной фазы ДАП характерны выраженный альвеолярный отек, гиалиновые мембраны в респираторных бронхиолах, альвеолярных ходах и мешочках, альвеолах, повреждение бронхиального и бронхиолярного эпителия. В пролиферативной фазе ДАП выявляются внутриальвеолярные скопления фибрина разной степени зрелости, отек межальвеолярных перегородок с их инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, единичными нейтрофилами. Помимо этого, выявляются косвенные признаки нарушения микроциркуляции – внутриальвеолярные кровоизлияния, тромбы в ветвях легочных артерий и вен [14].

Диагностика и лечение COVID-19-ассоциированного легочного аспергиллеза

Аспергиллез представляет собой микоз, возбудителем которого являются микроскопические

грибы (микромикеты) рода *Aspergillus*. Микромикеты *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* и др. широко распространены и растут повсеместно на органических отбросах, в системах вентиляции зданий. Следует отметить, что аспергиллез относится к оппортунистическим микозам и у иммунокомпетентных людей встречается крайне редко. Частота заболевания аспергиллезом составляет 12–34 случая на 1 млн населения в год.

К факторам риска развития ИА относятся длительная нейтропения, продолжительная (> 3 недели) терапия системными кортикостероидами в предшествующие 60 дней, использование цитостатиков, СПИД и некоторые первичные иммунодефициты [15].

ИА может осложнять течение тяжелых вирусных инфекций, например гриппа. В этом случае ИА отличается от классического тем, что у пациентов исходно нет иммунодефицита и нейтропении, при этом вирусное заболевание протекает с альвеолярным повреждением, расстройством мукоцилиарного клиренса, микроциркуляторными нарушениями, системной иммуносупрессией [16–19].

Пандемия COVID-19 привела к появлению новой информации о ИА. Так, в обзоре клинических случаев тяжелого течения COVID-19 отмечается его сочетание с ИА с частотой от 19,6% до 33,3% и летальностью до 64,7% у пациентов, не имевших традиционных факторов риска развития ИА [20]. По данным других авторов, ИА является потенциальным осложнением COVID-19 с частотой от 8% до 33% [21].

Нарушение регуляции иммунного ответа при тяжелом течении COVID-19 в сочетании с современными иммуномодулирующими терапевтическими подходами приводит к развитию вторичных грибковых и бактериальных инфекций [22]. Вероятно, полиморбидность при COVID-19 как фактор риска развития ОРДС также может рассматриваться в качестве дополнительного критерия риска развития САРА.

К методам диагностики ИА относятся мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких, определение антигена галактоманна в сыворотке крови и лаважной жидкости бронхов, культуральное исследование мокроты и лаважной жидкости, исследование биопсийного и аутопсийного материала легких. При гистологическом исследовании материала из легких при ИА выявляется септированный мицелий, ветвящийся под углом 45° и разрастающийся радиально от центрального фокуса, некротизированные абсцессы и инфаркты. Культура тканей и микроскопия тканей, показывающая инвазивный рост перегородок грибковых гиф преимущественно стерильных образцов, представляют собой «золотой стандарт» диагностики инфекции. Однако в данной популяции пациентов биопсия является процедурой с высоким риском.

Большой проблемой является своевременная диагностика САРА у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

ИА при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) визуализируется в виде мелких очагов, связанных с сосудами и расположенных субплеврально,

признаками «матового стекла», симптомом «ореола», участками уплотнения легочной паренхимы треугольной формы, широким основанием, прилежащим к плевре. Поздними КТВР признаками ИА являются очаги деструкции, симптомы «ореола» и «полумесяца». Культуральное исследование и определение галактоманна в промывных водах бронхов как наиболее чувствительные диагностические тесты у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для лечения COVID-19 выполняются редко из-за тяжести состояния пациентов и риска распространения вируса [23, 24].

Получение микологических доказательств ИА дыхательных путей у пациентов с COVID-19 осложняется тем, что обнаружение аспергилл в мокроте или трахеальном аспирате, часто не позволяет различить колонизацию и инвазивное заболевание. Обнаружение галактоманна в бронхоальвеолярном лаваже не доказывает тканевой инвазии, при этом вероятность ИА увеличивается, если обнаруживается циркулирующий (сывороточный) галактоманн. В то же время, диагностическая ценность сывороточного галактоманна низка при ИА, поскольку только у 20% пациентов выявляются положительные результаты. Описаны случаи подтвержденного САРА с отрицательным сывороточным галактоманном. Обсуждается возможность использования ПЦР на аспергиллы и (1-3)- β -D-глюкан в качестве микологического доказательства ИА. Однако (1-3)- β -D-глюкан не является специфичным для аспергиллеза, а использование ПЦР для детекции *Aspergillus* spp. изучалось в основном у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; соответственно, результаты этих исследований не могут быть в полной мере экстраполированы на пациентов с COVID-19 [13].

Учитывая проблемы, связанные с диагностикой и лечением пациентов с САРА, существует острая необходимость в изучении эпидемиологии и характеристик этой вторичной инфекции. В связи с этим Европейская конфедерация медицинской микологии (ЕСММ) и Международное общество микологии человека и животных (ISHAM) сформировали группу экспертов для разработки согласительных критериев для определения случая САРА и современных рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с САРА.

В рекомендациях ЕСММ/ISHAM 2020 предложен следующий критерий диагностики САРА: положительный результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в любое время в течение 2 недель между поступлением в больницу и поступлением в ОРИТ или положительный ПЦР в течение 72–96 ч. после поступления в ОРИТ, после чего в течение следующих недель может развиваться САРА. Риск развития суперинфекции увеличивается за счет терапии COVID-19 моноклональными антителами к ИЛ-6, рецептору ИЛ-6 или кортикостероидами.

На основании результатов гистологического, микробиологического и клинического обследования, а также МСКТ грудной клетки САРА может рассматриваться как доказанный, вероятный и возможный (Рисунки 1 и 2).

Доказанный САРА подтверждается гистологиче-

ским или прямым микроскопическим обнаружением грибковых элементов, соответствующих *Aspergillus* spp. Инвазивный рост с повреждением легочной ткани может сочетаться/не сочетаться с выделением культуры аспергилл или обнаружением их с помощью микроскопии или ПЦР из материала, полученного при стерильной аспирации или биопсии из пораженного участка легкого.

Диагностика вероятного САРА требует наличия легочного инфильтрата или узелков, желательны подтвержденных КТ грудной клетки, или кавитирующего инфильтрата (не связанного с другой причиной), или обоих изменений вместе с микологическими данными. Диагностика вероятного САРА требует наблюдения за трахеобронхиальной язвой, узелком, псевдомембраной, бляшкой или струпом, отдельно или в комбинации, с помощью бронхоскопии и микологических анализов.

У пациентов с возможным САРА диагностика основана на выделении аспергилл при посеве материала из дыхательных путей или обнаружении биомаркеров.

Проблемы диагностики САРА включают дифференциацию колонизации дыхательных путей и инвазивной инфекции; трудности с проведением диагностических процедур, сопровождающихся генерацией аэрозольей; ограниченные исследования по валидации биомаркеров *Aspergillus* spp. в клинических образцах и небольшое количество данных о применимости теста для диагностики ИА у пациентов с COVID-19.

Предлагается рассматривать САРА как легочную (Рисунок 1) или трахеобронхиальную инфекцию (Рисунок 2). Инвазивный аспергиллезный трахеобронхит рассматривается отдельно от других легочных проявлений, поскольку требует иного диагностического подхода.

Предполагается, что оценка САРА как возможного является достаточной для начала противогрибковой терапии, но, в соответствии с другими положениями консенсуса, она не рекомендуется для включения пациентов в клинические исследования. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких или другими хроническими заболеваниями органов дыхания результаты ПЦР или посева должны быть подтверждены тестом на галактоманн, чтобы исключить колонизацию или хронический аспергиллез [13, 25].

Еще одной серьезной проблемой является резистентность возбудителя САРА к противогрибковым препаратам. *Aspergillus fumigatus* – наиболее распространенный вид, вызывающий коинфекцию у пациентов с COVID-19, за которым следует *A. flavus*. Рекомендуемая терапия первой линии – вориконазол или изавуконазол. Однако в ряде публикаций сообщается о резистентности возбудителя САРА к азолам; кроме того, азола характеризуются узким терапевтическим интервалом и большим количеством лекарственных взаимодействий, что особенно актуально для пациентов в ОРИТ [13, 17, 20, 24].

Липосомальный амфотерицин В является основным альтернативным вариантом лечения САРА в ОРИТ, однако этот препарат нефротоксичен и может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Альтернативными препаратами второй линии являются позаконазол или эхинокандины. Эхинокандины не сле-

дует использовать в качестве монотерапии, если остаются другие варианты, но они действительно могут быть использованы в качестве «терапии спасения». Новые классы противогрибковых средств, находящиеся в стадии разработки, а именно фосманогепикс, ибрексафунгерп, олорофим и резафунгин, могут стать вариантами терапии в будущем [13, 23].

Согласительный документ ЕСММ/ISHAM также включает рекомендации по клиническому ведению САРА. Основанием для проведения диагностических исследований с целью выявления САРА у пациентов с рефрактерной дыхательной недостаточностью в течение более 5–14 дней являются любые из следующих клинических проявлений: рефрактерная лихорадка в течение более 3 дней или новая лихорадка после периода снижения температуры тела более 48 ч. во время соответствующей антибактериальной терапии при отсутствии какой-либо другой очевидной причины; ухудшение респираторного статуса (например, тахипноэ или увеличение потребности в кислороде); кровохарканье или боль в грудной клетке. Однако начало клинических проявлений САРА может быть различным, и пациенты могут поступать в ОРИТ уже с САРА, или САРА может развиваться в процессе лечения в ОРИТ.

Это доказывает необходимость регулярного обследования на САРА соответствующих пациентов. Диагностические исследования могут включать КТ/повторную КТ, которая покажет, связано ли клиническое ухудшение с прогрессированием легочного процесса. Результаты визуализации изменений в легких следует дополнять взятием образцов из нижних дыхательных путей при соблюдении соответствующих мер предосторожности для инфекционного контроля. У пациентов без клинического ответа на лечение или с прогрессирующими узловыми инфильтратами следует рассмотреть возможность проведения биопсии под контролем КТ или бронхоскопии, если преимущества перевешивают риск для пациента и риск инфицирования медицинского персонала. Оптимальное время для этих процедур неизвестно. Учитывая, что существует значительный риск осложнений у пациентов, находящихся на ИВЛ, и что САРА проявляется в течение длительного периода (например, нескольких недель) во время лечения в ОРИТ, у интубированных пациентов небронхоскопический лаваж можно проводить регулярно с использованием катетера закрытого отсоса, что снижает риск инфицирования.

Респираторные образцы должны пройти комплексное микробиологическое тестирование с прямой микроскопией, посевом большого объема, ПЦР, специфичную для бактерий и *Aspergillus* spp., тестирование на галактоманнан в бронхоальвеолярном лаваже или небронхоскопической лаважной жидкости и, если возможно, тестирование с помощью иммуноферментного анализа – Lateral Flow Assay или Lateral Flow Device (например, IMMY sona *Aspergillus* Galactomannan Lateral Flow Assay или AsplFD). У пациентов без нейтропении тестирование методом ПЦР, определение галактоманнана, а также тесты LFA или LFD также могут проводиться с использованием образцов сыворотки, что характеризуется низ-

кой чувствительностью, но высокой специфичностью. Поскольку респираторные культуры могут содержать как чувствительные, так и устойчивые к азолам изоляты, то необходимо исследовать как минимум 5 отдельных колоний [13].

Заключение

Тяжелое течение COVID-19, применение современных иммуномодулирующих терапевтических подходов в сочетании с полиморбидностью следует расценивать как факторы риска развития вторичных грибковых и бактериальных инфекций. САРА является потенциальным осложнением COVID-19 в случае тяжелого течения.

Своевременная диагностика САРА у пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией остается сложной и трудно разрешимой проблемой. МСКТ не позволяет на ранних этапах развития САРА выявить характерные рентгенологические симптомы и требует проведения исследований в динамике. Взятие материала для лабораторной диагностики САРА (культуральное исследование и определение галактоманнана в промывных водах бронхов) затруднено у пациентов в ОРИТ. Интерпретация результатов лабораторных исследований неоднозначна, поскольку наличие аспергилл в мокроте или трахеальном аспирате часто не позволяет дифференцировать колонизацию и инвазивное заболевание, а обнаружение галактоманнана в бронхоальвеолярном лаваже не является доказательством тканевой инвазии.

ПЦР на аспергиллы и (1-3)- β -D-глюкан в качестве микологического доказательства не могут расцениваться как специфичные для САРА.

Гистологическое исследование биопсийного материала из легкого позволяет верифицировать диагноз САРА, но взятие материала сопряжено с высоким потенциальным риском для пациента и риском инфицирования персонала. А верификация диагноза САРА путем исследования аутопсийного материала является слишком поздней.

В связи со сложностью диагностики САРА тяжелым пациентам в ОРИТ при резистентности к проводимой терапии COVID-19 показано регулярное обследование, включающее МСКТ в динамике, микологическое исследование лаважной жидкости бронхов. В случае отсутствия положительной клинической динамики в сочетании с прогрессированием узловых инфильтратов по данным МСКТ, следует рассмотреть возможность проведения пункционной биопсии легкого под контролем МСКТ или бронхоскопии.

На основании результатов гистологического, микробиологического, МСКТ и клинического обследования предложены варианты диагноза САРА – доказанный, вероятный и возможный.

Предполагается, что оценка САРА с категорией «возможного» диагноза будет достаточной для начала противогрибковой терапии в клинике. Рекомендуемая терапия первой линии – вориконазол или изавуконазол. Однако в некоторых регионах высока вероятность резистентности возбудителя САРА к азолам. Липосомальный

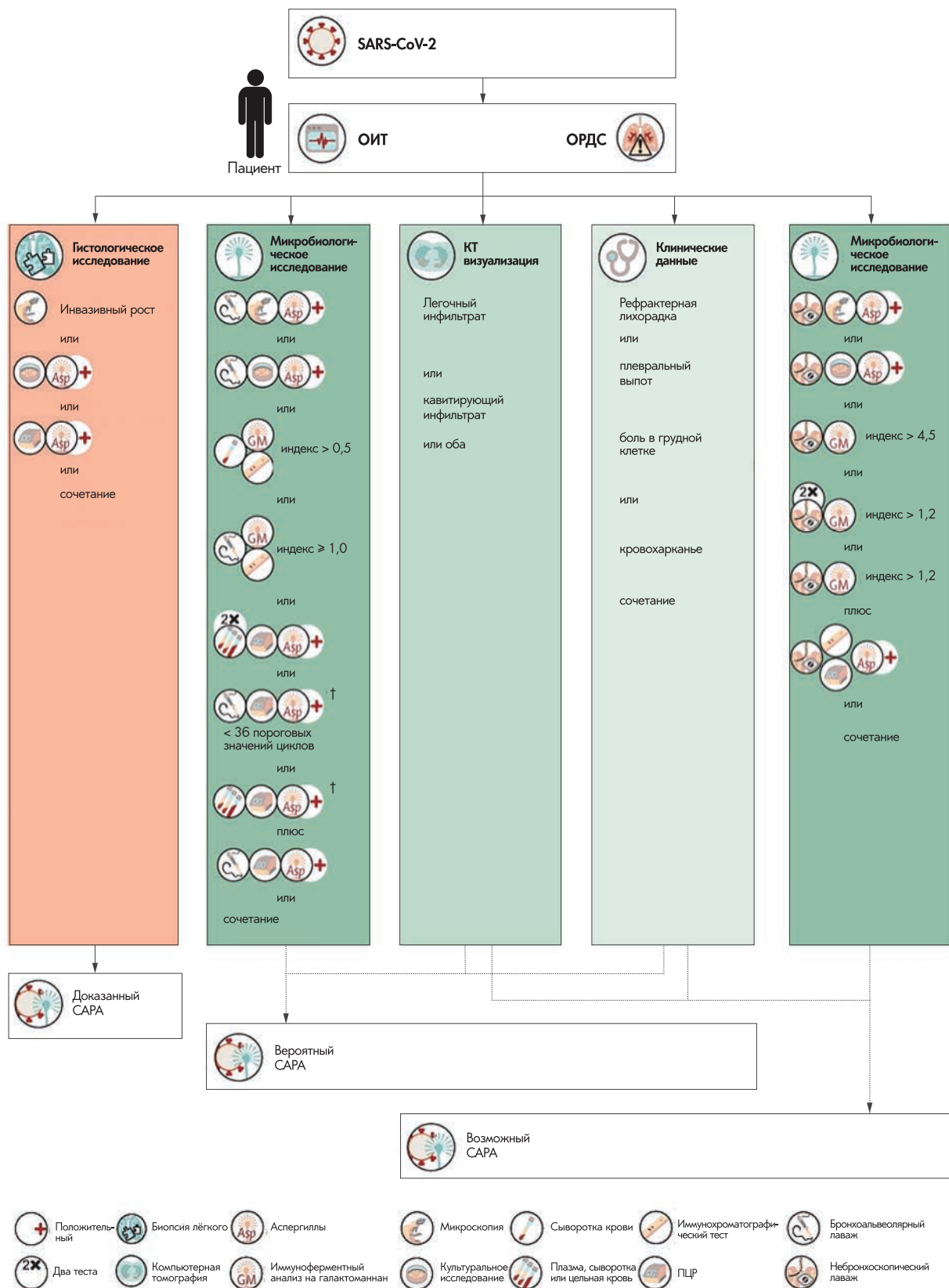


Рисунок 1. Определение и диагностика легочной формы САРА (адаптировано из [13])

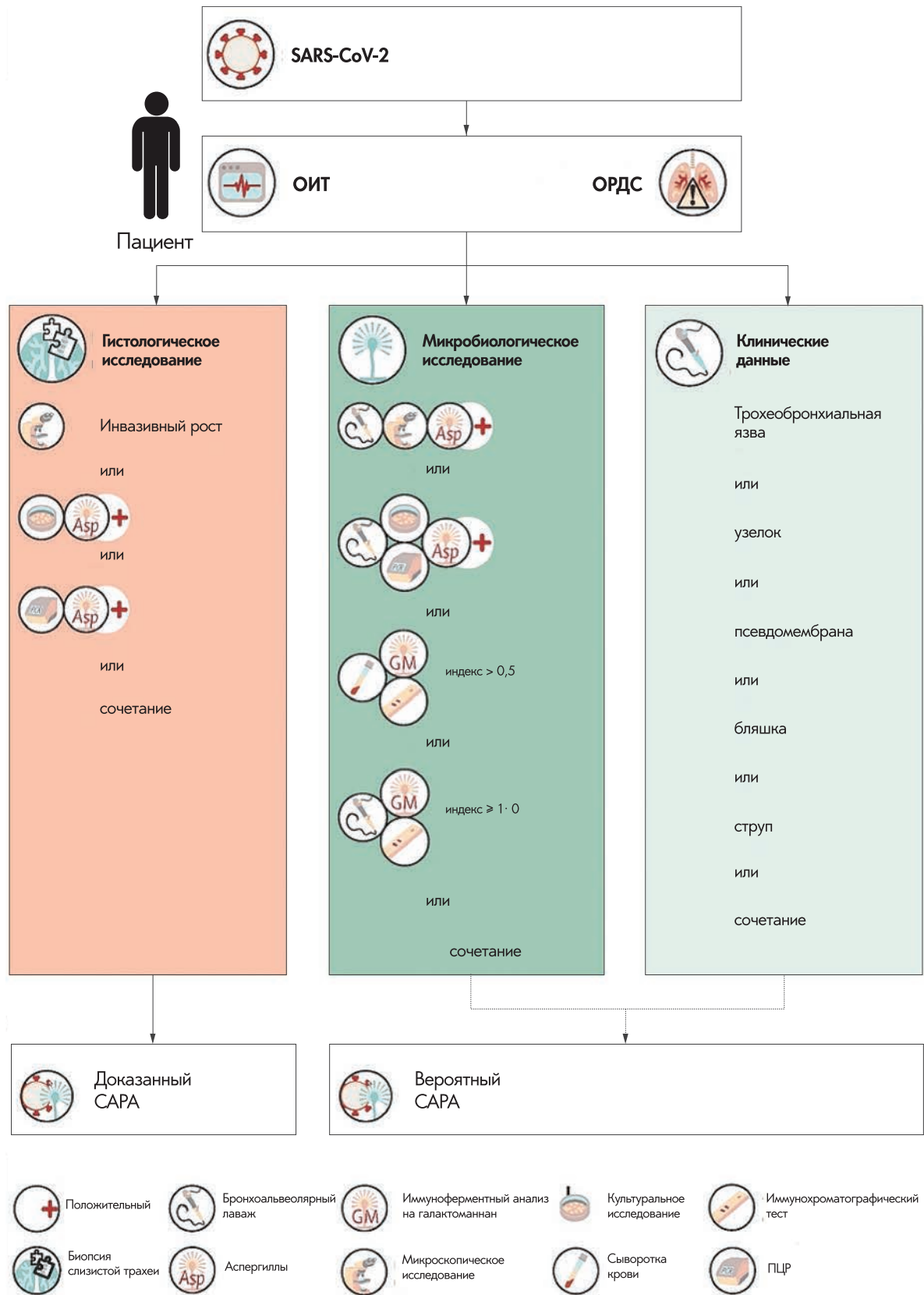


Рисунок 2. Определение и диагностика трахеобронхиальной формы CAPA (адаптировано из [13])

амфотерицин В является основным альтернативным вариантом лечения САРА в ОРПТ.

Новые научные знания, полученные при изучении COVID-19, свидетельствуют о том, что патогенез этого заболевания выступает как значимый фактор риска раз-

вития ИА у пациентов с тяжелым течением COVID-19. САРА следует рассматривать как осложнение COVID-19, которое может развиваться на определенном этапе и требует регулярного обследования пациентов и своевременного назначения противогрибковых препаратов.

Литература

- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed March 03, 2021.
- Lu R., Zhao X., Li J. Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 10 (02.08.2021). М.: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Accessed March 13, 2021. Russian. (Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). М.: МЗ РФ; 2021. Доступно по адресу: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Ссылка активна на 13.03.2021.)
- Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pul'monologiya*. 2020;30(5):688-699. Russian. (Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688-699.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699
- Sharma A., Hofmeyr A., Bansal A., Thakkar D., Lam L., Harrington Z., et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA): An Australian case report. *Med Mycol Case Rep*. 2021;31:6-10. DOI: 10.1016/j.mmc.2020.06.002
- Fernandez N.B., Caceres D.H., Beer K.D., Irrazabal C., Delgado G., Farias L., et al. Ventilator-associated pneumonia involving *Aspergillus flavus* in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Argentina. *Med Mycol Case Rep*. 2020;31(10):19-23. DOI: 10.1016/j.immer.2020.07.001
- Abdalla S., Al-Maslamani M.A., Hashim S.M., Ibrahim A.S., Omrani A.S. Fatal Coronavirus Disease 2019-associated pulmonary aspergillosis; a report of two cases and review of the literature. *IDCases*. 2020;22:e00935. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00935
- Salehi M., Khajavirad N., Seifi A., Salahshour F., Jahanbin B., Kazemizadeh H., et al. Proven *Aspergillus flavus* pulmonary aspergillosis in a COVID-19 patient: a case report and review of the literature. *Mycoses*. 2021;64(8):809-816. DOI: 10.1111/myc.13255
- Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020;30(5):645-657. Russian. (Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):645-657.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
- Yaqinuddin A., Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using monalizumab, chloroquine, and antiviral agents. *Med Hypotheses*. 2020;140:109777. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109777
- Kostinov M.P., Markelova E.V., Svitich O.A., Polishchuk V.B. Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020;30(5):700-708. Russian. (Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммуные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):700-708.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708
- Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A. Chen S., Colombo A., 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*. 2020;21(6):e149-e162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1
- Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R., Pershina E.A., Mishnev O.D., Zayratyants O.V., et al. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020;30(5):519-532. Russian. (Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В. и соавт. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):519-532.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532
- Chuchalin A.G., ed. *Pulmonology. National Guide. Short Edition*. М.: GEOTAR-Media 2020. 768 p. Russian. (Чучалин А.Г., ред. *Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа 2020. 768 с.)
- Marr K.A., Platt A., Tornheim J.A. Zhang S.X., Datta K., Cardozo C., Garcia-Vidal C. Aspergillosis compli-

- cating severe coronavirus disease. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(1):18-25. DOI: 10.3201/eid2701.202896
17. Ghelfenstein-Ferreira T., Saade A., Alanio A., Bretagne S., Araujo de Castro R., Hamane S., et al. Recovery of a triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* in respiratory specimen of COVID-19 patient in ICU – a case report. *Med Mycol Case Rep.* 2021;31:15-18. DOI: 10.1016/j.mmcr.2020.06.006
 18. Machado M., Valerio M., Álvarez-Uría A., Olmedo M., Veintimilla C., Padilla B., et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: an expected new entity. *Mycoses.* 2021;64(2):132-143. DOI: 10.1111/myc.13213
 19. Marr K.A, Platt A., Tornheim J.A., Zhang S.X., Datta K., Cardozo C., Garcia-Vidal C. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(1):18-25. DOI: 10.3201/eid2701.202896
 20. Chih-Cheng Lai, Weng-Liang Yu. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: a literature review. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;54(1):46-53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004
 21. Borman A.M., Palmer M.D., Fraser M., Patterson Z., Mann C., Oliver D., et al. COVID-19-Associated invasive aspergillosis: data from the UK National Mycology Reference Laboratory. *J Clin Microbiol.* 2020;59(1):e02136-20. DOI: 10.1128/JCM.02136-20
 22. Costantini C., Veerdonk van de F.L., Romani L. Covid-19-associated pulmonary aspergillosis: the other side of the coin. *Vaccines (Basel).* 2020;8(4):713. DOI: 10.3390/vaccines8040713
 23. Arastehfar A., Carvalho A., Veerdonk van de F.L., Jenks J.D., Koehler P., Krause R., et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) – from immunology to treatment. *J Fungi (Basel).* 2020;6(2):91. DOI: 10.3390/jof6020091
 24. Mohamed A., Rogers T.R., Talento A.F. COVID-19 associated invasive pulmonary aspergillosis: diagnostic and therapeutic challenges. *J Fungi (Basel).* 2020;6(3):115. DOI: 10.3390/jof6030115
 25. Abdalla S., Almaslamani M., Hashim S., Ibrahim A., Omrani A. Fatal coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis; a report of two cases and review of the literature. *IDCases.* 2020;22:e00935. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00935