

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID678073>

EDN: DKCUWH



Кандидозы у пациентов с COVID-19: научный обзор

С.Е. Мифтахова¹, И.В. Николаева²

¹ Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия;

² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Коронавирусная инфекция (COVID-19) привела к росту заболеваемости вторичными грибковыми инфекциями. Пациенты с COVID-19 имеют множество факторов риска, способствующих их развитию, а именно: вирусную иммуносупрессию, тяжёлое поражение лёгких, нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии, наличие венозных катетеров, инвазивная вентиляция лёгких, терапия антибиотиками, глюкокортикоидами и антицитокиновыми препаратами. У пациентов с COVID-19 диагностированы различные грибковые инфекции: кандидозы, аспергиллёзы, мукормикозы и др. Однако кандидоз являлся самым распространённым микозом, при этом инвазивная его форма стала серьёзной проблемой у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, ассоциированной с высокой летальностью. В период пандемии наряду с *Candida albicans* значительную актуальность приобрели не-*albicans* виды: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*. Клинические проявления кандидозов неспецифичны и их нередко расценивают как симптомы COVID-19 или признаки вторичной бактериальной инфекции. Для специфической диагностики кандидозов используют культуральные и некультуральные методы исследования [полимеразную цепную реакцию, определение (1,3)- β -D-глюкана, антигена маннана и антител к нему]. Диагностика инвазивного кандидоза основана на выделении возбудителя из биоптатов, аспиратов ткани или стерильных в норме жидкостей (спинномозговая жидкость, кровь и т. д.). Его терапия требует комплексного подхода, включающего устранение возможных факторов риска, замену сосудистых катетеров и назначение противогрибковых препаратов. Отмечают проблемы, связанные с резистентностью клинических штаммов кандид к данным препаратам, что следует учитывать при назначении эмпирической противогрибковой терапии.

В настоящем обзоре представлены имеющиеся литературные данные о распространённости, клинических проявлениях, диагностике и лечении кандидоза у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; микозы; кандидоз; обзор.

Как цитировать:

Мифтахова С.Е., Николаева И.В. Кандидозы у пациентов с COVID-19: научный обзор // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025. Т. 30, № 1. С. 45–52. DOI: 10.17816/EID678073 EDN: DKCUWH

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID678073>

EDN: DKCUWH

Candidiasis in Patients with COVID-19: a Review

Sofya E. Miftakhova¹, Irina V. Nikolaeva²¹ Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia;² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

Coronavirus infection (COVID-19) has led to an increase in the incidence of secondary fungal infections. Patients with COVID-19 have multiple risk factors contributing to their development, including virus-induced immunosuppression, severe lung damage, admission to intensive care units, presence of venous catheters, invasive mechanical ventilation, and treatment with antibiotics, glucocorticoids, and anticytokine agents. Various fungal infections have been diagnosed in patients with COVID-19, including candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, and others. However, candidiasis has been the most prevalent mycosis, with its invasive form becoming a serious concern in intensive care unit patients due to its high mortality rate. During the pandemic, in addition to *Candida albicans*, non-*albicans* species such as *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. krusei* gained clinical significance. The clinical manifestations of candidiasis are nonspecific and are often misinterpreted as symptoms of COVID-19 or signs of secondary bacterial infection. Specific diagnosis of candidiasis involves both culture-based and non-culture-based methods (polymerase chain reaction, detection of (1,3)- β -D-glucan, mannan antigen, and anti-mannan antibodies). The diagnosis of invasive candidiasis is based on the isolation of the pathogen from biopsy samples, tissue aspirates, or normally sterile body fluids (cerebrospinal fluid, blood, etc). Treatment requires a comprehensive approach, including the elimination of possible risk factors, replacement of vascular catheters, and administration of antifungal agents. Resistance of clinical *Candida* strains to antifungal drugs remains an issue and should be considered when initiating empirical antifungal therapy.

This review summarizes current resources on the prevalence, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of candidiasis in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; mycoses; candidiasis; review.

To cite this article:

Miftakhova SE, Nikolaeva IV. Candidiasis in Patients with COVID-19: a Review. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2025;30(1):45–52.

DOI: 10.17816/EID678073 EDN: DKCUWH

ВВЕДЕНИЕ

Опportunистические микозы являются серьёзным осложнением вирусных инфекций. Пандемия COVID-19 привела к увеличению заболеваемости грибковыми инфекциями, вызванными дрожжеподобными (*Candida* spp.), плесневыми (*Aspergillus* spp., *Mucorales*) и другими патогенными грибами [1, 2]. По данным некоторых авторов, частота развития грибковых суперинфекций у пациентов с COVID-19 в период пандемии варьировала от 0,9 до 33,3%, причём кандидоз являлся самым распространённым микозом [3–6]. Высокая частота кандидозов у пациентов с COVID-19 обусловлена различными причинами, основной из которых является вирусная иммуносупрессия. Она проявляется уменьшением популяции CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток, нарушением фагоцитарной активности и угнетением продукции фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [7, 8]. Кроме того, у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 присутствовали многочисленные «классические» факторы риска развития грибковых инфекций [5, 9]:

- длительное нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- наличие центральных и периферических венозных катетеров;
- парентеральное питание;
- инвазивная вентиляция лёгких (ИВЛ).

Ключевыми предикторами развития кандидозов у больных COVID-19 являлось применение:

- антибиотиков широкого спектра действия;
- глюкокортикоидов;
- антицитокиновых препаратов, которые часто использовали в терапии данного заболевания [5, 9–11].

У многих пациентов с тяжёлым течением COVID-19 отмечали коморбидные заболевания, способствующие развитию кандидозной инфекции, включая декомпенсированный сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность, онкологические заболевания и др. [12, 13]. Инвазивный кандидоз стал серьёзной проблемой в ОРИТ, характеризующаяся высокой летальностью [14, 15].

Диагностика кандидозов у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 представляет существенные сложности, особенно на фоне глюкокортикоидной и антицитокиновой терапии, поскольку классические клинические признаки, включая лихорадку, могут отсутствовать [1].

В период пандемии возросло число случаев внутрибольничных грибковых суперинфекций, вызванных полирезистентными штаммами *C. auris*, а также случаев азолрезистентного кандидоза, что следует учитывать при назначении эмпирической противогрибковой терапии пациентам в тяжёлом и критическом состоянии [16, 17].

В текущем описательном обзоре представлены данные о клинических проявлениях, диагностике и лечении кандидозов у пациентов с COVID-19 в период пандемии.

Методология поиска данных

Поиск литературных данных проводили с использованием поисковой системы PubMed, научно-информационной

социальной сети ResearchGate и онлайн-платформы Taylor & Francis Online. Поиск осуществляли на русском и английском языках с помощью следующих ключевых слов: «микоз», «кандидоз», «вторичная инфекция», «mycosis», «candidiasis», «secondary infection», «COVID-19».

Глубина поиска составила 5 лет.

В итоге для анализа и написания обзора отобрано 62 публикации, посвящённые кандидозам у пациентов с COVID-19.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАНДИДОЗОВ ПРИ COVID-19

Кандидоз — микоз, вызываемый грибами рода *Candida*, которые входят в состав нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, верхних отделов дыхательных путей, мочеполовой системы и кожи. Кандиды являются типичными оппортунистами и их обнаруживают в различных микробиоценозах у 30–90% здоровых людей [18, 19]. Кандидозы вызывают более 30 видов грибов рода *Candida*, среди которых самым распространённым является вид *C. albicans* [20, 21].

По данным литературы, частота развития кандидоза у пациентов с COVID-19 в период пандемии варьировала в разных странах: в Индии — 2,5%, Иране — 5%, Италии — 8%, Великобритании — 12,6%, а в Китае достигала 23,5% [22–29]. В период пандемии *Candida* spp. являлись основной причиной инвазивных грибковых инфекций в ОРИТ. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 частота их развития составляла 6–10% и ассоциировалась с высокой смертностью (19–40%) [30]. По данным О.П. Козловой и соавт. [31], среди факторов риска развития инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19 выделяли:

- применение центрального венозного катетера более 10 дней;
- ИВЛ более 11 дней;
- бактериемия;
- гемодиализ;
- полное парентеральное питание.

Наиболее часто у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 выделяли *C. albicans*, которая, по данным многоцентрового исследования, проведённого в Соединённых Штатах Америки (США), вызывала кандидемию в 44% случаев [32]. В период пандемии наряду с *C. albicans* значительную актуальность приобрели не-*albicans* виды: *C. glabrata* (переименована в *Nakaseomyces glabratus*), *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei* (переименована в *Pichia kudriavzevii*) [20, 21].

По механизму развития и эпидемиологии кандидоз у пациентов с COVID-19 может быть связан с предшествующей колонизацией или суперинфекцией, в том числе внутрибольничной (*C. auris*) [16]. Во время пандемии COVID-19 значимо выросло число случаев обнаружения *Candida* spp. в образцах, полученных из дыхательных путей и периферической крови, что, по мнению некоторых исследователей, обусловлено дисбиозом кишечника и лёгких, снижением барьерной функции кишечной стенки у пациентов с COVID-19 [33–36]. Несмотря на то что большинство случаев колонизации *Candida* spp. не имеют патологического

значения, летальный исход чаще наблюдали у пациентов с её наличием. По данным M. Froidefond и соавт. [34], колонизация дыхательных путей *Candida* spp. в 7 раз увеличивала риск развития инвазивного кандидоза. Согласно результатам данного исследования, наибольшую ассоциацию с кандидозной инфекцией имели:

- катетеризация центральных вен (32 из 43 случаев; 74,5%);
- антибактериальная терапия (26 из 43 случаев; 60,5%);
- терапия глюкокортикоидами (13 из 43 случаев; 13,2%).

Кроме того, сахарный диабет, продолжительность госпитализации, ИВЛ и антибактериальная терапия были независимыми факторами риска колонизации дыхательных путей [34].

Следует отметить, что COVID-19 увеличивает риск развития грибковой инфекции в связи с его влиянием на иммунную систему, что связано в большей степени с повышением содержания провоспалительных маркеров (интерлейкина 1, интерлейкина 6, ФНО- α), в меньшей степени — с продукцией интерферона- γ и снижением числа клеток CD4 и CD8, что приводит к увеличению восприимчивости к бактериальным и грибковым инфекциям [7, 8]. Развитие «цитокинового шторма» и высвобождение провоспалительных цитокинов под действием SARS-CoV-2 вызывает повреждение лёгочной ткани, что, в свою очередь, приводит к повышенной бактериальной и грибковой адгезии [39]. У пациентов с COVID-19 в ответ на инфекцию, вызванную *C. albicans*, наблюдали неэффективный иммунный ответ, проявлявшийся недостаточным повышением содержания моноцитарного CD80 и нарушением высвобождения интерлейкина 6, ФНО- α , интерлейкина 1 α и интерлейкина 1 β , в то время как стимуляция антигенами липополисахарида *Listeria monocytogenes* и *Aspergillus fumigatus* вызывала иммунный ответ, сходный со здоровыми людьми из контрольной группы [40]. Известно, что факторы патогенности кандид (адгезины, инвазины, гидролазы, гифы и др.) способны противостоять иммунным защитным механизмам хозяина [41]. В условиях иммуносупрессии комменсальные грибы *Candida* spp. могут проявить свои патогенные свойства и вызвать инвазивный кандидоз у пациентов с COVID-19 [42].

Серьёзной проблемой в период пандемии стала возросшая устойчивость кандид к противогрибковым препаратам. Так, C.S. Tsai и соавт. [16] в своём литературном обзоре продемонстрировали, что чувствительность *C. albicans* и *C. tropicalis*, выделенных от пациентов с COVID-19 в 2020–2022 гг., к часто используемым противогрибковым препаратам (флуконазол, вориконазол, эхинокандины, амфотерицин В) была более 80%. Чувствительность *C. glabrata* составила 100% к вориконазолу, итраконазолу, позаконазолу, амфотерицину В, к микафунгину — 86%, анидулафунгину — 70%, каспофунгину — 40%. Все штаммы *C. krusei* и *C. parapsilosis* были чувствительны к вориконазолу, итраконазолу, позаконазолу, микафунгину, анидулафунгину, амфотерицину В и флуцитозину. Однако в клинической практике необходимо ориентироваться на региональные данные по чувствительности *Candida* spp. к противогрибковым препаратам. По результатам наших исследований более 70% штаммов *Candida* spp., выделенных из ротоглотки

пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19, были резистентны к флуконазолу и вориконазолу [17].

В связи с возросшей резистентностью *Candida* spp. к противогрибковым препаратам в период пандемии COVID-19 отмечали внутрибольничные инфекции, обусловленные мультирезистентными штаммами, включая *C. auris* [33]. До пандемии COVID-19 Центр по контролю и профилактики заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention's, CDC) включил *C. auris* в число пяти организмов, представляющих «непосредственную угрозу» общественному здоровью. Это связано с её устойчивостью к большинству доступных противогрибковых препаратов, склонностью к лёгкому распространению между пациентами в больницах и домах престарелых, а также с высоким риском тяжёлых инфекции у госпитализированных пациентов [43]. С начала пандемии COVID-19 в инфекционных отделениях зарегистрированы вспышки грибковых инфекций, вызванных *C. auris*, ассоциированные с высокой летальностью (до 60%) [33, 43]. Результаты исследования A. Chowdhary и соавт. [24], проведённого в Индии, демонстрируют, что все изоляты *C. auris* устойчивы к флуконазолу, 30% — к вориконазолу, 40% — к амфотерицину В и 60% — к флуцитозину. Кроме того, 70% штаммов имели множественную лекарственную устойчивость. Однако, все изоляты обладали чувствительностью к эхинокандинам [44].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗОВ ПРИ COVID-19

Клинические проявления

Клинические проявления кандидозов, диагностированных у пациентов с COVID-19 разнообразны: от поражения слизистых оболочек до сепсиса и вовлечения внутренних органов [21]. Согласно данным литературы, у 3–10% пациентов с COVID-19 отмечали поверхностные кандидозы с поражением слизистых оболочек (орофарингеальный и вульвовагинальный кандидоз) [45]. Повреждение эпителия, вызванное SARS-CoV-2, способствует прикреплению *Candida* spp. к базальной мембране, вызывая в последующем развитие кандидоза слизистых оболочек, который проявляется раздражением слизистой, атрофией сосочков языка, эритематозными пятнами и трещинами на языке, появлением белых или желтоватых налётов на слизистой ротоглотки, ксеростомией. Кроме того, пациенты предъявляют жалобы на дисгевзию¹, жжение во рту (глоссодию), дисфагию и затруднённое дыхание [46, 47]. Появление одинофагии и дисфагии свидетельствуют о развитии эзофагита. Согласно исследованию, которое мы провели, анализ результатов 1177 фиброгастродуоденоскопий пациентов с COVID-19 выявил кандидозный эзофагит у 68 человек (5,8%). Преимущественно его диагностировали у лиц

¹ Дисгевзия — нарушение вкусового восприятия, которое характеризуется искажением или потерей способности различать вкусы.

пожилого возраста с хронической патологией желудочно-кишечного тракта (65%) и сахарным диабетом (29%). Выявлено, что степень грибкового поражения пищевода коррелирует с тяжестью течения коронавирусной инфекции и может протекать бессимптомно. Только при тяжёлых и крайне тяжёлых формах COVID-19 развивается глубокое поражение пищевода, соответствующее степени III и IV по классификации Kodsi [48].

По данным С. Нео и соавт. [49], среди беременных в Пекине в период пандемии COVID-19 значительно возросло число случаев вульвовагинального кандидоза: 5,2 против 0,72% до пандемии. У гинекологических пациенток, перенёвших коронавирусную инфекцию в тяжёлой форме, часто отмечали рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз [29]. Кроме того, у части пациенток он ассоциирован с кандидурией, кандидозным уретритом и поражением других отделов мочевыделительной системы [50].

Инфекции мочевыводящих путей, вызванные грибами рода *Candida*, могут протекать как бессимптомно, так и с выраженной клинической симптоматикой — дизурией, надлобковыми болями, пиурией. Следует отметить, что диагностически значимым критерием считают наличие кандид в моче в количестве более 10^5 КОЕ/мл [51]. Кандидурия — распространённое проявление грибковой инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19. По данным К.А. Pacheco-Sánchez и соавт. [52], её выявляли в 14,4% случаев. Кандидурия определяется как бессимптомное обнаружение грибов рода *Candida* в моче в количестве от 10^4 до 10^5 КОЕ/мл и может быть проявлением как колонизации мочевыводящих путей при наличии мочевого катетера, так и системного кандидоза, включая кандидемию [51, 53]. У пациентов с высоким риском инвазивного кандидоза наличие кандидурии может свидетельствовать о системной грибковой инфекции, в свою очередь, у пациентов с его отсутствием, но с установленным мочевым катетером и антибактериальной терапией, выявление *Candida* spp. в моче чаще отражает колонизацию и не требует проведения противогрибковой терапии [54]. По данным J.L. Singulani и соавт. [55], наиболее часто кандидурия у пациентов с COVID-19 ассоциирована с *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*.

Данные компьютерной томографии при COVID-19-ассоциированном кандидозе трудно дифференцировать от изменений, характерных для изолированного вирусного поражения лёгких у пациентов с тяжёлым течением COVID-19. Тем не менее среди рентгенологических признаков поражения лёгких у пациентов с COVID-19, указывающих на возможную грибковую этиологию, различают:

- множественные лёгочные узелки (диаметр 3–30 мм) с кавитациями;
- помутнения по типу «матового стекла»;
- долевыми и сегментарными инфильтрациями;
- в некоторых случаях вокруг узловых поражений возможно наблюдать признак ореола [54].

Кроме того, при подозрении на инвазивный кандидоз у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и наличием кавитаций в лёгочной ткани следует рассмотреть возможность

проведения биопсии под контролем компьютерной томографии или бронхоскопии с забором материала [27].

Инвазивный кандидоз оказывал существенное негативное влияние на исход COVID-19. К данному типу грибковой инфекции относят кандидемию, острый диссеминированный кандидоз, бронхолёгочный кандидоз, поражение мочевыводящих путей, артрит, эндофтальмит, поражение центральной нервной системы, сердца и т. д. [21]. По данным литературы, кандидемию и острый диссеминированный кандидоз регистрировали у 0,7–23,5% пациентов с COVID-19 [31]. Инвазивный кандидоз не имеет специфических клинических симптомов. Заболевание может проявляться поражением отдельных органов либо развиваться по типу сепсиса и септического шока, особенно при наличии кандидемии [38]. Летальность при инвазивном кандидозе у пациентов с COVID-19 достигала 25,8–60%, что в 2 раза чаще, чем в случае отсутствия данной инфекции [29, 30, 37]. Среди факторов риска смерти у пациентов с кандидемией выделяли:

- длительное пребывание в ОРИТ;
- проведение ИВЛ;
- наличие центрального венозного катетера;
- применение глюкокортикоидов или иммунодепрессантов;
- пожилой возраст;
- сепсис или более высокая оценка по шкале SOFA² [38].

Особенности диагностики и лечения

Инвазивный кандидоз у пациентов с COVID-19 следует заподозрить при резистентной к адекватной антибактериальной терапии лихорадке ≥ 4 суток в сочетании с наличием 2 и более факторов риска (длительное применение центрального венозного катетера, полное парентеральное питание, назначение глюкокортикоидов или иммуносупрессоров) [55]. Учитывая низкую частоту встречаемости, относительную малосимптомность течения инвазивного кандидоза, низкочувствительные диагностические тесты, обоснованной является необходимость применения прогностических шкал, которые стали бы ключевой составляющей оценки вероятности его развития у тяжёлых пациентов в ОРИТ [38]. На данный момент существует несколько шкал, наиболее используемыми из которых являются Candida score [56] и шкала, предложенная E.G. Playford и соавт. [57], включающие как клинические, так и микробиологические критерии [21, 38], однако существующие шкалы не адаптированы для ранней диагностики COVID-19-ассоциированного кандидоза [16].

Ранняя диагностика вторичных грибковых инфекций у пациентов с COVID-19 имеет важное значение для оптимальной терапии и улучшения исходов. Лабораторные методы включают как культуральные исследования (посев на питательные среды), так и некультуральные методы — полимеразная цепная реакция (в том числе панель T2-Candida), определение (1,3)- β -D-глюкана, антигена маннана

² SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) — система оценки полиорганной недостаточности, которую используют для определения тяжести состояния пациентов, особенно в контексте сепсиса.

и антител к нему. Диагноз инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19 подтверждают выделением *Candida* spp. из биоптатов/аспиратов поражённых тканей, а также из стерильных субстратов, включая кровь, спинномозговую жидкость и т. д. [58]. Культуральный метод остаётся «золотым стандартом», однако использование некультуральных методов может существенно улучшить диагностику [38, 56]. Так, тест T2-Candida, представляющий разновидность полимеразной цепной реакции, обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет в короткие сроки обнаружить пять наиболее распространённых возбудителей инвазивного кандидоза (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. krusei*) [59]. В свою очередь, определение (1,3)- β -D-глюкана клеточной стенки — чувствительный тест, однако обладает низкой специфичностью, поскольку он содержится в клеточной стенке других грибов (*Aspergillus* spp. и *Pneumocystis jirovecii*). Определение маннана или антител к нему для подтверждения инвазивного кандидоза не рекомендуют в связи с низкой диагностической ценностью [60].

При лечении инвазивного кандидоза ключевое значение имеет своевременное начало противогрибковой терапии, поскольку её задержка более чем на 24 часа значительно повышает риск летального исхода [61]. Терапевтическая стратегия в отношении COVID-19-ассоциированного кандидоза, вызванного распространёнными видами рода *Candida*, такими как *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*, в целом аналогична допандемической эпохе, однако при лечении инфекции *C. auris* с множественной лекарственной устойчивостью эффективны только эхинокандины [16].

Выбор противогрибковой терапии зависит от локуса поражения:

- при кандидозном эзофагите, эндофтальмите, инфекции центральной нервной системы и мочевыводящих путей используют триазолы, в частности вориконазол (внутривенно: по 12 мг/кг в сутки в первый день, далее по 8 мг/кг в сутки; или приём внутрь: по 800 мг в сутки первый день, далее по 400 мг в сутки) и флуконазол (внутривенно или приём внутрь: по 12 мг/кг в сутки первый день, далее по 6 мг/кг в сутки);
- в качестве терапии второй линии, а также для лечения эндофтальмита, инфекции центральной нервной системы, эндокардита — липидные формы амфотерицина В (внутривенно: по 3–5 мг/кг в сутки) [21, 61].

Во всех остальных случаях препаратами выбора являются эхинокандины: анидулафунгин (внутривенно: по 200 мг в сутки первый день, далее по 100 мг в сутки), каспофунгин (внутривенно: по 70 мг в сутки первый день, далее по 50 мг в сутки) или микафунгин (внутривенно: 100 мг в сутки) [21, 38, 61]. Кроме того, важно немедленно заменить или удалить сосудистый катетер. В случаях, когда это невозможно, следует проводить терапию эхинокандином или амфотерицином В, обладающими высокой активностью против биоплёнок, формируемых *Candida* spp. [38, 61]. Рекомендуемая продолжительность терапии инвазивного кандидоза не менее 14 дней с момента полной эрадикации возбудителя из кровотока и исчезновения всех клинических проявлений инфекции [61, 62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кандидоз является наиболее распространённым микозом у пациентов с COVID-19. Вирусная иммуносупрессия, тяжёлое поражение лёгких, применение антицитокиновых препаратов, а также наличие классических факторов риска (пребывание в ОРИТ, установка венозных катетеров, парентеральное питание, ИВЛ, использование антибиотиков широкого спектра и глюкокортикоидов) делают эту категорию пациентов особенно уязвимой к развитию грибковых инфекций. Диагностика инвазивных кандидозов у пациентов с COVID-19 затруднена из-за отсутствия специфических симптомов и сходства клинической картины с проявлениями тяжёлой вирусной инфекции, что требует от врача высокой настороженности и внимательного анализа данных обследования пациентов с высоким риском развития кандидоза для своевременного начала противогрибковой терапии. Кроме того, с целью улучшения диагностики инвазивного кандидоза в клиническую практику наряду с культуральными методами следует внедрять молекулярно-генетические и иммунологические тесты, направленные на выявление ДНК, антигенов и антител к грибам рода *Candida*. В свою очередь, при выборе эмпирической противогрибковой терапии у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 необходимо учитывать региональные данные об устойчивости циркулирующих штаммов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.Е. Мифтахова — сбор и анализ литературных данных, написание и редактирование текста рукописи; И.В. Николаева — сбор и анализ литературных данных, подготовка и написание текста рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два члена редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: S. E. Miftakhova: resources search and analysis, writing—review & editing; I. V. Nikolaeva: resources search and analysis, writing—original draft. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: Not applicable.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two members of the journal's editorial board and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Avdeeva MG, Zotov SV, Kulbuzheva MI, et al. Fungal Complications With the New Coronavirus Infection COVID-19. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;26(6):252–269. doi: 10.17816/EID108872 EDN: KSJQNE
2. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, et al; The FungiScope European Confederation of Medical Mycology/The International Society for Human and Animal Mycology Working Group2. COVID-19–Associated Pulmonary Aspergillosis, March–August 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(4):1077–1086. doi: 10.3201/eid2704.204895 EDN: SJBWZL
3. Chong WH, Saha BK, 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 EDN: SSUEOA
4. Silva DL, Lima CM, Magalhães VCR, et al. Fungal and Bacterial Coinfections Increase Mortality of Severely Ill COVID-19 Patients. *Journal of Hospital Infection*. 2021;113:145–154. doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.001 EDN: AMAJDA
5. Ripa M, Galli L, Poli A, et al. Secondary Infections in Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence and Predictive Factors. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(3):451–457. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.021 EDN: YWMQWC
6. Zhang H, Zhang Y, Wu J, et al. Risks and Features of Secondary Infections in Severe and Critical Ill COVID-19 Patients. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):1958–1964. doi: 10.1080/22221751.2020.1812437 EDN: BMDOBC
7. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/jci137244 EDN: JDFTCU
8. Rocha FAC, Alves AMCV, Rocha MFG, et al. Tumor Necrosis Factor Prevents *Candida albicans* Biofilm Formation. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1–7. doi: 10.1038/s41598-017-01400-4 EDN: TAYHRJ
9. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) — From Immunology to Treatment. *Journal of Fungi*. 2020;6(2):91. doi: 10.3390/jof6020091 EDN: CFPPNC
10. Chen X, Liao B, Cheng L, et al. The Microbial Coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2020;104(18):7777–7785. doi: 10.1007/s00253-020-10814-6 EDN: OAAFX
11. Kumar D, Ahmad F, Kumar A, et al. Risk Factors, Clinical Manifestations, and Outcomes of COVID-19–Associated Mucormycosis and Other Opportunistic Fungal Infections. *Cureus*. 2023;15(8):e46289. doi: 10.7759/cureus.46289 EDN: CBZYOR
12. Vinayagamoorthy K, Pentapati KC, Prakash H. Prevalence, Risk Factors, Treatment and Outcome of Multidrug Resistance *Candida auris* Infections in Coronavirus Disease (COVID-19) Patients: A systematic review. *Mycoses*. 2022;65(6):613–624. doi: 10.1111/myc.13447 EDN: IDHXIT
13. Dursun ZB, Sipahioğlu H, Yüksel RC, et al. Risk Factors and Lethality Associated With Candidemia in Severe COVID-19 Patients. *Current Medical Mycology*. 2022;8(1):32–38. doi: 10.18502/cmm.8.1.9212 EDN: XSRLJC
14. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-Infection With Respiratory Pathogens Among COVID-2019 Cases. *Virus Research*. 2020;285:198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005 EDN: GQTTMS
15. Bhatt K, Agolli A, H. Patel M, et al. High Mortality Co-Infections of COVID-19 Patients: Mucormycosis and Other Fungal Infections. *Discoveries*. 2021;9(1):e126. doi: 10.15190/d.2021.5 EDN: KUAAOL
16. Tsai CS, Lee SSJ, Chen WC, et al. COVID-19–Associated Candidiasis and the Emerging Concern of *Candida auris* Infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2023;56(4):672–679. doi: 10.1016/j.jmii.2022.12.002 EDN: XJRZUQ
17. Lisovskaya SA, Isaeva GS, Nikolaeva IV, et al. Colonization and Azole Resistance of Oropharyngeal *Candida fungi* in intensive Care Patients With COVID-19. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023;13(2):347–354. doi: 10.15789/2220-7619-CAA-2059 EDN: AXTISR
18. Enoktaeva OV, Burakova KA, Kuzmina KV. *Candida lusitanae* is a conditionally pathogenic representative of human microflora. *Uspehi medicinskoj mikologii*. 2019;20:210–213. EDN: SRTMMB
19. Strickland AB, Shi M. Mechanisms of Fungal Dissemination. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;78(7):3219–3238. doi: 10.1007/s00018-020-03736-z EDN: VGYCZJ
20. Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, et al. COVID-19–Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? *Journal of Fungi*. 2020;6(4):211. doi: 10.3390/jof6040211 EDN: JLEHAL
21. Veselov AV, Vlasenko AV, Gelfand BR, et al. *Diagnosis and Treatment of Mycoses in Intensive Care Units: Russian Recommendations*. Moscow: Farmtek, 2015. (In Russ.) ISBN: 978-5-86765-501-3 EDN: WXJOXX
22. Segrelles-Calvo G, de S Araújo GR, Llopis-Pastor E, et al. *Candida* spp. Co-Infection in COVID-19 Patients With Severe Pneumonia: Prevalence Study and Associated Risk Factors. *Respiratory Medicine*. 2021;188:106619. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106619 EDN: IJDMAY
23. García-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. Incidence of Co-Infections and Superinfections in Hospitalized Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(1):83–88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041 EDN: ELJSAW
24. Chowdhary A, Tarai B, Singh A, Sharma A. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(11):2694–2696. doi: 10.3201/eid2611.203504 EDN: QRJNHU
25. Salehi M, Ahmadi K, Mahmoudi S, et al. Oropharyngeal Candidiasis in Hospitalised COVID-19 Patients From Iran: Species Identification and Antifungal Susceptibility Pattern. *Mycoses*. 2020;63(8):771–778. doi: 10.1111/myc.13137 EDN: YKEKZR
26. Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, et al. Tocilizumab for Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 Pneumonia: an Increased Risk for Candidemia? *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(7):102564. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102564 EDN: NRXGEC
27. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019–Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;73(7):e1634–e1644. doi: 10.1093/cid/ciaa1298 EDN: VUSPXF
28. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7 EDN: UOSGPO
29. Nazarova NM, Gusakov KI, Pavlovich SV, Dovletkhanova ER. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis During COVID-19 Pandemic: Medical Algorithm. *Medical Council*. 2021;13(1):177–184. doi: 10.21518/2079-701X-2021-13-177-184 EDN: EORWEK
30. Bauer KA, Yu K, Moise PA, et al. Morbidity and Mortality of Hospitalised Patients With Candidemia During the Various Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Waves: A Multicentre Evaluation of 248 US Hospitals. *Mycoses*. 2023;66(6):483–487. doi: 10.1111/myc.13573 EDN: LKIDSI
31. Kozlova OP, Shadrivova OV, Khostelidi SN, et al. Features of Invasive Candidiasis: Results of a Multicenter Prospective Study. *Problems in Medical Mycology*. 2023;25(2):126. EDN: NJDDHA
32. Seagle EE, Jackson BR, Lockhart SR, et al. The Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;74(5):802–811. doi: 10.1093/cid/ciab562 EDN: WPNGUA
33. Kordalewska M, Perlin DS. *Candida* in COVID-19: Gut-Lung Axis, Dysbiosis, and Infections. *Current Fungal Infection Reports*. 2023;17:263–280. doi: 10.1007/s12281-023-00476-y EDN: RWAPJI

34. Froidefond M, Sevestre J, Chaudet H, Ranque S. COVID-19 Is a Confounder of Increased Candida Airway Colonisation. *Pathogens*. 2023;12(3):463. doi: 10.3390/pathogens12030463 EDN: RLEPCU
35. Erami M, Raiesi O, Momen-Heravi M, et al. Clinical Impact of *Candida* Respiratory Tract Colonization and Acute Lung Infections in Critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonia. *Microbial Pathogenesis*. 2022;166:105520. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105520 EDN: SFUVXA
36. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, et al. Fungal Infections in Mechanically Ventilated Patients With COVID-19 During the First Wave: the French Multicentre MYCOVID Study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(2):180–190. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00442-2 EDN: ETWQIU
37. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019*. *Critical Care Medicine*. 2020;48(9):e799–e804. doi: 10.1097/ccm.0000000000004457 EDN: ZMYHHX
38. Veselov AV, Kozlov RS. Invasive Candidiasis: Current Aspects of Epidemiology, Diagnosis, Therapy and Prevention in Different Categories of Patients (In Questions and Answers). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(S2):1–104. EDN: WTKMNX
39. Isaeva GS, Chumarev NS. Microbiota of Upper Respiratory Tract in COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;26(1):21–30. doi: 10.36488/cmac.2024.1.21–30 EDN: QSKYRC
40. Moser D, Biere K, Han B, et al. COVID-19 Impairs Immune Response to *Candida albicans*. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:640644. doi: 10.3389/fimmu.2021.640644 EDN: EJKUWP
41. Mishra A, Forche A, Anderson MZ. Parasexuality of *Candida* Species. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:796929. doi: 10.3389/fcimb.2021.796929 EDN: EYDNVM
42. Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and Virulence of *Candida albicans*. *Virulence*. 2021;13(1):89–121. doi: 10.1080/21505594.2021.2019950 EDN: LQBSYF
43. Schaefer S, Walits E, Thaler K, Patel G. Impact of the COVID-19 Pandemic on *Candida auris* Infections: A Retrospective Analysis in an Academic Medical Center in New York City. *Open Forum Infectious Diseases*. 2024;11(6):ofae148. doi: 10.1093/ofid/ofae148 EDN: FISQKT
44. Baum SG. *Candida auris* Infection in COVID-19 Patients [letter]. *NEJM Journal Watch*. 2020. Available from: <https://www.jwatch.org/na52745/2020/11/06/candida-auris-infection-covid-19-patients>
45. Alfai A, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, et al. Long-Term Post-COVID-19 Associated Oral Inflammatory Sequelae. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:831744. doi: 10.3389/fcimb.2022.831744 EDN: IKTRAI
46. Babamahmoodi F, Rezaei MS, Ahangarkani F, et al. Multiple *Candida* Strains Causing Oral Infection in COVID-19 Patients Under Corticosteroids and Antibiotic Therapy: An Observational Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:1103226. doi: 10.3389/fcimb.2022.1103226 EDN: OZFODY
47. Bekjanova O, Kayumova B, Rizaev E. Peculiarities of Development of Candidosal Infection of the Mouth With COVID-19. *Journal of Oral Medicine and Craniofacial Research*. 2021;2(3):24–31. doi: 10.26739.2181-0966-2021-3-5
48. Nikolaeva IV, Miftakhova SE, Gaynatullina LR, et al. Oesophageal Candidiasis in COVID-19 Patients. *Practical medicine*. 2024;22(2):84–89. doi: 10.32000/2072-1757-2024-2-84-89 EDN: EUNJCV
49. Hao C, Jin F, Hao C, et al. Evaluation of the Effects on Uninfected Pregnant Women and Their Pregnancy Outcomes During the COVID-19 Pandemic in Beijing, China. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:842826. doi: 10.3389/fmed.2022.842826 EDN: BZTMQM
50. Pestrikova TYu, Yurasova EA, Kotelnikova AV. Vulvovaginal candidiasis: modern look at the problem. *RMJ*. 2017;26:1965–1970. EDN: YOQNUO
51. Shiyadeh ZS, Farahyar S, Vahedi Larijani L, et al. Hospitalized COVID-19 Patients with Urinary Tract Infection in Iran: *Candida* Species Distribution and Antifungal Susceptibility Patterns. *Antibiotics*. 2024;13(7):633. doi: 10.3390/antibiotics13070633 EDN: GKHPDG
52. Pacheco-Sánchez KA, Dehesa-López E, García-Vázquez RA, et al. Candiduria y COVID-19: Microbiological Characteristics and Associated Factors. *Rev Med UAS*. 2023;13(1):15–26. doi: 10.28960/revmeduas.2007-8013.v13.n1.003
53. Pramodhini S, Srirangaraj S, Easow JM. Candiduria — Study of Virulence Factors and Its Antifungal Susceptibility Pattern in Tertiary Care Hospital. *Journal of Laboratory Physicians*. 2021;13(03):231–237. doi: 10.1055/s-0041-1730880 EDN: LITISM
54. Jacobs DM, Dilworth TJ, Beyda ND, et al. Overtreatment of Asymptomatic Candiduria among Hospitalized Patients: a Multi-institutional Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;62(1):e01464–17.
55. Singulani JL, Silva DL, Lima CM, et al. COVID-19 and Candiduria: An Investigation of the Risk Factors and Immunological Aspects. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2023;54(3):1783–1793. doi: 10.1007/s42770-023-01042-x EDN: BRSBHN
56. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A Bedside Scoring System (“Candida score”) for Early Antifungal Treatment in Nonneutropenic Critically Ill Patients With *Candida* Colonization. *Crit Care Med*. 2006;34(3):730–737. doi: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D
57. Playford EG, Lipman J, Jones M, et al. Problematic Dichotomization of Risk for Intensive Care Unit (ICU)-Acquired Invasive Candidiasis: Results Using a Risk-Predictive Model to Categorize 3 Levels of Risk From a Multicenter Prospective Cohort of Australian ICU Patients. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1463–1469. doi: 10.1093/cid/ciw610
58. Yasuda Y, Tobino K, Asaji M, et al. Invasive Candidiasis Presenting Multiple Pulmonary Cavitary Lesions on Chest Computed Tomography. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2015;10(1):11. doi: 10.1186/s40248-015-0009-0
59. Patrocinio de Jesus R, Houston H, Schutte AHJ, et al. T2Candida Assay: Diagnostic Performance and Impact on Antifungal Prescribing. *JAC Antimicrob Resist*. 2023;5(2):dlad035. doi: 10.1093/jacamr/dlad035
60. Bagirova NS. Invasive Fungal Infections: Definitional Revision, New Diagnostics From EORTC/MSGERC. *Malignant Tumours*. 2020;10(3S1):39–48. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-39-48 EDN: TYEYWI
61. Avdeev SN, Adamjan LV, Alekseeva EI, et al. *Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19): temporary guidelines*. Version 18 (10/26/2023). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. (In Russ.) EDN: PDXQNY
62. Barantsevich N, Barantsevich E. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. *Antibiotics*. 2022;11(6):718. doi: 10.3390/antibiotics11060718 EDN: GZWLSV

ОБ АВТОРАХ

* Мифтахова Софья Евгеньевна;

адрес: Россия, 420110, Казань, пр-кт Победы, д. 83;

ORCID: 0000-0002-4897-4547;

e-mail: gusevasonya13@gmail.com

Николаева Ирина Венидиктовна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-0104-5895;

eLibrary SPIN: 4103-5663;

e-mail: irinanicolaeva@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Sofya E. Miftakhova, MD;

address: 83 Pobedy ave, Kazan, Russia, 420110;

ORCID: 0000-0002-4897-4547;

e-mail: gusevasonya13@gmail.com

Irina V. Nikolaeva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-0104-5895;

eLibrary SPIN: 4103-5663;

e-mail: irinanicolaeva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author