

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID108872>

Грибковые осложнения при новой коронавирусной инфекции COVID-19

М.Г. Авдеева¹, С.В. Зотов², М.И. Кулбужева^{1, 2}, Д.Ю. Мошкова^{1, 2}, Е.В. Журавлева²¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация² Специализированная клиническая инфекционная больница, Краснодар, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Наблюдаемый в последнее десятилетие рост грибковой патологии, в том числе инвазивных микозов, создающих угрозу жизни, связывают с распространением иммунодефицитных состояний различной этиологии. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 внесла свой отрицательный вклад, вызвав значительное увеличение числа пациентов с грибковыми осложнениями.

Цель исследования — характеристика видов грибковых осложнений в остром периоде новой коронавирусной инфекции COVID-19 на основе анализа клинического течения и терапевтической тактики ведения основного заболевания.

Материалы и методы. Рассмотрены результаты бактериологического исследования 1284 культур из образцов мокроты пациентов с подозрением на вторичную пневмонию при COVID-19. В исследование включено 404 культуры различных видов грибов. Анализ клинической картины проведён у 70 пациентов с грибковыми осложнениями различной локализации, проходивших лечение в условиях краевого ковидного госпиталя. В этой группе учтены результаты микробиологического исследования мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, соскобов из очагов поражения в ротоглотке, мочи, крови, биопсийного и аутопсийного материала. Исследование проведено в период с 1 апреля 2020 г. по 31 декабря 2021 г. Пациенты разделены на подгруппы в зависимости от выделенного возбудителя: *Candida spp.* — 64 пациента и плесневые грибы (*Aspergillus spp.* и *Mucor spp.*) — 6 пациентов; от исхода заболевания: благоприятный — 66, летальный — 4.

Результаты. В микробном пейзаже дыхательных путей у больных COVID-19 преобладала грамотрицательная микробная флора, 1/3 культур была представлена грибами. В течение двух лет пандемии доля грибковых культур увеличилась с 26,9% в 2020 г. до 34,2% в 2021 г. при сохранении чувствительности к амфотерицину В и флуконазолу в большинстве случаев. В 2021 г. отметилась негативная тенденция роста в мокроте плесневых грибов вида *Aspergillus spp.* (5 культур) и *Mucor spp.* (1 культура).

Типичными грибковыми осложнениями COVID-19 являлись кандидозный стоматит, обусловленный *Candida albicans* (71%), кандидоз других урогенитальных локализаций в виде кандидурии (20%), поражение лёгких смешанной вирусно-грибковой этиологии, в единичных случаях приводящее к летальному исходу вследствие инвазивного микоза. Только грибковая флора выделялась в 57,1% случаев, различные сочетания грибковой и бактериальной флоры — в 42,9%. Диагностика кандидозного стоматита происходила в среднем на 11,6±1,08 день заболевания COVID-19, что соответствовало 2–3-му дню госпитализации. Предшествовавшее амбулаторное лечение в большинстве случаев включало антибиотики и гормональную терапию глюкокортикоидами. Урогенитальная грибковая инфекция диагностировалась на 17,7±5,17 день болезни на 2-й неделе госпитального лечения (8,0±3,11 день). Грибковая флора в мокроте определялась в среднем на 18,5±4,33 день болезни на 2–3-й неделе госпитализации на фоне интенсивной иммуносупрессивной терапии.

Заключение. Факторами риска развития грибковых осложнений служат возраст пациентов старше 50 лет, избыточная масса тела и гипертоническая болезнь, бесконтрольное применение антибиотиков и глюкокортикоидов на догоспитальном этапе. Микозы регистрируются как при тяжёлом, так и при среднетяжёлом течении COVID-19. Дополнительным фактором их развития является иммуносупрессивная терапия основного заболевания. Наиболее грозными осложнениями течения COVID-19, ухудшающими прогноз выживания, являются присоединение грибов с инвазивным ростом — *Aspergillus spp.*, *Mucor*, а также развитие грибово-бактериальных ассоциаций с поражением лёгочной ткани.

В условиях продолжающейся пандемии SARS-CoV-2, использования иммуномодулирующих средств, включая комбинированное применение глюкокортикоидов и таргетных иммуносупрессивных препаратов, важно выработать риск-ориентированный подход к диагностике и лечению пациентов с риском генерализованных и инвазивных микозов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; грибковые осложнения; аспергиллёз.

Как цитировать

Авдеева М.Г., Зотов С.В., Кулбужева М.И., Мошкова Д.Ю., Журавлева Е.В. Грибковые осложнения при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. Т. 26, № 6. С. 252–269. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID108872>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID108872>

Fungal complications with the new coronavirus infection COVID-19

Marina G. Avdeeva¹, Sergey V. Zotov², Makka I. Kulbuzheva^{1, 2}, Daria Yu. Moshkova^{1, 2}, Elena V. Zhuravleva²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Specialized Clinical Hospital of Infectious Diseases, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The growth of fungal pathology observed in the last decade, including life-threatening invasive mycoses, is associated with the spread of immunodeficiency states of various etiologies. The COVID-19 pandemic has made a negative contribution, causing a significant increase in the number of patients with fungal complications.

AIM: To characterize the types of fungal complications in the acute period of a new coronavirus infection COVID-19 based on an analysis of the clinical course and therapeutic tactics for managing the underlying disease.

MATERIALS AND METHODS: The results of a bacteriological study of 1284 cultures from sputum samples of patients with suspected secondary pneumonia in COVID-19 are considered. The study included 404 cultures of various types of fungi. The analysis of the clinical picture was carried out in 70 patients with fungal complications of various localization, who were treated in a regional covid hospital. This group included the results of microbiological examination of sputum, bronchoalveolar lavage (BAL), scrapings from lesions in the oropharynx, urine, blood, biopsy and autopsy material. The study was conducted from April 01, 2020 to December 31, 2021. The patients were divided into subgroups depending on the isolated pathogen: *Candida spp.* — 64 patients, and fungi (*Aspergillus spp.* and *Mucor spp.*) — 6 patients; outcome of the disease: favorable — 66, lethal — 4.

RESULTS: In the microbial landscape of the respiratory tract in patients with COVID-19, gram-negative microbial flora prevailed, one third of the cultures were represented by fungi. During the two years of the pandemic, the proportion of fungal cultures increased from 26.9% in 2020 to 34.2% in 2021, while maintaining sensitivity to amphotericin B and fluconazole in most cases. In 2021, there was a negative growth trend in the sputum of molds of the species *Aspergillus spp.* (5 cultures) and *Mucor spp.* (1 culture).

Typical fungal complications of COVID-19 were: candidiasis stomatitis caused by *Candida albicans* (71%), candidiasis of other urogenital localizations in the form of candiduria (20%), lung damage of mixed viral-fungal etiology in isolated cases, leading to death due to invasive mycosis. Only fungal flora was isolated in 57.1% of cases, various combinations of fungal and bacterial flora — in 42.9%. Candidiasis stomatitis was diagnosed on average on day 11.6±1.08 of COVID-19, which corresponded to days 2–3 of hospitalization. Preceding outpatient treatment, in most cases, included antibiotics and hormonal therapy with glucocorticosteroids. Urogenital fungal infection was diagnosed on the 17.7±5.17 day of illness, on the second week of hospital treatment (8.0±3.11 days). Fungal flora in sputum was determined on average on the 18.5±4.33 day of illness, on the second — third week of hospitalization against the background of intensive immunosuppressive therapy.

CONCLUSION: Risk factors for the development of fungal complications are the age of patients older than 50 years, overweight and hypertension, uncontrolled use of antibiotics and glucocorticosteroids at the prehospital stage. Mycoses are recorded in both severe and moderate COVID-19. An additional factor in their development is immunosuppressive therapy of the underlying disease. The most formidable complication of the course of COVID-19, worsening the prognosis of survival, is the addition of fungi with invasive growth — *Aspergillus spp.*, *Mucor*, as well as the development of fungal-bacterial associations with damage to the lung tissue.

In the context of the ongoing SARS-CoV-2 pandemic, the use of immunomodulatory agents, including the combined use of corticosteroids and targeted immunosuppressive drugs, it is important to develop a risk-based approach in diagnosis and treatment for patients at risk of generalized and invasive mycoses.

Keywords: new coronavirus infection; COVID-19; fungal complications; aspergillosis.

To cite this article

Avdeeva MG, Zotov SV, Kulbuzheva MI, Moshkova DY, Zhuravleva EV. Fungal complications with the new coronavirus infection COVID-19. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2021;26(6):252–269. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID108872>

Received: 20.06.2022

Accepted: 01.09.2022

Published: 08.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Наблюдаемый в мире в последнее десятилетие рост грибковой патологии связывают с увеличением иммунодефицитных состояний и дисбалансом в системе иммунореагирования. Наиболее заметна роль микозов при тяжёлой патологии в практике онкологов, при трансплантации органов, в неонатологии, у ВИЧ-инфицированных пациентов. Грибковые инфекции мешают жизни около 15% населения земного шара, считаясь лёгкими неприятностями в отсутствие выраженного иммунодефицита. Однако в последние годы наблюдается значительный рост инвазивных микозов, вызванных макиавеллистскими видами грибов, создающих угрозу жизни при инвазивном сепсисе [1]. Известно, что у лиц, проходящих терапию иммунодепрессантами, а также выздоравливающих от вирусных инфекций, существует риск развития грибкового сепсиса в период угасания симптомов и выздоровления. Тяжёлые и хронические микозы регистрируются более чем у 300 млн людей на Земле [2]. Возрастает роль грибковых инфекций в нозокомиальной патологии [3].

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, охватившая мир в 2020 г., привела к существенному увеличению числа пациентов с грибковыми осложнениями. Различные представители грибов являются одним из важных элементов человеческого микробиома. При определённых неблагоприятных условиях они могут принимать агрессивные формы, вызывая инвазивные поражения органов, приводя к грибковому сепсису с высоким уровнем летальности. Различные виды кандидозов всё чаще признаются осложнениями течения COVID-19 [4]. Грибы рода *Candida*, *Aspergillus* и *Mucorales* отягощают жизнь пациентов COVID-19 как в остром периоде, так и на этапе реконвалесценции в виде жёлтого/зелёного, белого и чёрного грибов [1]. В то же время единое мнение о значимости микозов при коронавирусной инфекции отсутствует: ряд авторов указывает, что коинфекции грибами *Candida* у пациентов с COVID-19 остаются редкими [5]. Частота вторичных лёгочных грибковых коинфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, по данным различных наблюдений, колеблется в пределах 0,9–33,3%, коинфекция грибами описывается преимущественно у пациентов в критическом состоянии [6].

Развивающаяся при новой коронавирусной инфекции дыхательная недостаточность существенно увеличила долю пациентов, получающих лечение в условиях отделений интенсивной терапии. Такие пациенты имеют потенциальный риск развития суперинфекции [7, 8]. Наряду с бактериальными агентами среди вторичных осложнений COVID-19 присутствует грибковая флора [9]. По данным систематических обзоров, общая доля грибковой коинфекции у пациентов с COVID-19 составляет 0,12 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,07–0,16, $n=2780$, индекс гетерогенности (I^2)=96,8%], при этом суммарная доля смертности от этих причин составила 0,17 (95% ДИ 0,10–0,24, $n=1944$, $I^2=95,6\%$) [10].

Уже в первую волну пандемии COVID-19 появились исследования, описывающие грибковые коинфекции, в том числе в виде грибкового сепсиса [11]. Сообщалось о пяти случаях кандидемии, вызванной различными видами *Candida*, у взрослых пациентов с COVID-19, получавших лечение в отделении интенсивной терапии в Омане [12]. У пациента с COVID-19, развившегося на фоне диабета, описаны сочетанные бактериально-грибковые коинфекции, вызванные метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, грамотрицательными бактериями и *Candida glabrata* с множественной лекарственной устойчивостью [5]. Внутрибольничную грибковую коинфекцию у 15 пациентов с тяжёлой коронавирусной инфекцией, получавших лечение в отделении интенсивной терапии, наблюдали в Нью-Дели (Индия) в период с апреля по июль 2020 г., 2/3 случаев кандидемии были вызваны *Candida auris*, при этом летальность составила 60% [13]. Появились описания развития инвазивного лёгочного аспергиллёза у пациентов с COVID-19. При этом выделенные культуры обладали резистентностью к ряду противогрибковых препаратов [14]. Смертность при осложнении COVID-19 лёгочным аспергиллёзом достигает 56% [15].

На фоне второй волны пандемии в 2021 г. зарегистрирован рост числа больных инвазивными микозами, такими как аспергиллёз, кандидоз, мукомикоз и криптококкоз [16, 17]. Индия стала одной из наиболее пострадавших стран во время второй волны пандемии COVID-19. Подъём заболеваемости COVID-19 в Индии привёл к тревожному возрождению мукомикоза. За три месяца 2021 г. там было зарегистрировано более 47 000 случаев мукомикоза с общим уровнем смертности около 50% [18, 19].

Мукомикоз, связанный с COVID-19, обычно называемый чёрным грибом, представляет собой редкую вторичную грибковую инфекцию у пациентов с COVID-19, вызванную группой муковых плесеней. Ассоциация этой редкой грибковой инфекции с SARS-CoV-2 была объявлена эндемичной для Индии, Ирана и Египта с незначительным числом случаев в других странах мира [20]. Мукомикоз вызывается вдыханием нитчатых грибов (гифальная форма), живущих в окружающей среде как сапробионты [21].

Клинически мукомикоз проявляется преимущественно в виде риноорбитальной и риноцеребральной форм, поражая околоносовые пазухи (72,5%), орбиту (24,5%), центральную нервную систему (18,6%), вызывая некроз верхней челюсти (13,7%) [22]. Редкой формой является мукомикоз желудочно-кишечного тракта, имеющий тяжёлое течение с высокой летальностью [23]. Наиболее частыми ранними симптомами мукомикоза служат птоз (72,7%), отёк век (60,6%), экзофтальм (60,6%), офтальмоплегия (57,3%), потеря зрения (53,7%), отёк лица (34,7%) и заложенность носа (11,8%). Часто (42,8% случаев) появляются признаки внутричерепного распространения за счёт склонности грибковых элементов к диссеминации из носовой полости периневральным и периваскулярным путём. Грибковый васкулит может привести к окклюзии внутренней сонной артерии и инфаркту мозга [24, 25].

Диабет — наиболее частая коморбидная патология, создающая патогенетические условия для манифестации мукомикоза, а использование глюкокортикоидов в лечении COVID-19 — наиболее распространённый фактор риска (85,75%) развития грибковых поражений. Триада тяжёлого SARS-CoV-2, применения глюкокортикоидов и неконтролируемого сахарного диабета приводит к значительному увеличению риска заболеваемости ангиоинвазивным челюстно-лицевым мукомикозом [21, 26, 27]. Неслучайно Индия, считаясь мировой столицей диабета, одновременно имела самое высокое бремя мукомикоза ещё до развития пандемии новой коронавирусной инфекции [28]. Эта комбинация сахарного диабета и эндемичного мукомикоза отчасти объясняет резкий всплеск ассоциированного с COVID-19 мукомикоза в Индии.

Патогенез респираторных вирусных и грибковых коинфекций сложен и, как правило, включает угнетение реакции иммунной системы, а в тяжёлых случаях — утрату способности к восстановлению гомеостаза. Среди факторов риска развития грибковой коинфекции на фоне COVID-19, помимо иммуносупрессии, указываются дисбаланс железа, повреждение эндотелия, кетоацидоз и гипоксия [27, 28]. Изучение молекулярных механизмов высокой заболеваемости мукомикозной инфекцией в случаях COVID-19 во время второй волны пандемии SARS-CoV-2 в Индии выявило роль гипергликемии, нарушений иммунитета, ацидоза, повышенного уровня ферритина. Установлено, что один из шаперонов эндоплазматического ретикула GRP78 (Glucose-regulated protein), участвующий в проникновении SARS-CoV-2, является также рецептором-хозяином для инвазии *Mucorales*. GRP78 сверхэкспрессируется инфекцией SARS-CoV-2, гипергликемией и ферритином. Предполагается, что дельта-вариант SARS-CoV-2 и широкое использование стероидов во время второй волны пандемии активировали GRP78 посредством сложного взаимодействия между внутренней и внешней средой. Другие инвазивные грибковые инфекции, такие как кандидоз и аспергиллёз, не используют GRP78 в качестве рецептора. Дальнейшие молекулярные исследования для раскрытия механизмов, участвующих в патогенезе микозов, должны эффективно дополнить существующие стратегии профилактики и лечения [29].

В доковидный период классическими причинами развития грибковых осложнений являлись использование иммуносупрессантов, в том числе глюкокортикоидов, антибиотиков широкого спектра действия, искусственной вентиляции лёгких и прочего реанимационного пособия. Тяжесть течения заболевания, приводящая к истощению иммунного ответа, также влияла на присоединение и активацию грибковой флоры. Все эти негативные условия присутствуют у пациентов с тяжёлым течением COVID-19. В то же время частота развития и факторы, влияющие на появление грибковых осложнений при новой коронавирусной инфекции, требуют дополнительного уточнения. Понимание факторов риска поможет в разработке методов диагностики, лечения и профилактики грибковых коинфекций.

Цель исследования — характеристика видов грибковых осложнений в остром периоде новой коронавирусной инфекции COVID-19 на основе анализа клинического течения и терапевтической тактики ведения основного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное неконтролируемое выборочное одномоментное исследование видов грибковых осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Исходной выборкой для определения этиологического пейзажа микрофлоры дыхательных путей явились результаты бактериологического исследования 1284 культур, выделенных из образцов мокроты, полученной от пациентов, находившихся на стационарном лечении в ковидном госпитале с подозрением на развитие вторичной пневмонии при новой коронавирусной инфекции. В исследование включено 404 культуры с выделением различных видов грибов. В анализ клинической картины заболевания включены 70 пациентов с грибковыми осложнениями различной локализации, проходивших лечение в условиях краевого ковидного госпиталя, организованного на базе ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (СКИБ). В этой группе учтены результаты микробиологического исследования мокроты, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), соскобов из очагов поражения в ротоглотке, мочи, крови, биопсийного и аутопсийного материала.

Критерии соответствия

В работу включены результаты микробиологического исследования биологического материала, полученного у пациентов с диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19, подтверждённой двукратным положительным результатом исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Критерии включения в группу анализа клинической картины:

- положительный результат микробиологического исследования на грибы;
- наличие клинических проявлений грибковых поражений, подтверждённых инструментальными методами исследования;
- возраст пациентов старше 18 лет;
- лечение в краевом ковидном госпитале, обеспечившее всестороннее обследование в соответствии с текущей версией временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [30];
- подписанное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании.

При постановке диагноза грибковых осложнений руководствовались российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также рекомендациями по диагностике и лечению инвазивных микозов [31–33].

Критерии диагностики кандидозного стоматита: клинические признаки кандидоза в сочетании с выявлением *Candida spp.* при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) и/или при посеве материала из поражённых участков слизистых оболочек [31]. Критериями диагностики инвазивного аспергиллёза лёгких были радиологические КТ-признаки (компьютерная томография) инвазивного микоза лёгких в сочетании с выявлением *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, мокроты и БАЛ [34, 35].

Критерии не включения:

- возраст пациентов младше 18 лет;
- отсутствие подтверждения диагноза COVID-19;
- отсутствие доказанного или вероятного грибкового осложнения;
- отказ от участия в клиническом исследовании.

Условия проведения

Микробиологическое исследование биоматериала и клиническое обследование пациентов проведены непосредственно авторами на базе бактериологической лаборатории и инфекционных отделений СКИБ.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 1 апреля 2020 г. с момента регистрации в Краснодарском крае первых случаев новой коронавирусной инфекции по 31 декабря 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Медицинское вмешательство состояло в заборе биоматериала (мокроты, БАЛ, соскобов из очагов поражения в ротоглотке, мочи, крови, биопсийного материала), проведённого у больных COVID-19 в различные сроки от начала лечения при подозрении на присоединение вторичной флоры. Для диагностики инвазивного микоза образцы получали путём аспирации иглой или биопсии из очага поражения, проводили забор аутопсийного материала. В исследование включён биологический материал, полученный от пациентов с COVID-19, проходивших лечение как в отделении интенсивной терапии, так и в общем отделении инфекционного стационара. Клиническое наблюдение, обследование и лечение осуществлялись согласно текущим версиям временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», действовавшим в 2020–2021 гг.

Методы исследования

Исследование мокроты проводили по стандарту микробиологической диагностики: бактериоскопия с окраской мазка по Граму, посев мокроты на пластинчатые искусственные питательные среды. Идентификацию возбудителя проводили методом масс-спектрометрии по технологии MALDI-TOF (Microflex LT, Bruker Daltonik GmbH, Германия). Механизмы резистентности оценивали на автоматическом анализаторе VITEK 2 Compact (bioMérieux, Франция) методом серийных разведений. Чувствительность к антимикробным препаратам определялась диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона, использовались диски производства Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories, Inc., Франция). Анализ антибиотикограмм проводили на аппарате ADAGIO (Bio-Rad Laboratories, Inc., Франция).

Идентификация грибов рода *Candida* проводилась с помощью масс-спектрометрических методов исследования. Идентификация плесневых грибов рода *Aspergillus* и *Mucorales* проводилась с помощью люминесцентной микроскопии с окраской калькофлюором белым, при которой наблюдаются гифы или меланизированные формы, сопровождаемые повреждением ткани.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования определены частота выявления различных видов грибов в образцах мокроты и выделение предрасполагающих коморбидных, клинических и терапевтических факторов к развитию грибковых осложнений в острый период новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Дополнительный исход

Дополнительными конечными точками явились определение устойчивости выделенных штаммов грибов к антимикотикам (скрининговым препаратам), время риска (день болезни) развития грибковых осложнений.

Анализ в подгруппах

Проанализированы результаты микробиологического исследования культур, выделенных из образцов мокроты в 2020 г. — 514 штаммов и в 2021 г. — 770 штаммов, в том числе 404 культуры с выделением различных видов грибов. В анализ клинической картины заболевания включены 70 пациентов с грибковыми осложнениями, проходивших лечение в условиях краевого ковидного госпиталя, организованного на базе СКИБ. Проведён анализ половозрастных характеристик, коморбидной патологии, клинической картины и видов терапии основного заболевания. Пациенты разделены на подгруппы в зависимости от выделенного возбудителя: *Candida spp.* (64 пациента) и плесневые грибы (*Aspergillus spp.* и *Mucor spp.*) — 6 пациентов; характера исхода заболевания: благоприятный — 66, летальный — 4.

Методы регистрации исходов

Интерпретация результатов антибиотикочувствительности, механизмов резистентности основывалась на клинических рекомендациях 2021 г. «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Исход заболевания оценивали согласно текущей версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», а также клинических рекомендаций по диагностике и лечению микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, рекомендаций по диагностике и лечению инвазивных микозов [31–33].

Этическая экспертиза

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 105 от 19.11.2021). Все пациенты добровольно подписали форму информированного согласия.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки

Размер выборки микробиологического исследования заранее не планировался и определялся фактическим обследованием пациентов, соответствующих критериям исследования в период наблюдения в СКИБ. Клиническая выборка, осуществлённая методом случайного отбора, состояла из 64 пациентов, 6 пациентов были отобраны целенаправленно по выделению плесневых грибов (*Aspergillus spp.* и *Mucor spp.*).

Методы статистического анализа данных

Рассмотрены количественные и качественные показатели: доли культур идентифицированных возбудителей, лекарственная устойчивость выделенных штаммов, клинические характеристики течения заболевания.

Для этой цели использовали описательные статистики: среднее значение (M), средняя ошибка среднего ($\pm m$), доли признака (%). Полученные данные обрабатывались в программе Microsoft Excel 2010 (Windows 10), в этой же программе выполнено графическое представление материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В микробном пейзаже дыхательных путей у больных новой коронавирусной инфекцией наблюдается преобладание грамотрицательной микробной флоры (рис. 1), 1/3 выделенных культур представлена грибами (рис. 2). В течение двух лет пандемии наблюдается тенденция роста числа выделяемых грибковых культур в общей доле микроорганизмов с 26,9% в 2020 г. до 34,2% в 2021 г. При этом доля грамположительных возбудителей снизилась за этот период в два раза — с 14,9 до 7,1%.

В структуре грибковой флоры подавляющее большинство составляют *Candida albicans*. В 2020 г. среди 141 культуры грибов 125 были идентифицированы как *C. albicans* (88,7%). Оставшиеся 11,3% составили другие виды грибов: *Candida glabrata*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida inconspicua*, а также *Aspergillus spp.* (1 культура). В 2021 г. выделено 263 культуры грибов, из них *C. albicans* составили 93,5% (246 штаммов). Отмечена негативная тенденция роста в мокроте плесневых грибов вида *Aspergillus spp.* (5 культур) и *Mucor spp.* (1 культура).

Определение чувствительности к антимикотикам выделенных штаммов грибов показало сохранение чувствительности к амфотерицину В и флуконазолу большинства исследованных культур (табл. 1). Исключение составила *C. krusei*, имеющая природную резистентность к флуконазолу при сохранённой чувствительности к амфотерицину В.

Под нашим наблюдением находились 70 пациентов с грибковыми осложнениями на фоне коронавирусной

Таблица 1. Лекарственная устойчивость штаммов грибов, выделенных от пациентов COVID-19 в 2020 и 2021 гг. (%R)

Table 1. Drug resistance of fungal strains isolated from COVID-19 patients in 2020 and 2021 (%R)

Тип культуры	Амфотерицин В	Флуконазол
<i>Candida albicans</i>	0,8	0,8
<i>Candida glabrata</i>	0	0
<i>Candida kefyr</i>	0	0
<i>Candida krusei</i>	0	60
<i>Candida tropicalis</i>	0	0

Примечание. %R — доля штаммов, резистентных к скрининговому препарату, выраженная в процентах.

Note: %R is the proportion of strains resistant to the screening drug.

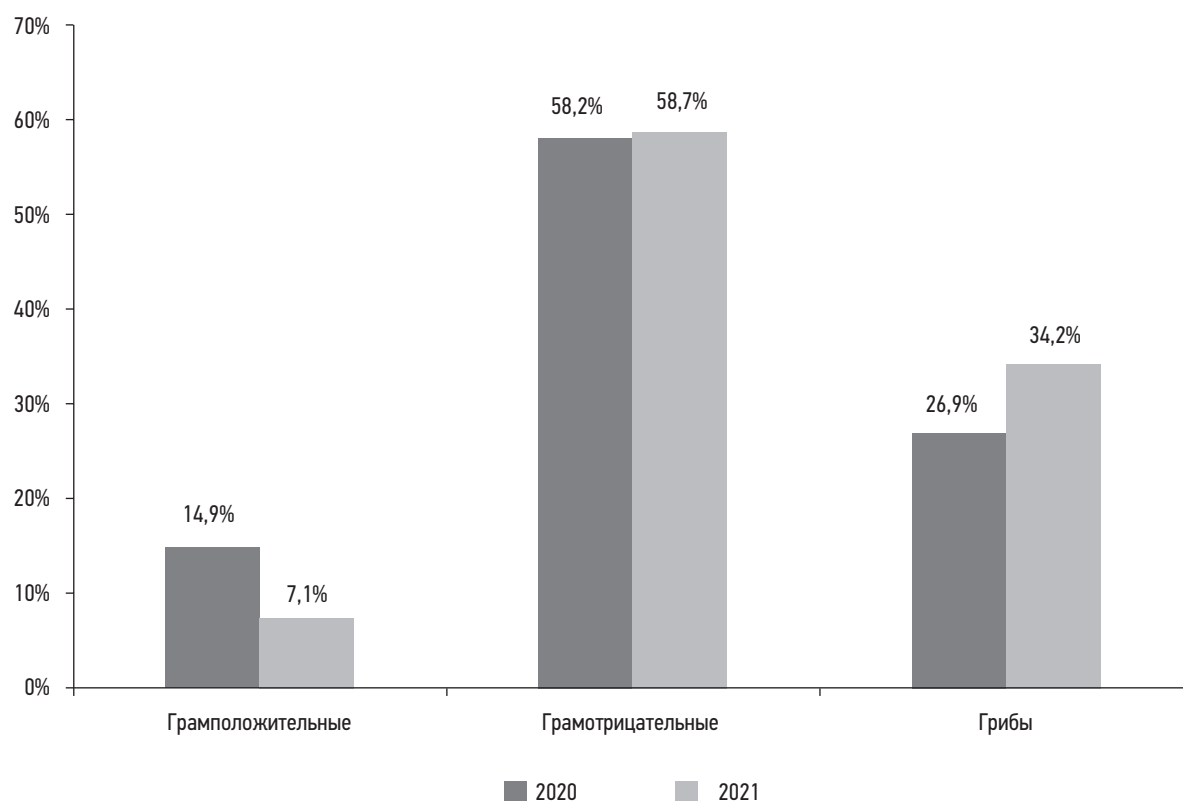


Рис. 1. Результаты типирования штаммов, выделенных при бактериологическом исследовании мокроты у больных COVID-19 в 2020 и 2021 гг.

Fig. 1. Results of typing of strains isolated during bacteriological examination of sputum in patients with COVID-19 in 2020 and 2021.

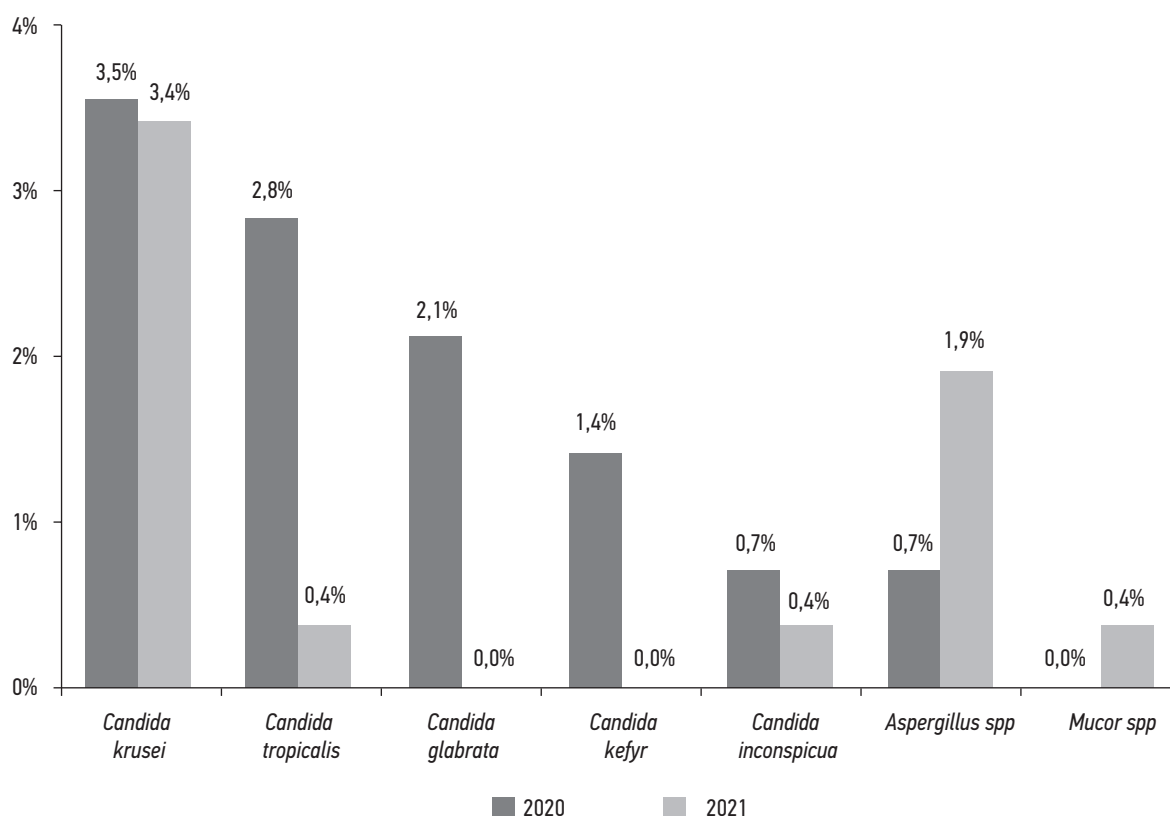


Рис. 2. Результаты типирования грибов, выделенных при исследовании мокроты у больных COVID-19 в 2020 и 2021 гг.

Fig. 2. Results of typing of fungi isolated from sputum examination in patients with COVID-19 in 2020 and 2021.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с грибковыми осложнениями на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19**Table 2.** General characteristics of patients with fungal complications against the background of a new coronavirus infection COVID-19

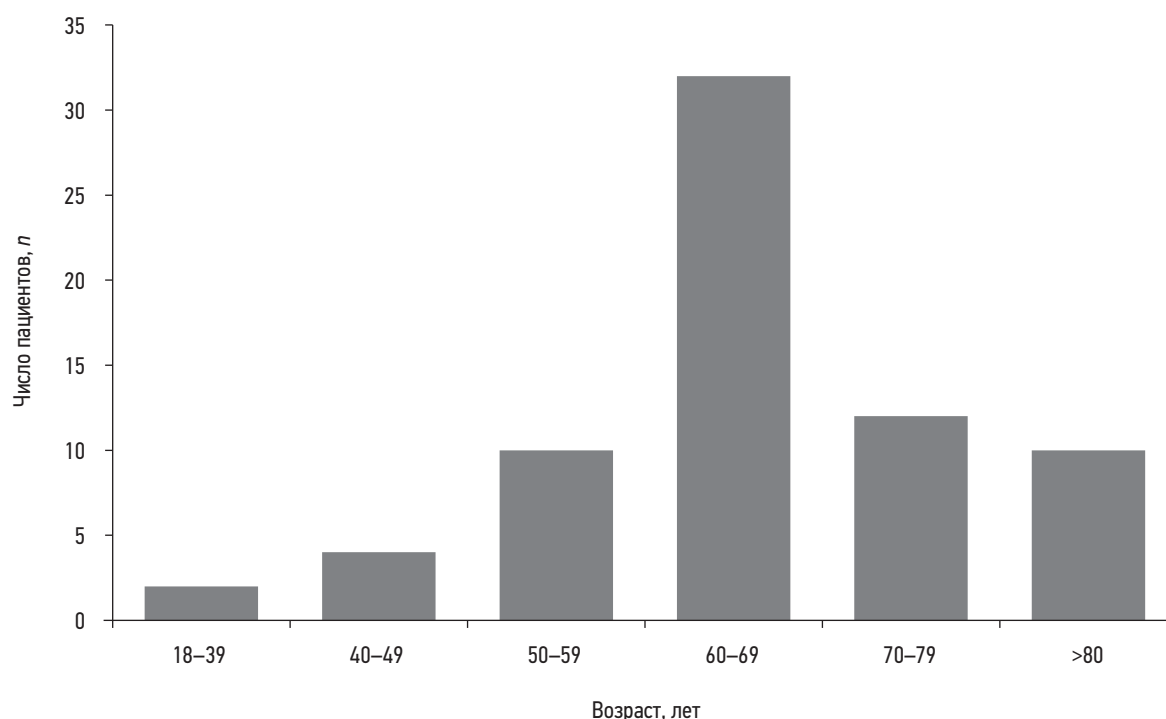
Признак	<i>n</i>	%
Мужчины	30	42,9
Женщины	40	57,1
Возраст, М±m (лет)	65,7±2,10	
Заключительный диагноз	COVID-19	
Крайне тяжёлое течение	8	11,4
Тяжёлое течение	30	42,9
Средней тяжести	32	45,7
КТ1	20	33,3
КТ2	24	40,0
КТ3	12	20,0
КТ4	14	23,3

инфекции. Характеристика пациентов представлена в табл. 2. Крайне тяжёлое течение COVID-19 наблюдалось у 8 пациентов (11,4%), у 4 завершилось летальным исходом. Тяжёлое и среднетяжёлое течение наблюдалось одинаково часто — в 43–46% случаев. Визуализация поражения лёгких с помощью КТ с большей частотой выявляла степень поражения КТ1 и КТ2: 33,3 и 40,0% соответственно.

Средний возраст пациентов составил 65,7±2,10 года и не отличался в группах по полу. Грибковые осложнения

регистрировались преимущественно у пациентов старше 50 лет, наибольшее число пациентов находилось в возрастной группе 60–69 лет (рис. 3).

Сопутствующая патология различного вида присутствовала у всех наблюдаемых пациентов. С наибольшей частотой регистрировалась патология со стороны сердечно-сосудистой системы — 74,3%. У большинства пациентов были гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность. Разнообразная эндокринная

**Рис. 3.** Возрастной состав пациентов с грибковыми осложнениями при COVID-19.**Fig. 3.** Age composition of patients with fungal complications of COVID-19.

патология имела место у 62,9% наблюдаемых пациентов, при этом избыточная масса тела определена у 60,0%, а диагностированный диабет — только в 10,0% случаев, у 12,9% пациентов в процессе лечения регистрировалась транзиторная гипергликемия (табл. 3).

Клиническая картина коронавирусной инфекции, обусловленной COVID-19, в начальный период заболевания выражалась в традиционных симптомах интоксикации, дыхательной недостаточности в соответствии с тяжестью течения, в редких случаях сопровождалась нарушениями вкуса (дисгевзия) и обоняния (аносмия), инверсией сна (инсомния) (рис. 4). Пациенты поступали в стационар в среднем на $9,5 \pm 0,98$ день болезни (2–25-й дни). Стационарное лечение продолжалось в среднем $12,0 \pm 1,03$ койко-дней.

Отдельного внимания заслуживает группа пациентов с выделением из мокроты и БАЛ плесневых грибов *Aspergillus spp.* — 5 пациентов и *Mucor spp.* — 1 пациент. Их общая характеристика представлена в табл. 4.

Развившиеся в течение новой коронавирусной инфекции осложнения представлены в табл. 5. Отдельно рассмотрены случаи с благоприятным и летальным исходом. У двух пациентов летальный исход был связан с присоединением инвазивного лёгочного аспергиллёза (B44.0 по Международной классификации

болезней 10-го пересмотра, МКБ-10), ещё у двух произошёл на фоне тяжёлого течения COVID-19 с развитием сепсиса смешанной этиологии.

В 4 случаях, закончившихся летальным исходом, возраст умерших (2 мужчины, 2 женщины) колебался в пределах 65–74 лет. Пациенты поступили на первой неделе болезни, заболевание быстро прогрессировало с развитием синдрома полиорганной недостаточности. В двух случаях основной причиной смерти явился бактериальный сепсис, обусловленный *S. aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. Грибковая флора вида *C. albicans* была сопутствующей, выделялась из мокроты (без развития доказанного лёгочного кандидоза), и в одном случае наблюдалась картина кандидозного стоматита.

В двух других случаях летальный исход произошёл на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности вследствие двусторонней полисегментарной пневмонии вирусно-грибковой (SARS-CoV-2 + *Aspergillus spp.*) и вирусно-бактериально-грибковой этиологии (SARS-CoV-2 + *Stenotrophomonas maltophilia* + *Aspergillus spp.*). В обоих случаях имел место инвазивный лёгочный аспергиллёз (B44.0), подтверждённый обнаружением мицелия грибов в биоптатах лёгкого при аутопсии и выделением культуры из образцов. Идентификация грибов рода *Aspergillus* проводилась с помощью люминесцентной микроскопии

Таблица 3. Коморбидная патология пациентов с грибковыми осложнениями COVID-19

Table 3. Comorbid pathology of patients with fungal complications of COVID-19

Коморбидная патология	n=70	%
Патология сердечно-сосудистой системы	52	74,3
Гипертоническая болезнь	49	70,0
Ишемическая болезнь сердца	14	20,0
Хроническая сердечная недостаточность	33	47,1
Патология центральной нервной системы (церебральный атеросклероз)	12	17,1
Эндокринная патология	44	62,9
Диабет	7	10,0
Избыточная масса тела	42	60,0
Дефицит массы тела	2	2,9
Транзиторная гипергликемия на фоне проводимой терапии	9	12,9
Гипотиреоз	7	10,0
Патология дыхательной системы	19	27,1
Онкологическая патология	7	10,0
Патология желудочно-кишечного тракта	7	10,0
Патология печени	30	42,9
Патология почек	26	37,1
Вирусные гепатиты (гепатит В)	2	2,9
ВИЧ-инфекция	1	1,4

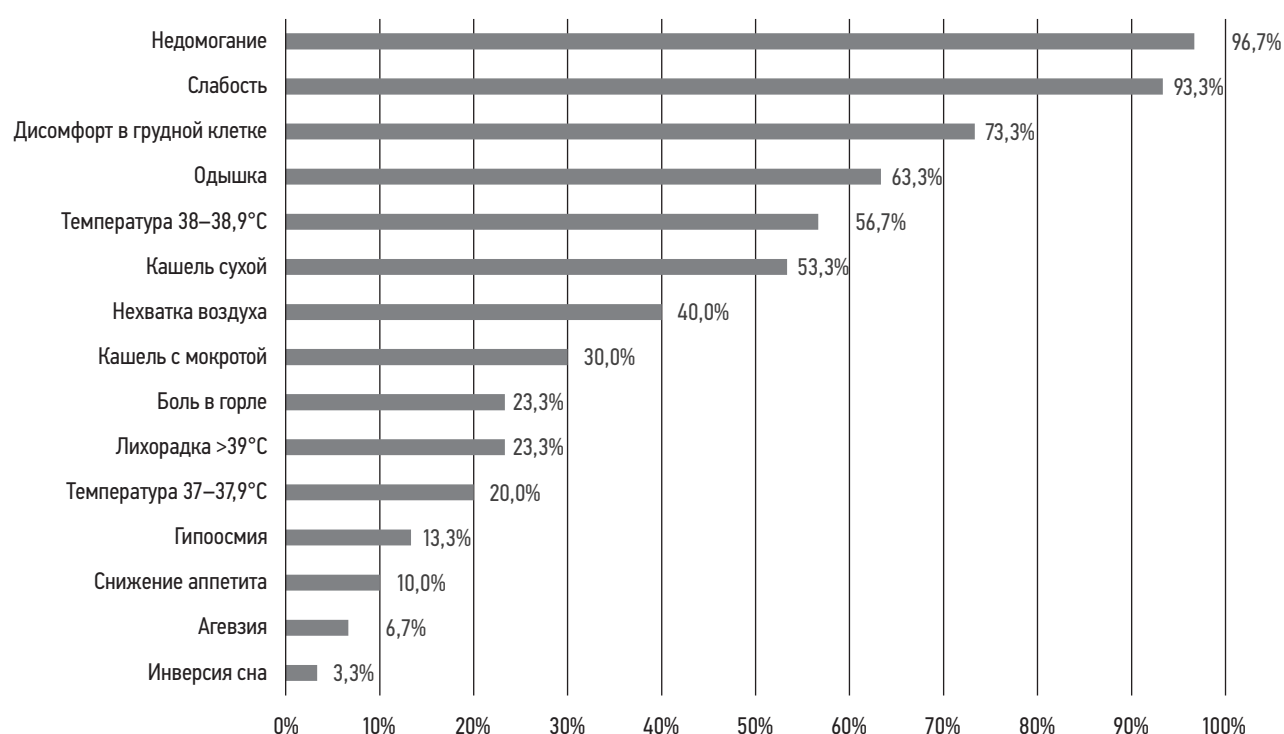


Рис. 4. Основные клинические симптомы коронавирусной инфекции, обусловленной SARS-CoV-2 и осложнённой присоединением грибковой микрофлоры.

Fig. 4. The main clinical symptoms of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 and complicated by the addition of fungal microflora.

Таблица 4. Характеристика пациентов с грибковыми осложнениями, вызванными плесневыми грибами

Table 4. Characteristics of patients with fungal complications caused by mold fungi

Признак	Число наблюдений (n)	%
Мужчины	5	83,3
Женщины	1	16,7
Возраст, min–max (лет)	59,8 (37–74)	
Заключительный диагноз	COVID-19	
Крайне тяжёлое течение	2	33,3
Тяжёлое течение	3	50,0
Средней тяжести	1	16,7
КТ2	1	16,7
КТ3	1	16,7
КТ4	4	66,7
Гипертоническая болезнь	5	83,3
Диабет	2	33,3
Избыточная масса тела	6	100,0
Выздоровление	4	66,7
Летальный исход	2	33,3

Таблица 5. Осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с грибковой флорой**Table 5.** Complications of a new coronavirus infection COVID-19 in patients with fungal flora

Осложнение	Благоприятный исход		Летальный исход	
	n=66	%	n=4	%
Синдром полиорганной недостаточности	—	—	4	100,0
Острая сердечная недостаточность	—	—	4	100,0
Сепсис	—	—	3	75,0
Острая дыхательная недостаточность 1-й ст.	19	28,8	—	—
Острая дыхательная недостаточность 2-й ст.	13	19,7	—	—
Острая дыхательная недостаточность 3-й ст.	2	3,0	4	100,0
Искусственная вентиляция лёгких	2	3,0	4	100,0
Острая почечная недостаточность	2	3,0	3	75,0
Острая почечно-печёночная недостаточность	—	—	1	25,0
Двусторонний гидроторакс	17	25,8	—	—
Гидроперикард	23	34,8	—	—
Реактивный панкреатит	2	3,0	1	25,0
Реактивный гепатит	34	51,5	—	—
Токсическая миокардиодистрофия	15	22,7	1	25,0
Церебральная недостаточность	—	—	1	25,0
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания	—	—	2	50,0
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	2	3,0	—	—
Анемия	11	16,7	—	—
Пролежни	—	—	1	25,0

с окраской калькофлюором белым. При гистологическом исследовании в обоих лёгких наблюдалась деструкция межальвеолярных перегородок с образованием небольших полостей, заполненных пролиферацией мицелия грибов с инвазией в стенки бронхов и повреждением сосудов.

Выраженная отрицательная динамика наблюдалась с момента присоединения аспергиллёзной инфекции, что проявлялось нарастанием дыхательной недостаточности, отрицательной динамикой КТ лёгких на фоне антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия. В первом случае состояние усугублялось развитием сепсиса, обусловленного *Enterococcus faecalis*. Диагностика инвазивного аспергиллёза при жизни была затруднена ввиду отсутствия патогномичных признаков, общности клинических проявлений с тяжёлым течением COVID-19 и присоединившимися бактериальными осложнениями.

В четырёх случаях благоприятных исходов при выделении *Aspergillus spp.* и *Mucor* из мокроты заболевание проявлялось двусторонней полисегментарной пневмонией смешанной вирусно-грибковой этиологии (SARS-CoV-2 + *Aspergillus spp.* и SARS-CoV-2 + *Mucor*) с острой дыхательной недостаточностью 2–4-й степени. Заболевание имело тяжёлое течение в трёх случаях

SARS-CoV-2 + *Aspergillus spp.* (B44.1 Другие формы лёгочного аспергиллёза) и среднетяжёлое в одном случае при выделении культуры *Mucor*. Выделение плесневых грибов из мокроты, безусловно, не является доказательством инвазивного микоза и чаще свидетельствует о колонизации грибами слизистых оболочек при наличии клинической картины воспалительного процесса. В то же время на фоне нейтропении у онкологических пациентов вероятность инвазивного аспергиллёза в случае положительной культуры *Aspergillus spp.* в мокроте составляет 80% [32, 35]. На фоне коронавирусной инфекции в данных случаях мы не получили доказательств инвазивности процесса, однако с учётом клинической картины были назначены антимикотические препараты, что привело к быстрой положительной динамике.

Типичным грибковым осложнением течения COVID-19 являлся кандидозный стоматит, обусловленный *C. albicans*, наблюдавшийся у 71% пациентов выборки [31]. Кандидоз полости рта проявлялся типичным белым или желтоватым легко снимаемым налётом на слизистой языка, дёсен и внутренней поверхности щёк. Слизистая под налётами умеренно гиперемирована, отёчна, местами эрозирована, легко травмируется.

Кандидоз мочевыводящих путей [31], соответствующий по МКБ-10 кандидозу других урогенитальных локализаций, имел место в 20% случаев и в подавляющем большинстве проявлялся бессимптомной кандидурией. Однако с учётом повторных выделений грибов при стерильном заборе проб и наличии факторов риска прогрессирования процесса (нейтропения, применение иммуносупрессивной терапии) выделение грибов *Candida* рассматривалось как показание к профилактической антимикотической терапии [31]. Кандидоз пищевода (B37.8 Кандидоз других локализаций) диагностирован в одном случае на фоне ВИЧ-инфекции путём проведения фиброзофагогастродуоденоскопии с биопсией поражённого участка. В ряде случаев выделение грибковой флоры происходило из разных локусов: дыхательные пути (мокрота, БАЛ, мазок из ротоглотки), мочевыделительная система (моча), желудочно-кишечный тракт (пищевод). Только грибковая флора выделялась у 40 пациентов (57,1%), различные сочетания грибковой и бактериальной флоры отмечены в 30 (42,9%) случаях. Бактериальная флора была представлена *S. aureus* (мокрота, ротоглотка, кровь), *K. pneumoniae* (мокрота, кровь), *S. maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* (мокрота), *Escherichia coli* (мокрота, моча), *E. faecalis* (моча, кровь). Ни в одном случае не наблюдалась кандидемия. Выделение грибковой флоры из мокроты при отсутствии проявлений кандидозного стоматита наблюдалось у 34% пациентов. Данные результаты не были подтверждены исследованием БАЛ. Диагностика грибковых поражений лёгких на основе КТ-признаков у больных COVID-19 существенно затруднена из-за сходства визуальной картины. Тем не менее высокий риск генерализации процесса с развитием кандидозной септицемии должен учитываться при выборе тактики антимикотической терапии. Выявление кандидозного стоматита происходило в разгар заболевания COVID-19,

в среднем на $11,6 \pm 1,08$ день болезни и 2–3-й день госпитализации. Таким образом, микозная коинфекция была связана с предшествующим амбулаторным лечением, в большинстве случаев включавшем антибиотики и гормональную терапию глюкокортикоидами.

Кандидурия выявлялась на $17,7 \pm 5,17$ день болезни, на 2-й неделе госпитального лечения ($8,0 \pm 3,11$ день). Грибковая флора в мокроте определялась в среднем на $18,5 \pm 4,33$ день болезни, на 2–3-й неделе госпитализации.

В 2020 г. терапия пациентов COVID-19 с грибковыми осложнениями во всех случаях включала антибиотики, а также препараты, от которых в последующем отказались: интерферон бета-1b (100%), гидроксихлорохин (11%), лопинавир/ритонавир (96%). Иммуносупрессивную терапию получали только 66% пациентов (рис. 5).

В 2021 г. интерферон бета-1b и лопинавир/ритонавир из схем лечения исключены, а частота назначения антибиотикотерапии сократилась в рассматриваемой группе до 71,4%. В то же время в терапии всех пациентов, помимо противовирусных средств, присутствовали таргетные иммуносупрессивные препараты (ингибиторы интерлейкина-6). В 68,6% случаев они сочетались с назначением глюкокортикоидных препаратов. Антибиотики получали пациенты при тяжёлом течении, в схему терапии за весь курс лечения входило от 1 до 5 антибактериальных препаратов. Инсуффляция кислородом присутствовала у 57,1% пациентов (см. рис. 5). Несмотря на различие в терапевтических схемах, выделение грибковых культур с близкой частотой 26,9–34,2% присутствовало как в 2020, так и 2021 г. (см. рис. 1). Увеличению доли грибковых культур в 2021 г. и появлению представителей плесневых грибов могло способствовать увеличение частоты и интенсивности проводимой иммуносупрессивной терапии.

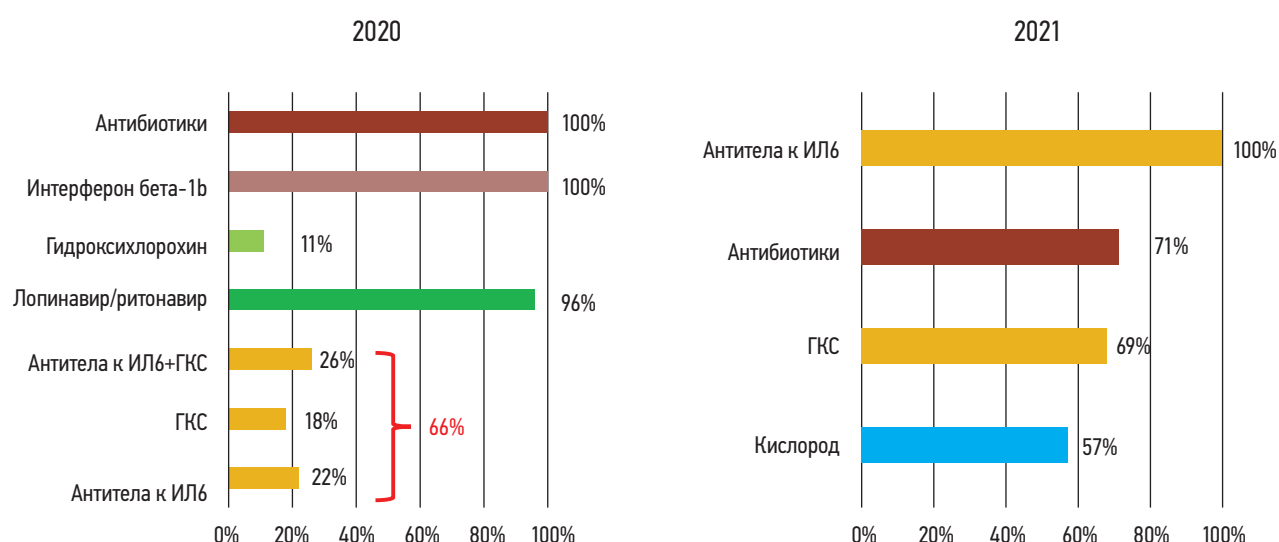


Рис. 5. Патогенетическая терапия группы пациентов с грибковой флорой.

Примечание. ИЛ6 — интерлейкин 6; ГКС — глюкокортикостероид.

Fig. 5. Pathogenetic therapy of a group of patients with fungal flora.

Note: ИЛ6 — interleukin 6; ГКС — glucocorticosteroid.

Лечение аспергиллёза было успешным при раннем назначении вориконазола внутривенно в первые сутки в дозах 6 мг/кг 2 раза в сутки, затем 4 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4 нед и отмене иммуносупрессивной терапии. Для лечения поверхностных форм кандидоза использовались флуконазол и амфотерицин В в среднетерапевтических дозах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Грибковая коинфекция играет важную роль в возникновении и развитии заболевания, вызванного SARS-CoV-2, усложняя диагностику, лечение и прогноз COVID-19. Наблюдаемая картина микробного пейзажа бактериальной флоры и поверхностных микозов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 демонстрирует рост доли грибковой флоры, что отражает особенности повреждения иммунитета при данном заболевании. Снижение иммунорезистентности вследствие тяжести патологического процесса, а также использования иммуносупрессивной терапии закономерно ведёт к росту осложнений, вызванных условно-патогенными возбудителями. Изменение картины микробного пейзажа дыхательных путей в сторону преобладания грамотрицательной и грибковой флоры весьма существенно по сравнению с предыдущими годами и должно учитываться при выборе антимикробной терапии [36, 37].

Неинвазивные поверхностные грибковые осложнения, обусловленные различными штаммами *Candida*, могут определяться у пациентов с первых дней госпитализации при среднетяжёлом и тяжёлом течении коронавирусной инфекции и предшествующем амбулаторном лечении. Развитие инвазивных форм, микозное поражение нижних отделов дыхательной системы происходит на 2–3-й неделе госпитализации, при этом возможны как активация эндогенной флоры, так и нозокомиальная инфекция. Такая картина наблюдается в большинстве сообщений из разных регионов мира. Вторичные бактериальные и грибковые инфекции лёгких в среднем диагностируются на 10-й (2–21-й) день с момента первичной госпитализации и через 9 (4–18) дней после поступления в отделение интенсивной терапии [6]. Мукормикоз обычно развивался через 10–14 дней после госпитализации [38]. Наиболее сложный в диагностике острый инвазивный грибковый риноокулоцеребральный синусит в среднем проявляется в течение 12–35 дней после манифестации COVID-19 [39].

Средний возраст пациентов с проявлениями инвазивного мукормикоза составил 54,6 года [24]. В нашем наблюдении регистрация грибковых осложнений также охватывала преимущественно возрастные группы старше 50 лет: 10 человек были в возрасте 50–59 лет, мы посчитали нужным их учесть; на 60 лет приходился пик. Все наблюдаемые нами пациенты имели отягощённый преморбидный фон. В большинстве случаев присутствовала различная патология со стороны сердечно-сосудистой

системы (преимущественно гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность). Диабет имел место только в 10% случаев, дополнительно у 13,3% пациентов отмечалась транзиторная гипергликемия на фоне проводимой терапии, в то время как избыточная масса тела определялась у 60 пациентов с грибковыми поражениями. В отличие от мукормикоза, гипергликемию нельзя отнести к ведущим факторам риска развития кандидозных осложнений новой коронавирусной инфекции.

Интересно, что значительной связи между коинфекцией мукормикозом и тяжестью COVID-19 не наблюдалось [отношение шансов (ОШ) 0,930, 95% ДИ 0,212–4,087, $p=0,923$] [24]. В нашем наблюдении грибковые осложнения, вызванные неинвазивными грибами, так же как и осложнения, вызванные грибами *Aspergillus spp.* и *Mucor spp.*, регистрировались как при тяжёлом, так и при среднетяжёлом течении коронавирусной инфекции COVID-19 с благоприятным исходом.

Вероятными являются как минимум два варианта развития патологического процесса, связанного с присоединением грибковой флоры. В первом случае на фоне тяжёлого и крайне тяжёлого течения COVID-19 с развитием цитокинового шторма происходит присоединение грибковой флоры, чаще совместно с бактериальными агентами, приводящими к сепсису и септическому шоку. При этом заболевание имеет острое бурное течение с выраженными признаками интоксикации и полиорганной недостаточности. Во втором случае COVID-19 может протекать в среднетяжёлой форме с волнообразными периодами улучшения и ухудшения, зачастую связанными с присоединением грибковой коинфекции. Грибы с инвазивным ростом на фоне иммунодефицитного состояния, развившегося в период угасания клинических симптомов острого периода и ранней реконвалесценции, получают толчок к агрессивному росту. В этом случае риск летального исхода будет связан преимущественно с активностью микотического патологического процесса. Именно во втором случае противогрибковая терапия приобретает решающее значение в развитии благоприятного исхода болезни.

Именно по второму сценарию чаще развивается аспергиллёзное поражение лёгких. В настоящее время аспергиллёз чаще всего вызывается грибковым возбудителем *Aspergillus fumigatus*. В качестве этиотропной терапии в предпандемический период в основном использовали препараты группы триазолов, однако в последнее время аспергиллы быстро приобретают устойчивость к этим противогрибковым препаратам. Мультиазолрезистентные формы аспергиллёза имеют более высокий риск смертности по сравнению с инфекцией, чувствительной к азолам [40]. Тем не менее на фоне возникшей резистентности аспергилл к противогрибковым препаратам вориконазол остаётся препаратом выбора, при этом изавуконазол и позаконазол имеют аналогичную эффективность с меньшей токсичностью. Комбинированная терапия применяется в случае обширной инфекции

и при тяжёлой иммуносупрессии [41]. Лечение инвазивного трахеобронхита, вызванного аспергиллами, должно включать уменьшение вирусных литических эффектов, восстановление баланса иммунной системы с устранением дисрегуляции, системную и местную противогрибковую терапию [42].

Ранняя диагностика грибковых инфекций имеет решающее значение для обеспечения выживания пациентов. Для диагностики грибковых осложнений *Aspergillus*, *Candida*, *Mucor* у пациентов с COVID-19 используют комплекс диагностических методов: гистопатология, прямое микроскопическое исследование, посев, (1,3)- β -D-глюкан, галактоманнан и анализы на основе ПЦР [16, 43] (нами использованы гистопатология при летальных случаях, прямое микроскопическое исследование, посев). Однако культуральные методы имеют ряд ограничений, в том числе по времени проведения, что затрудняет постановку диагноза. Достижения в области грибковой геномики позволили методам молекулярной диагностики стать быстрой, воспроизводимой и экономически эффективной альтернативой для диагностики респираторных грибковых патогенов и выявления резистентности к противогрибковым препаратам [40].

При риноорбитальной и риноокулоцеребральной формах мукормикоза для ранней диагностики рекомендуются методы визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением [25]. Особенности визуализации отражают ангиоинвазивное поведение грибковых гиф из семейства *Mucoraceae*, которые вызывают некротизирующий васкулит и тромбоз, приводящий к обширному инфаркту ткани.

Рекомендуемые стратегии лечения мукормикоза в первую очередь включают хирургическую обработку с полной санацией некротических тканей и противогрибковую терапию с использованием амфотерицина В и некоторых азолов [24, 25].

Терапевтические неудачи, связанные с проявлением множественной лекарственной устойчивости у представителей *Candida spp.*, таких как *C. auris* и *C. glabrata*, заставляют искать противогрибковые препараты с новыми механизмами действия [4].

Клиницистам и клиническим микробиологическим лабораториям требуется сохранять бдительность в отношении возникающих грибковых инфекций. Не следует игнорировать возбудителей оппортунистических микозов, относя их к загрязнителям, необходимо учитывать, что они могут активизироваться на фоне ослабления иммунитета. Инвазивные грибковые осложнения трудно как диагностировать, так и лечить из-за отсутствия у клиницистов и лабораторного персонала опыта работы с этими организмами и вызываемыми ими патологическими состояниями. Появление оппортунистических грибов с пониженной чувствительностью к препаратам первой линии требует дополнительного внимания к диагностике и лечению грибковых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осложнения острого периода новой коронавирусной инфекции COVID-19 в результате присоединения экзогенной или активации оппортунистической микрофлоры в 1/3 случаев связаны с грибковыми возбудителями. С наибольшей частотой в настоящее время регистрируются осложнения, вызванные различными представителями *Candida spp.* Типичными являются поверхностные формы в виде кандидозного стоматита и кандидоза других урогенитальных локализаций в виде кандидурии. Развитие поверхностных форм грибковых поражений чаще наблюдается у пациентов старше 50 лет, с избыточной массой тела, гипертонической болезнью. Бесконтрольное назначение антибиотикотерапии и глюкокортикоидов на догоспитальном этапе приводит к ранней манифестации грибковых осложнений уже в первые дни поступления в стационар. Поверхностные микозы регистрируются как при тяжёлом, так и при среднетяжёлом течении COVID-19. Дополнительным провоцирующим фактором их развития является интенсивная иммуносупрессивная терапия основного заболевания. Наиболее грозным осложнением течения COVID-19, ухудшающим прогноз выживания, является присоединение грибов с инвазивным ростом — *Aspergillus spp.*, *Mucor*, а также развитие грибково-бактериальных ассоциаций с поражением лёгочной ткани.

В условиях продолжающейся пандемии SARS-CoV-2, использования иммуномодулирующих средств, включая комбинированное применение глюкокортикоидов и таргетных иммуносупрессивных препаратов, важно придерживаться сбалансированного подхода к диагностике и лечению с учётом рисков развития генерализованных и инвазивных микозов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Вклад авторов. Все 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: М.Г. Авдеева — разработка концепции, формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных; подготовка и редактирование текста; составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; утверждение окончательного варианта статьи; принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант; подготовка визуализации данных; проведение статистического анализа с применением статистических, математических, вычислительных или других формальных методов

для анализа и синтеза данных исследования; М.И. Кулбужева — проведение исследования; анализ и интерпретация полученных данных; подготовка и редактирование текста; составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; утверждение окончательного варианта статьи; принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант; С.В. Зотов — утверждение окончательного варианта статьи; принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант; ресурсное обеспечение исследования; предоставление образцов, реактивов и оборудования для проведения анализа; Е.В. Журавлева — проведение исследования; анализ и интерпретация полученных данных; подготовка и редактирование текста; критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; утверждение окончательного варианта статьи; принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант; Д.Ю. Мошкова — проведение исследования; анализ и интерпретация полученных данных; подготовка и редактирование текста; составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; утверждение окончательного варианта статьи; принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант.

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. M.G. Avdeeva — concept development, idea formation, formulation and development of key goals and objectives, analysis and interpretation of the obtained data, preparation and editing of the text, drafting a manuscript, its critical revision with the introduction of a valuable comment of intellectual content, participation in scientific design, approval of the final version of the article, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version, preparation of data visualization, conducting statistical analysis — using statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of research data; M.I. Kulbuzheva — conducting research, analysis and interpretation of the obtained data, preparation and editing of the text, drafting a manuscript, its critical revision with the introduction of a valuable comment of intellectual content, participation in scientific design, approval of the final version of the article, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version; S.V. Zotov — approval of the final version of the article, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version, resource support for research, provision of samples, provision of reagents and equipment for analysis; E.V. Zhuravleva — conducting research, analyzing and interpreting the data obtained, preparation and editing of the text, critical revision of the draft manuscript with the introduction of a valuable comment of intellectual content, approval of the final version of the article, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version; D.Yu. Moshkova — analysis and interpretation of the data obtained, preparation and editing of the text, drafting a manuscript, its critical revision with the introduction of a valuable comment of intellectual content, participation in scientific design, approval of the final version of the article, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuchi Bhotla H., Balasubramanian B., Meyyazhagan A., et al. Opportunistic mycoses in COVID-19 patients/survivors: Epidemic inside a pandemic // *J Infect Public Health*. 2021. Vol. 14, N 11. P. 1720–1726. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.010
2. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И. Микологический айсберг: современные сдвиги в эпидемиологии микозов // *Инфекционные болезни*. 2022. Т. 20, № 1. С. 120–126. doi: 10.20953/1729-9225-2022-1-120-126
3. Suleyman G., Alangaden G.J. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention // *Infect Dis Clin North Am*. 2021. Vol. 35, N 4. P. 1027–1053. doi: 10.1016/j.idc.2021.08.002
4. Arastehfar A., Carvalho A., Nguyen M.H., et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? // *J Fungi (Basel)*. 2020. Vol. 6, N 4. P. 211. doi: 0.3390/jof6040211
5. Posteraro B., Torelli R., Vella A., et al. Pan-Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infection Complicating COVID-19: A Fatal Case Report // *J Fungi (Basel)*. 2020. Vol. 6, N 3. P. 163. doi: 10.3390/jof6030163
6. Chong W.H., Saha B.K., Ananthakrishnan R., Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia // *Infection*. 2021. Vol. 49, N 4. P. 591–605. doi: 10.1007/s15010-021-01602-z
7. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J Infect*. 2020. Vol. 81, N 2. P. 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
8. Langford B.J., So M., Raybardhan S., et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect*. 2020. Vol. 26, N 12. P. 1622–1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
9. Chen X., Liao B., Cheng L., et al. The microbial coinfection in COVID-19 // *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020. Vol. 104, N 18. P. 7777–7785. doi: 10.1007/s00253-020-10814-6
10. Peng J., Wang Q., Mei H., et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis // *Aging (Albany NY)*. 2021. Vol. 13, N 6. P. 7745–7757. doi: 10.18632/aging.202742

11. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review // *J Microbiol Immunol Infect.* 2020. Vol. 54, N 1. P. 46–53. doi: 10.1016/j.jmii.2020.09.004
12. Al-Hatmi A.M.S., Mohsin J., Al-Huraizi A., Khamis F. COVID-19 associated invasive candidiasis // *J Infect.* 2021. Vol. 82, N 2. P. e45–e46. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.005
13. Chowdhary A., Tarai B., Singh A., et al. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020 // *Emerg Infect Dis.* 2020. Vol. 26, N 11. P. 2694–2696. doi: 10.3201/eid2611.203504
14. Mohamed A., Rogers T.R., Talento A.F. COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges // *J Fungi (Basel)*. 2020. Vol. 6, N 3. P. 115. doi: 10.3390/jof6030115
15. Machado M., Valerio M., Álvarez-Uría A., et al.; COVID-19 Study Group. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity // *Mycoses.* 2021. Vol. 64, N 2. P. 132–143. doi: 10.1111/myc.13213
16. Song G., Liang G., Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China // *Mycopathologia.* 2020. Vol. 185, N 4. P. 599–606. doi: 10.1007/s11046-020-00462-9
17. Heaney A.K., Head J.R., Broen K., et al. *Coccidioidomycosis* and COVID-19 Co-Infection, United States, 2020 // *Emerg Infect Dis.* 2021. Vol. 27, N 5. P. 1266–1273. doi: 10.3201/eid2705.204661
18. Muthu V., Rudramurthy S.M., Chakrabarti A., Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World // *Mycopathologia.* 2021. Vol. 186, N 6. P. 739–754. doi: 10.1007/s11046-021-00584-8
19. Tabassum T., Araf Y., Moin A.T., et al. COVID-19-associated-mucormycosis: possible role of free iron uptake and immunosuppression // *Mol Biol Rep.* 2022. Vol. 49, N 1. P. 747–754. doi: 10.1007/s11033-021-06862-4
20. Chao C.M., Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated mucormycosis — An emerging threat // *J Microbiol Immunol Infect.* 2022. Vol. 55, N 2. P. 183–190. doi: 10.1016/j.jmii.2021.12.007
21. Mahalaxmi I., Jayaramayya K., Venkatesan D., et al. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19 // *Environ Res.* 2021. Vol. 201. P. 111643. doi: 10.1016/j.envres.2021.111643
22. Singh K., Kumar S., Shastri S., et al. Black fungus immunosuppressive epidemic with Covid-19 associated mucormycosis (zygomycosis): a clinical and diagnostic perspective from India // *Immunogenetics.* 2022. Vol. 74, N 2. P. 197–206. doi: 10.1007/s00251-021-01226-5
23. Didehdar M., Chegini Z., Moradabadi A., et al. Gastrointestinal mucormycosis: A periodic systematic review of case reports from 2015 to 2021 // *Microb Pathog.* 2022. Vol. 163. P. 105388. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105388
24. Bhattacharyya A., Sarma P., Kaur H., et al. COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis // *Indian J Pharmacol.* 2021. Vol. 53, N 6. P. 499–510. doi: 10.4103/ijp.ijp_839_21
25. Sanghvi D., Kale H. Imaging of COVID-19-associated craniofacial mucormycosis: a black and white review of the “black fungus” // *Clin Radiol.* 2021. Vol. 76, N 11. P. 812–819. doi: 10.1016/j.crad.2021.07.004
26. Al-Tawfiq J.A., Alhumaid S., Alshukairi A.N., et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection. The perfect storm // *Infection.* 2021. Vol. 49, N 5. P. 833–853. doi: 10.1007/s15010-021-01670-1
27. Manchanda S., Semalti K., Bhalla A.S., et al. Revisiting rhino-orbital-cerebral acute invasive fungal sinusitis in the era of COVID-19: pictorial review // *Emerg Radiol.* 2021. Vol. 28, N 6. P. 1063–1072. doi: 10.1007/s10140-021-01980-9
28. Rudrabhatla P.K., Reghukumar A., Thomas S.V. Mucormycosis in COVID-19 patients: predisposing factors, prevention and management // *Acta Neurol Belg.* 2022. Vol. 122, N 2. P. 273–280. doi: 10.1007/s13760-021-01840-w
29. Gumashta J., Gumashta R. COVID19 associated mucormycosis: Is GRP78 a possible link? // *J Infect Public Health.* 2021. Vol. 14, N 10. P. 1351–1357. doi: 10.1016/j.jiph.2021.09.004
30. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). Москва: Минздрав РФ, 2022. 245 с.
31. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: российские рекомендации / отв. ред. Н.Н. Клишко. 2-е изд. Москва: Фармтек, 2015. 96 с.
32. Багирова Н.С. Инвазивные грибковые инфекции: пересмотр определений, новое в диагностике по данным EORTC / MSGERC // *Злокачественные опухоли.* 2020. Т. 10, № 3 (приложение 1). С. 39–48. doi: 10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-39-48
33. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis.* 2016. Vol. 62, N 4. P. e1–50. doi: 10.1093/cid/civ9335
34. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A., 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. Vol. 21, N 6. P. e149–e162. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1
35. Солопова Г.Г., Масчан А.А., Новичкова Г.А. Рекомендации 2020 года по диагностике и терапии инвазивного аспергиллёза у детей с онкогематологическими заболеваниями // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020. Т. 19, № 1. С. 158–166. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-158-166
36. Авдеева М.Г., Шубина Г.В., Ганжа А.А., Журавлёва Е.В. Внебольничная пневмония у пациентов инфекционного стационара: проблемы развития резистентности к антимикробным препаратам // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2018. Т. 23, № 3. С. 108–113. doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-3-108-113
37. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., и др. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021. Т. 28, № 5. С. 14–28. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28
38. Garg D., Muthu V., Sehgal I.S., et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature // *Mycopathologia.* 2021. Vol. 186, N 2. P. 289–298. doi: 10.1007/s11046-021-00528-2
39. Ashour M.M., Abdelaziz T.T., Ashour D.M., et al. Imaging spectrum of acute invasive fungal rhino-orbital-cerebral sinusitis in COVID-19 patients: A case series and a review of literature // *J Neuroradiol.* 2021. Vol. 48, N 5. P. 319–324. doi: 10.1016/j.neurad.2021.05.007
40. Brackin A.P., Hemmings S.J., Fisher M.C., Rhodes J. Fungal Genomics in Respiratory Medicine: What, How and When? // *Mycopathologia.* 2021. Vol. 186, N 5. P. 589–608. doi: 10.1007/s11046-021-00573-x

41. Cadena J., Thompson G.R. 3rd, Patterson T.F. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment // *Infect Dis Clin North Am.* 2021. Vol. 35, N 2. P. 415–434. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.008
42. Van de Veerdonk F.L., Brüggemann R.J.M., Vos S., et al. COVID-19-associated Aspergillus tracheobronchitis: the interplay

- between viral tropism, host defence, and fungal invasion // *Lancet Respir Med.* 2021. Vol. 9, N 7. P. 795–802. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00138-7
43. Wiederhold N.P. Emerging Fungal Infections: New Species, New Names, and Antifungal Resistance // *Clin Chem.* 2021. Vol. 68, N 1. P. 83–90. doi: 10.1093/clinchem/hvab217

REFERENCES

1. Kuchi Bhotla H, Balasubramanian B, Meyyazhagan A, et al. Opportunistic mycoses in COVID-19 patients/survivors: Epidemic inside a pandemic. *J Infect Public Health.* 2021;14(11):1720–1726. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.010
2. Akimkin VG, Tutelyan AV, Shulakova NI. Medical mycological iceberg: recent trends in the epidemiology of mycoses. *Infectious Diseases.* 2022;20(1):120–126. (In Russ). doi: 10.20953/1729-9225-2022-1-120-126
3. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(4):1027–1053. doi: 10.1016/j.idc.2021.08.002
4. Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? *J Fungi (Basel).* 2020;6(4):211. doi: 0.3390/jof6040211
5. Posteraro B, Torelli R, Vella A, et al. Pan-Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infection Complicating COVID-19: A Fatal Case Report. *J Fungi (Basel).* 2020;6(3):163. doi: 10.3390/jof6030163
6. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan R, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2021;49(4):591–605. doi: 10.1007/s15010-021-01602-z
7. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
8. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622–1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
9. Chen X, Liao B, Cheng L, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(18):7777–7785. doi: 10.1007/s00253-020-10814-6
10. Peng J, Wang Q, Mei H, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2021;13(6):7745–7757. doi: 10.18632/aging.202742
11. Lai CC, Yu WL. 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
12. Al-Hatmi AMS, Mohsin J, Al-Huraizi A, Khamis F. COVID-19 associated invasive candidiasis. *J Infect.* 2021;82(2):e45–e46. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.005
13. Chowdhary A, Tarai B, Singh A, et al. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(11):2694–2696. doi: 10.3201/eid2611.203504
14. Mohamed A, Rogers TR, Talento AF. COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *J Fungi (Basel).* 2020;6(3):115. doi: 10.3390/jof6030115
15. Machado M, Valerio M, Álvarez-Uría A, et al.; COVID-19 Study Group. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity. *Mycoses.* 2021;64(2):132–143. doi: 10.1111/myc.13213
16. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia.* 2020;185(4):599–606. doi: 10.1007/s11046-020-00462-9
17. Heaney AK, Head JR, Broen K, et al. Coccidioidomycosis and COVID-19 Co-Infection, United States, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(5):1266–1273. doi: 10.3201/eid2705.204661
18. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia.* 2021;186(6):739–754. doi: 10.1007/s11046-021-00584-8
19. Tabassum T, Araf Y, Moin AT, et al. COVID-19-associated-mucormycosis: possible role of free iron uptake and immunosuppression. *Mol Biol Rep.* 2022;49(1):747–754. doi: 10.1007/s11033-021-06862-4
20. Chao CM, Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated mucormycosis — An emerging threat. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022;55(2):183–190. doi: 10.1016/j.jmii.2021.12.007
21. Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, et al. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res.* 2021;201:111643. doi: 10.1016/j.envres.2021.111643
22. Singh K, Kumar S, Shastri S, et al. Black fungus immunosuppressive epidemic with Covid-19 associated mucormycosis (zygomycosis): a clinical and diagnostic perspective from India. *Immunogenetics.* 2022;74(2):197–206. doi: 10.1007/s00251-021-01226-5
23. Didehdar M, Chegini Z, Moradabadi A, et al. Gastrointestinal mucormycosis: A periodic systematic review of case reports from 2015 to 2021. *Microb Pathog.* 2022;163:105388. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105388
24. Bhattacharyya A, Sarma P, Kaur H, et al. COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Indian J Pharmacol.* 2021; 53(6):499–510. doi: 10.4103/ijp.ijp_839_21
25. Sanghvi D, Kale H. Imaging of COVID-19-associated craniofacial mucormycosis: a black and white review of the “black fungus”. *Clin Radiol.* 2021;76(11):812–819. doi: 10.1016/j.crad.2021.07.004
26. Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection. The perfect storm. *Infection.* 2021;49(5):833–853. doi: 10.1007/s15010-021-01670-1
27. Manchanda S, Semalti K, Bhalla AS, et al. Revisiting rhino-orbito-cerebral acute invasive fungal sinusitis in the era of COVID-19: pictorial review. *Emerg Radiol.* 2021;28(6):1063–1072. doi: 10.1007/s10140-021-01980-9

28. Rudrabhatla PK, Reghukumar A, Thomas SV. Mucormycosis in COVID-19 patients: predisposing factors, prevention and management. *Acta Neurol Belg.* 2022;122(2):273–280. doi: 10.1007/s13760-021-01840-w
29. Gumashta J, Gumashta R. COVID19 associated mucormycosis: Is GRP78 a possible link? *J Infect Public Health.* 2021;14(10):1351–1357. doi: 10.1016/j.jiph.2021.09.004
30. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19): interim guidelines. Version 15 (02/22/2022).* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. 245 p. (In Russ).
31. Klimko NN, editor. *Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units and intensive care: Russian recommendations.* 2nd ed. Moscow: Farmtek; 2015. 96 p. (In Russ).
32. Bagirova NS. Invasive fungal infections: redefinition, new in diagnosis according to EORTC/MSGERC. *Malignant Tumors.* 2020;10(3 suppl. 1):39–48. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-39-48
33. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1–50. doi: 10.1093/cid/civ933
34. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, 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
35. Solopova GG, Maschan AA, Novichkova GA. Updated 2020 guidelines for diagnosis and treatment of invasive aspergillosis in children with hematologic malignancy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(1):158–166. (In Russ). doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-158-166
36. Avdeeva MG, Shubina GV, Ganzha AA, Zhuravleva EV. Community-acquired pneumonia in infectious hospital patients: the development of resistance to antimicrobials. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2018;23(3):108–113. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-3-108-113
37. Avdeeva MG, Kulbuzheva MI, Zotov SV, et al. Microbial landscape in hospital patients with new coronavirus disease (COVID-19), antibiotic resistance comparison vs. Pre-covid stage: a prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021;28(5):14–28. (In Russ). doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28
38. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia.* 2021;186(2):289–298. doi: 10.1007/s11046-021-00528-2
39. Ashour MM, Abdelaziz TT, Ashour DM, et al. Imaging spectrum of acute invasive fungal rhino-orbital-cerebral sinusitis in COVID-19 patients: A case series and a review of literature. *J Neuroradiol.* 2021;48(5):319–324. doi: 10.1016/j.neurad.2021.05.007
40. Brackin AP, Hemmings SJ, Fisher MC, Rhodes J. Fungal Genomics in Respiratory Medicine: What, How and When? *Mycopathologia.* 2021;186(5):589–608. doi: 10.1007/s11046-021-00573-x
41. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):415–434. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.008
42. Van de Veerdonk FL, Brüggemann RJM, Vos S, et al. COVID-19-associated Aspergillus tracheobronchitis: the interplay between viral tropism, host defence, and fungal invasion. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):795–802. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00138-7
43. Wiederhold NP. Emerging Fungal Infections: New Species, New Names, and Antifungal Resistance. *Clin Chem.* 2021;68(1):83–90. doi: 10.1093/clinchem/hvab217

ОБ АВТОРАХ

* **Авдеева Марина Геннадьевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>;
eLibrary SPIN: 2066-2690; e-mail: avdeevam@mail.ru

Зотов Сергей Викторович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7661-6982>;
eLibrary SPIN: 6376-61704; e-mail: bak2554065@yandex.ru

Кулбужева Макка Ибрагимовна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1817-6664>;
eLibrary SPIN: 8090-3715; e-mail: kulbuzhevamakka@yandex.ru

Мошкова Дарья Юрьевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1401-6970>;
eLibrary SPIN: 9489-0057; e-mail: mrs_darya@mail.ru

Журавлева Елена Владимировна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-6131>;
e-mail: bak2554065@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Marina G. Avdeeva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>;
eLibrary SPIN: 2066-2690; e-mail: avdeevam@mail.ru

Sergey V. Zotov, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7661-6982>;
eLibrary SPIN: 6376-61704; e-mail: bak2554065@yandex.ru

Makka I. Kulbuzheva, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1817-6664>;
eLibrary SPIN: 8090-3715; e-mail: kulbuzhevamakka@yandex.ru

Daria Yu. Moshkova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1401-6970>;
eLibrary SPIN: 9489-0057; e-mail: mrs_darya@mail.ru

Yelena V. Zhuravleva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-6131>;
e-mail: bak2554065@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author