

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЁЗ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ COVID-19

В.Г. Гусаров¹, М.Н. Замятин¹, Д.А. Камышова¹, В.С. Фомина¹, Ю.А. Абович¹, Н.В. Ловцевич¹, О.Ю. Броннов¹, Л.В. Петрова¹, Т.С. Сысоева¹, В.И. Василашко¹, О.В. Шадривова², Н.Н. Клишко²

¹ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Invasive pulmonary aspergillosis in COVID-19 patients

V.G. Gusarov¹, M.N. Zamyatin¹, D.A. Kamyshova¹, V.S. Fomina¹, Yu.A. Abovich¹, N.V. Lovtsevich¹, O.Yu. Bronov¹, L.V. Petrova¹, T.S. Sysoeva¹, V.I. Vasilashko¹, O.V. Shadrivova², N.N. Klimko²

¹ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Провели ретроспективный анализ медицинских данных 12 больных COVID-19. Для диагностики инвазивного аспергиллеза использовали международные критерии ECMM/ISHAM, 2020. Проанализировали данные научной литературы, посвященной диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у больных COVID-19.

Результаты. Из 12 обследованных пациентов с тяжелым течением COVID-19 инвазивный аспергиллез был диагностирован у 5 больных, из них 4 пациента (80 %) находились на лечении в ОРИТ. Глюкокортикостероиды или ингибиторы интерлейкина-6 применяли у 80 % пациентов. Выраженная лимфоцитопения была у 80 % больных, нейтропения – у 20 %. Рефрактерную к антибиотикотерапии лихорадку отмечали у 80 % пациентов, нарастание дыхательной недостаточности – у 60 %, острый респираторный дистресс-синдром – у 60 %. У всех пациентов выявляли отрицательную динамику изменений в легких при компьютерной томографии. Инвазивный аспергиллез был подтвержден положительным результатом теста на галактманнан в бронхоальвеолярном лаваже и/или сыворотке крови в 100 % случаев. Все больные получали антимикотическую терапию вориконазолом и/или каспофунгином. Общая 12-недельная выживаемость составила 80 %.

Заключение. У пациентов в ОРИТ с тяжелым течением COVID-19 и прогрессирующими симптомами поражения легких следует исключить инвазивный аспергиллез. Необходимо исследование материала из нижних отделов респираторного тракта (БАЛ, трахеальный аспират или небронхоскопический лаваж), которое должно включать микроскопию, посев и тест на галактманнан. Вориконазол и изавуконазол – препараты выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у больных COVID-19.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, *Aspergillus spp.*, COVID-19, CAPA (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis).

Abstract

A retrospective analysis of the medical data of 12 patients with COVID-19 was performed. For the diagnosis of invasive aspergillosis the international criteria ECMM/ISHAM 2020 were used. We analyzed the scientific literature data on the diagnosis and treatment of invasive aspergillosis in patients with COVID-19.

Results. Among the 12 examined patients with a severe course of COVID-19, invasive aspergillosis was diagnosed in 5 patients. Four patients (80 %) were treated in the ICU. Steroids or interleukin-6 inhibitors were used in 80 % patients. Severe lymphocytopenia was in 80 % patients, neutropenia – 20 %. A fever refractory to antibiotic therapy was noted in 80 % patients, an increase in respiratory failure – 60 %, acute respiratory distress syndrome – 60 %. All patients showed negative dynamics of changes in the chest CT scan. Invasive aspergillosis was confirmed with a positive test for galactomannan in bronchoalveolar lavage and / or serum in 100 % of cases. All patients received antifungal therapy with voriconazole and/or caspofungin. The overall 12-week survival rate was 80 %.

Conclusion. In ICU patients with severe COVID-19 and progressive pulmonary symptoms invasive aspergillosis should be excluded. Examination of substrates from the lower respiratory tract (BAL, tracheal aspirate, or non-bronchoscopic lavage) is necessary. Laboratory examination should include microscopy, culture and test for galactomannan. Voriconazole and isavuconazole are drugs of choice for the treatment of invasive aspergillosis in patients with COVID-19.

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

Введение

В последние годы отмечено увеличение частоты возникновения инвазивного аспергиллеза (ИА) у больных без типичных факторов риска, в том числе пациентов с тяжелым гриппом в ОРПТ [1]. В этом году появились публикации о ИА у больных COVID-19 (COVID-ИА) [2]. У получающих искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) больных COVID-19 показана высокая частота развития ИА, которая может достигать 30% среди интубированных пациентов [3–6]. Учитывая, что у 14–40% госпитализированных больных COVID-19 развивается тяжелая дыхательная недостаточность, требующая интенсивной терапии, проблема COVID-ИА становится все более актуальной [7, 8].

Мы впервые в РФ описали группу больных COVID-19 с лабораторно подтвержденным ИА. Представленные клинические случаи имеют практический интерес, демонстрируя неспецифичность клинических проявлений и радиологических признаков, что создает трудности в своевременной диагностике COVID-ИА.

Выполнен анализ баз данных PubMed, в статье приводится обзор литературы, посвященной диагностике и терапии ИА у больных COVID-19, на декабрь 2020 г. При анализе доступной литературы мы не встретили публикаций, описывающих клинические случаи ИА у пациентов с инфекцией COVID-19 в российских стационарах.

Материалы и методы

Представлено описание клинических случаев ИА с поражением легких у больных COVID-19. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с COVID-19 и ИА, находившихся на лечении в центре оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией Национального медико-хирургического центра (НМХЦ) им. Н.И. Пирогова.

Верификацию диагноза COVID-19 проводили согласно критериям, представленным во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Вероятный COVID-19 определяли при наличии клинической картины в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии (КТ) вне зависимости от результатов лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза; подтвержденный COVID-19 — при наличии клинической картины и положительного результата исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. Исследование выполняли в лаборатории

Центрального научно-исследовательского института (ЦНИИ) эпидемиологии Роспотребнадзора с использованием тест-системы «АмплиСенс CoV-Bat-FL» методом ПЦР.

Клинически значимую нейтропению определяли как количество нейтрофилов в периферической крови $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитопению — как количество лимфоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Инструментальные методы диагностики включали компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) в режиме высокого разрешения.

Вследствие неконтролируемой активации иммунной системы, спровоцированной острой вирусной инфекцией, у госпитализированных пациентов в ряде случаев наблюдали развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), что требовало применения иммуносупрессивной терапии — глюкокортикостероидных средств (ГКС) и/или ингибиторов интерлейкина-6 (ИЛ-6). Использовали следующие критерии для её назначения: прогрессирующее течение заболевания (значительный объем поражения легких (КТ 3–4 ст.); СРБ $> 65 \text{ мг/л}$ и прогрессирующее нарастание в динамике; абсолютная лимфопения $< 1 \times 10^9/\text{л}$; стойкая лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$; SpO_2 на воздухе $< 93\%$ или необходимость проведения оксигенации потоком кислорода 4 л/мин).

Назначение антибактериальной терапии (АБТ) пациентам с COVID-19-инфекцией проводили при наличии следующих признаков бактериальной инфекции: повышение ПКТ $> 0,5 \text{ нг/мл}$, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, появление гнойной мокроты. Однако после применения генно-инженерных биологических препаратов, особенно у реанимационных пациентов на инвазивной вентиляции легких (ИВЛ), клиническое ухудшение состояния на фоне отсутствия лихорадки или субфебрилитета, низких (или незначительно повышенных) показателей маркеров воспаления также может свидетельствовать о дебюте септического осложнения и требует назначения антибиотиков.

При отсутствии положительной динамики на фоне АБТ широкого спектра и длительного нахождения в условиях отделения реанимации, наряду с другими диагностическими процедурами, для диагностики аспергиллеза применяли иммуноферментный метод с использованием тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO–RAD Laboratories, США) для определения содержания галактоманна в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ). При исследовании сыворотки крови или БАЛ диагностически значимым считали индекс оптической плотности $\geq 0,5$ $\geq 1,0$, согласно инструкции.

Всем пациентам данной группы с признаками поражения легких проводили фибробронхоскопию (ФБС) с взятием БАЛ.

Представленные пациенты с COVID-ИА соответствуют клиническим и лабораторным критериям, подготовленным экспертами Европейской конфедерации медицинской микологии (European Confederation for Medical Mycology – ECMM) и Международного общества медицинской и ветеринарной микологии (International Society for Human and Animal Mycology – ISHAM) [9].

Проводили анализ данных научной литературы в базах PubMed (на декабрь 2020 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *invasive aspergillosis*, *Aspergillus* spp., COVID-19, CAPA.

Результаты и обсуждение

В июне 2020 г. в центре оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на коронавирусную инфекцию НМХЦ им. Н.И. Пирогова (да-

лее – Госпиталь COVID-19) была внедрена методика определения ГМ в сыворотке крови и БАЛ. Исследование было выполнено 12 пациентам с тяжелым течением COVID-19, находившимся на момент реализации диагностической методики на лечении в Госпитале COVID-19. Все больные имели прогрессирующую дыхательную недостаточность, несмотря на проводимое патогенетическое лечение COVID-19 и адекватную АБТ и в связи с этим подозрение на развитие ИА. Положительный результат теста на ГМ был выявлен у 5 пациентов (41,6%), что повлияло на тактику их дальнейшего лечения. Ниже представлены краткие описания клинических случаев (табл. 1).

Пациент Б., 53 лет (см. табл. 1, №1), был переведен в Госпиталь COVID-19 из медицинского учреждения г. Москвы для продолжения лечения. В рамках предыдущей госпитализации пациенту

Таблица 1

Характеристика пациентов

Пациент	№ 1 Б.	№ 2 Г.	№ 3 К.	№ 4 П.	№ 5 С.
Пол	Мужской	Женский	Мужской	Женский	Мужской
Возраст	53	68	57	55	36
Пребывание в ОРИТ (дни)	6	30	33	19	Не находился
ОРДС	Нет	Тяжелый	Тяжелый	Средней тяжести	Нет
Нарастание дыхательной недостаточности	Да	Да	Да	Нет	Нет
Лихорадка > 3 с, рефрактерная к антибактериальной терапии	Да	Да	Да	Да	Да
ГКС или ингибиторы ИЛ-6	Да	Нет	Да	Да	Да
Лимфоцитопения ($\leq 1 \times 10^9/\text{л}$)	Нет	>20 суток	>20 суток	7 суток	>20 суток
Нейтропения ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Нет	Нет	Нет	Нет	5 суток
Отрицательная динамика на КТ	Да	Да	Да	Да	Да
Тест на ГМ в БАЛ	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный
Тест на ГМ в сыворотке крови	Не проводили	Не проводили	Отрицательный	Отрицательный	Положительный
Противогрибковая терапия	Вориконазол, затем вориконазол + каспофунгин	Каспофунгин	Каспофунгин, затем каспофунгин + вориконазол	Каспофунгин, затем каспофунгин + вориконазол	Каспофунгин, затем каспофунгин + вориконазол
Исход	Выписан с улучшением	Летальный исход	Перевод в другой стационар с улучшением	Перевод в другой стационар с улучшением	Перевод в другой стационар с улучшением
12-недельная выживаемость	Да	Нет	Да	Да	Да

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ГКС – глюкокортикостероиды; ГМ – галактоманнан, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

проводили терапию внебольничной двусторонней вирусной пневмонии, степень тяжести КТ-3 (объем поражения 50–75%) иммуносупрессивными препаратами: тоцилизумаб по 600 мг дважды с интервалом в 1 сут, затем системная терапия метилпреднизолоном (сведений о кратности использования и дозах не предоставлено). На контрольной КТ ОГК на фоне нормотермии и удовлетворительных показателей оксигенации была выявлена отрицательная динамика поражения легких с формированием микроабсцессов. Была назначена эмпирическая антибактериальная и антифунгальная терапия: линезолид, меропенем и каспофунгин. Через 10 дней пациент был переведён в Госпиталь COVID-19 с жалобами на кашель с мокротой бурозеленого цвета, боль в грудной клетке, повышение температуры тела до фебрильных значений. При поступлении КТ-картина в легких соответствовала

изменениям при вирусной пневмонии (в том числе вызванной COVID-19), поражение по объему более 50% (соответствует КТ-3). Появление округлых образований в нижних долях правого и левого легких не позволяли исключить наличие грибкового поражения. При исследовании БАЛ был получен положительный результат теста на ГМ. К терапии добавили вориконазол, антибактериальные препараты отменили. Учитывая сохранение лихорадки на фоне терапии вориконазолом, на 9-е сутки к терапии добавили каспофунгин. Дальнейшее течение заболевания осложнилось развитием спонтанного левостороннего отграниченного пневмоторакса, дважды выполняли дренирование левой плевральной полости. На 12-е сутки противогрибковой терапии отмечали положительную клиническую динамику, по данным КТ ОГК (рис. 1) — значительное повышение воздушности легочной

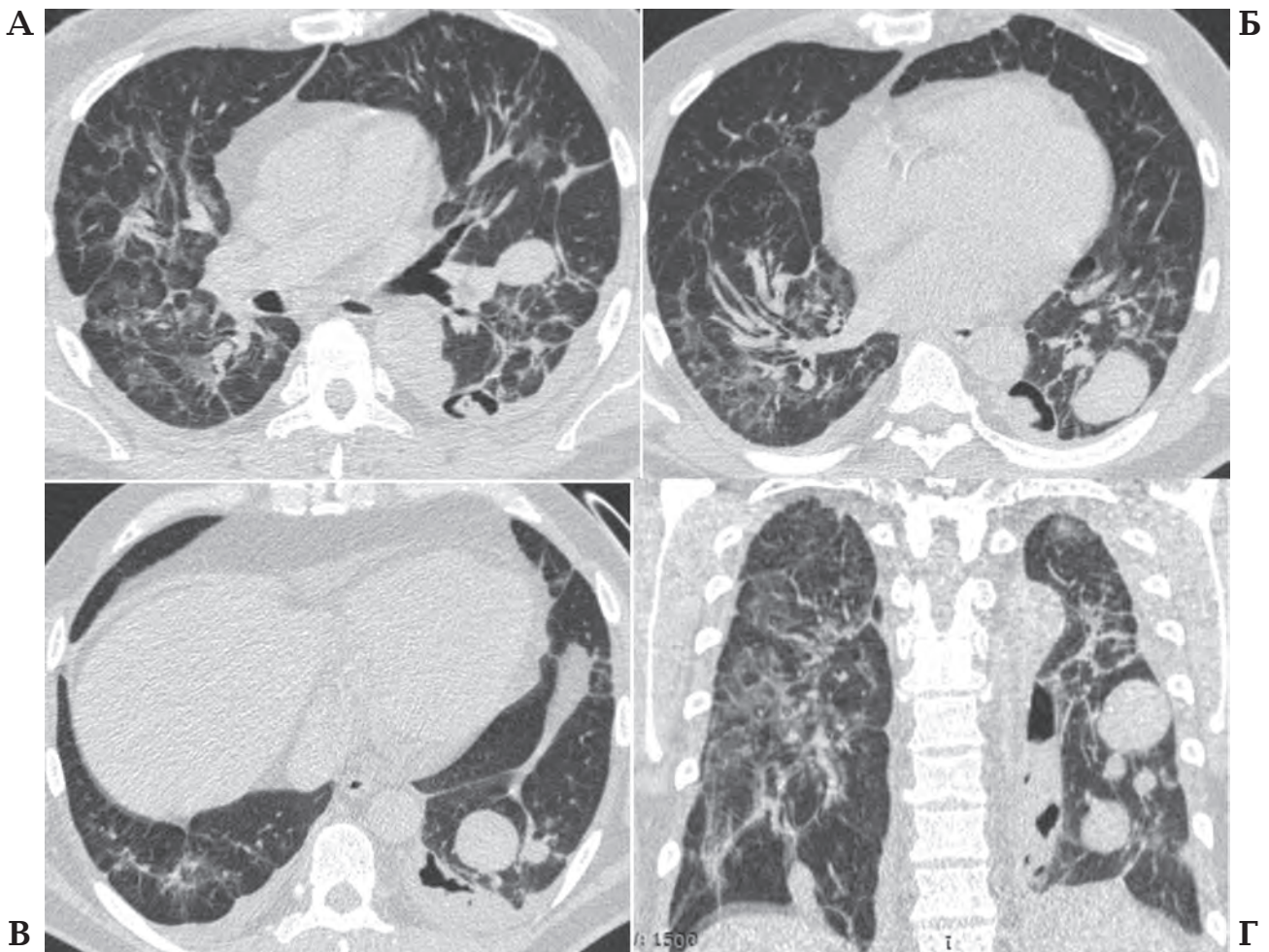


Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: А, Б, В — аксиальная проекция; Г — корональная реконструкция. В обоих легких определяются распространенные зоны матового стекла неправильной вытянутой формы, а также перибронхиальные участки консолидации с неровными контурами, местами сливающиеся между собой. На этом фоне преимущественно в нижней доле левого легкого определяются множественные образования с четким ровным контуром правильной округлой формы, часть из которых представляет собой воздушные полости с пристеночным мягкотканым компонентом (симптом «погремушки»). В окружающей образования легочной паренхиме зоны матового стекла не визуализируются

паренхимы и уменьшение объема консолидации легочной паренхимы с сохранением остаточных изменений в обоих легких.

Длительность госпитализации составила 26 дней. Пациент был выписан домой с рекомендациями продолжить комбинированную противогрибковую терапию с дальнейшим решением вопроса о целесообразности хирургического лечения инвазивного аспергиллеза легких.

Пациентка Г., 68 лет (см. табл. 1, № 2), поступила в ОРИТ Госпиталя COVID-19 в тяжелом состоянии с диагнозом: внебольничная двусторонняя вирусная (COVID-19 подтвержденная) пневмония, степень тяжести КТ-4 (объем поражения 80%) (рис. 2).

ПЦР на SARS-CoV-2 был положительным на амбулаторном этапе. За 2 дня до поступления была выписана из другого стационара, где около месяца находилась с диагнозом: ИБС. Стенокардия 2–3 ФК. В связи с развитием тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) проводили инвазивную ИВЛ. У пациентки диагностировали присоединение бактериальной суперинфекции, вызванной карбапенем-резистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*, проводили терапию антибиотиками широкого спектра действия. Им-

муносупрессивную терапию не получала. На 19-е сутки нахождения в ОРИТ был получен положительный результат теста на ГМ в БАЛ, инициировали терапию каспофунгином. Дальнейшее течение заболевания имело крайне тяжелый характер с развитием множественных осложнений: острый вирусный миокардит, пароксизм фибрилляции предсердий, купированный электроимпульсной терапией; синдром полиорганной дисфункции; остановка сердечной деятельности с успешными реанимационными мероприятиями; постреанимационная болезнь; острый артериальный тромбоз правой нижней конечности; острая артериальная ишемия IIIA степени (необратимая). Несмотря на проводимую терапию, на 30-й день госпитализации наступил летальный исход.

Пациент К., 57 лет (см. табл. 1, № 3), поступил в инфекционное отделение Госпиталя COVID-19 с внебольничной двусторонней вирусной (COVID-19 подтвержденной) пневмонией, КТ-2 (объем поражения по КТ – 25%). На 7-е сутки госпитализации, учитывая прогрессирование дыхательной недостаточности и отрицательную динамику по КТ (объем поражения увеличился до 75%), была назначена иммуносупрессивная те-

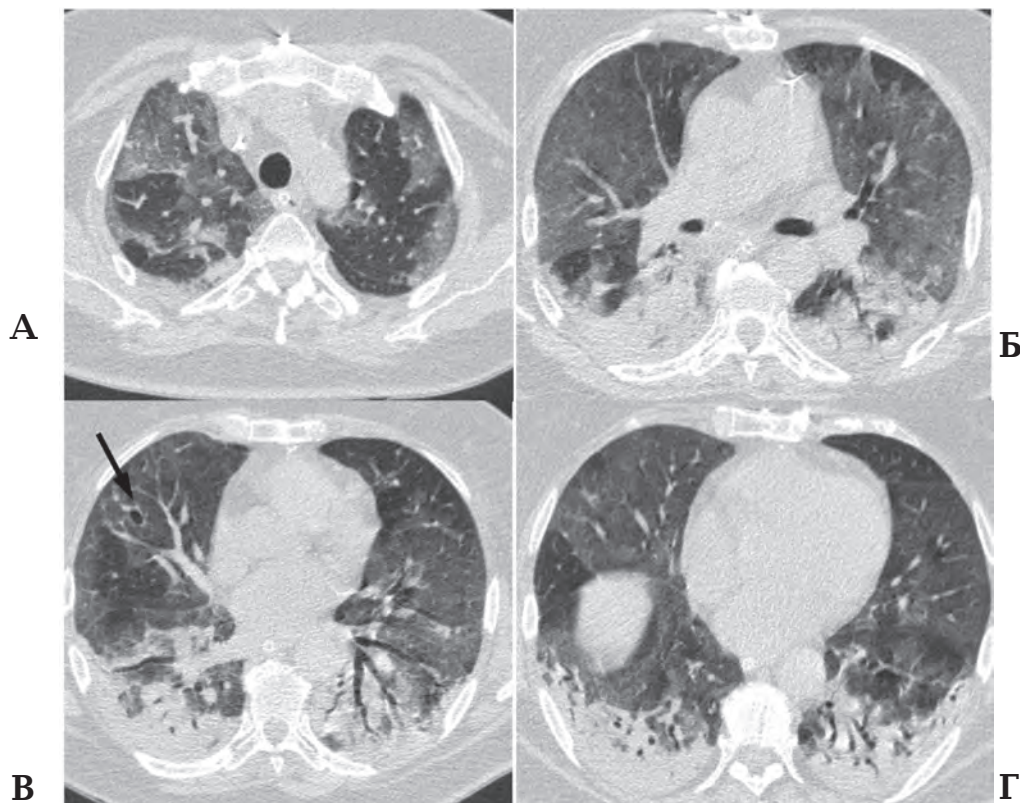


Рис. 2 Компьютерные томограммы органов грудной клетки: А, Б, В, Г – аксиальная проекция. На всем протяжении паренхимы правого и левого легкого определяются распространенные диффузные участки матового стекла средней интенсивности с признаками ретикулярной исчерченности на его фоне – симптом «бульжной мостовой». В задних отделах обоих легких отмечается формирование обширных сливных зон консолидации неправильной формы, на фоне которых прослеживаются воздушные просветы бронхов. Изменения нарастают по направлению к базальным отделам. В средней доле правого легкого – единичный бронхоэктаз (стрелка)

рапия: метилпреднизолон 40 мг/сут внутрь. В течение последующих 4 дней развилось ухудшение состояния в виде появления острой дыхательной недостаточности (ОДН), снижения сатурации O_2 до 60%. Пациент был переведён в ОРИТ, начато проведение ИВЛ. Дальнейшее течение заболевания осложнилось развитием тромбоэмболических осложнений, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности, анемического синдрома. На 19-е сутки пребывания в ОРИТ был получен положительный результат теста на ГМ в БАЛ. Учитывая клинические и КТ-данные, пациенту был выставлен диагноз «инвазивный аспергиллез легких» и иницирована терапия каспоfungином, через 4 дня в связи с отсутствием клинического эффекта и дальнейшим нарастанием дыхательной недостаточности добавили вориконазол. На КТ ОГК в динамике: тотальный объём поражения легких (рис. 3).

Проводили антибактериальную, антикоагулянтную терапию, гемодиализ, выполнен сеанс плазмообмена. Общая длительность противогрибковой терапии в стационаре составила

16 суток. Пациент был выписан на 45-е сутки госпитализации в связи с обратным перепрофилированием стационара в стабильном состоянии, с регрессом дыхательной недостаточности (на вспомогательном режиме вентиляции), без признаков системного воспалительного ответа для продолжения лечения в другом инфекционном стационаре. На контрольном КТ-исследовании: картина двусторонней вирусной пневмонии, КТ-4 (объём поражения – 90%); положительная динамика в виде практически полного рассасывания зон консолидации, уменьшения интенсивности диффузных зон матового стекла. Катанез: пациент выписан из инфекционного стационара, прошел курс II этапа медицинской реабилитации, в настоящее время приступил к работе и продолжает курс III этапа реабилитации в домашних условиях.

Пациентка П., 55 лет (см. табл. 1, № 4), поступила в Госпиталь COVID-19 на 8-е сутки от начала заболевания с внебольничной двусторонней вирусной (COVID-19 подтвержденной) пневмонией, КТ-3 (объём поражения – 75%) (рис. 4).

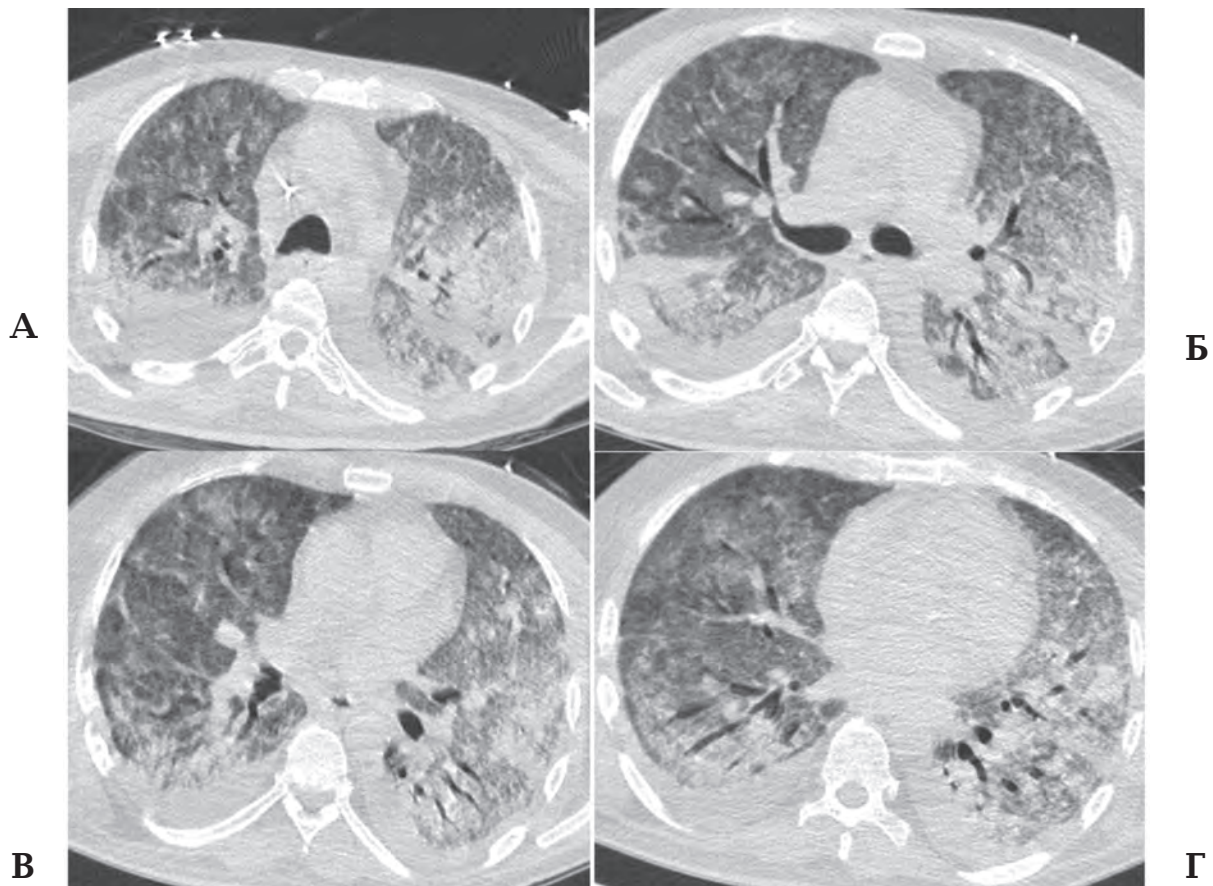


Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: А, Б, В, Г – аксиальная проекция. Воздушность паренхимы обоих легких практически на всем протяжении диффузно снижена по типу матового стекла средней и высокой интенсивности с признаками ретикулярной исчерченности на его фоне – симптом «булыжной мостовой». В задних отделах обоих легких отмечается формирование обширных сливных зон консолидации с воздушными просветами бронхов на фоне уплотнения. В плевральных полостях справа и слева – умеренное скопление жидкости

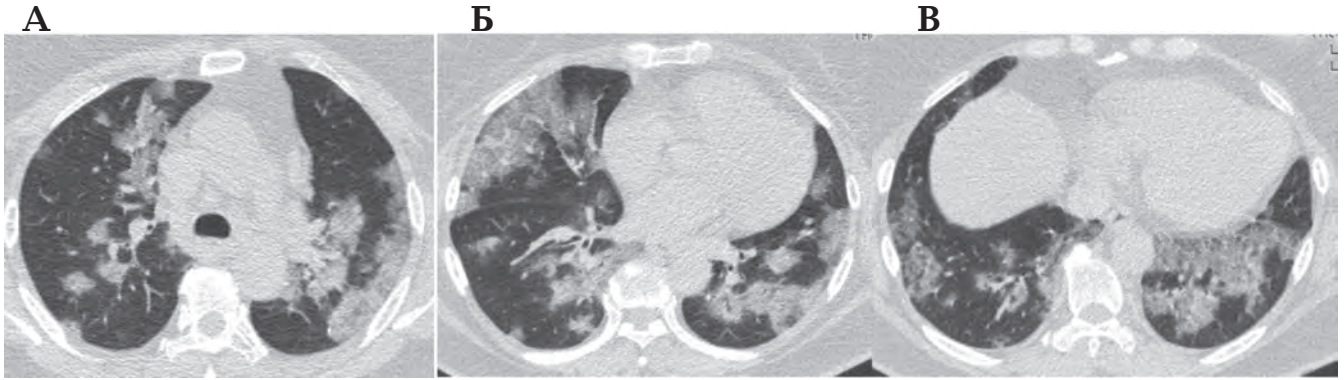


Рис. 4. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: А, Б, В — аксиальная проекция. В правом и левом легком определяются множественные участки матового стекла преимущественно высокой интенсивности с тенденцией к слиянию и формированию участков консолидации. На фоне матового стекла выраженные интерстициальные изменения — проявления симптома «булжной мостовой». Изменения в большей степени представлены в субплевральных отделах, нарастают по направлению к базальным сегментам обоих легких

В связи с наличием фебрильной лихорадки, нарастанием дыхательной недостаточности и признаков вторичного гемофагоцитарного лимфогистоцитоза по данным лабораторных анализов, КТ-картины в легких была инициирована терапия блокаторами ИЛ-6: р-р сарилумаб 199,6 мг в/в. На 3-е сутки госпитализации было отмечено нарастание дыхательной недостаточности, пациентку перевели в ОРИТ, где провели сеанс плазмафереза и повторно ввели сарилумаб в/в. Проводили респираторную поддержку (высокопоточная назальная оксигенация), антимикробную терапию (цефтаролин), противогрибковую профилактику (флуконазол), ГКС (метилпреднизолон 500 мг — 3 дня, затем по 250 мг в/в — 2 дня), антикоагулянтную и посиндромную терапию. Течение заболевания осложнилось развитием вирусного миокардита, окклюзивного тромбоза вен нижних конечностей. По данным МСКТ легких в динамике через 8 дней выявлено увеличение объема поражения, признаки развития ОРДС на фоне тяжелой двусторонней вирусной пневмонии, КТ-4 (объем поражения — 95%) (рис. 5).

Учитывая отрицательную динамику на фоне антибактериальной терапии, эмпирически был добавлен каспофунгин, повторно начата терапия ГКС (дексаметазон 24 мг/сут с последующим снижением дозы — 8 дней). Пациентке дважды выполняли исследование БАЛ на наличие ГМ: на 11-е сутки после поступления в ОРИТ результаты теста были отрицательные, на 16-е сутки был получен положительный результат. К терапии каспофунгином добавили вориконазол. На 19-е сутки госпитализации пациентка была переведена в другое медицинское учреждение в связи с обратным перепрофилированием Госпиталя COVID-19. Состояние при переводе с положительной динамикой в виде улучшения оксигенации легких (кислородная поддержка через лицевую маску потоком O_2

8–10 л/мин), отсутствия лихорадки и лабораторных признаков системного воспалительного ответа. В дальнейшем пациентка выписана из инфекционного стационара на амбулаторное лечение.

Пациент С., 36 лет (см. табл. 1, № 5). С 2018 г. получил несколько курсов полихимиотерапии по поводу диффузной В-крупноклеточной лимфомы с высокой пролиферативной активностью, поражением шейных лимфоузлов и глоточной миндалины. Поступил в Госпиталь COVID-19 из отделения гематологии, где ему провели курс высокодозной полихимиотерапии. Диагноз при поступлении: двусторонняя вирусная пневмония (COVID-19 подтвержденная), степень тяжести по КТ — 1. На фоне симптоматической терапии сохранялась лихорадка до фебрильных значений без проявлений дыхательной недостаточности. Данных за реактивацию цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и рецидив лимфомы не было получено. Учитывая наличие агранулоцитоза, не исключалось присоединение бактериальной инфекции в рамках фебрильной нейтропении, в связи с чем проводили антибактериальную терапию без клинического эффекта. В течение месяца по данным МСКТ ОГК отмечали постепенное увеличение объема поражения легких (до 75%) (рис. 6), а также прогрессирование панцитопении.

Терапию ГКС пациенту не проводили в связи с риском развития септических осложнений на фоне вторичного иммунодефицита. В ходе диагностического поиска вероятной инфекции был получен положительный результат теста на ГМ в БАЛ и сыворотке крови. К терапии добавили вориконазол, в дальнейшем в сочетании с каспофунгином, однако стойкой нормотермии достичь не удалось. На 48-е сутки госпитализации пациент был переведен в другой стационар в стабильном состоянии, в связи с обратным перепрофилированием госпиталя COVID-19. При выписке: КТ-картина двусто-

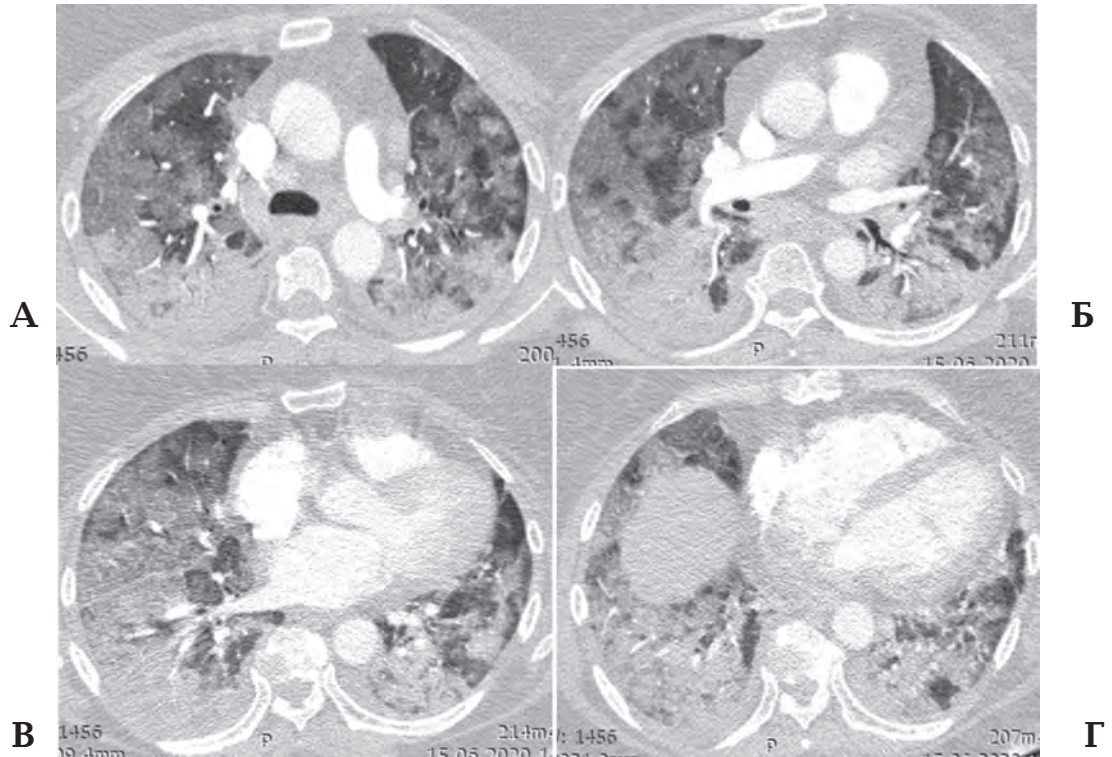


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением: А, Б, В, Г – аксиальная проекция. Воздушность паренхимы обоих легких практически на всем протяжении диффузно снижена по типу матового стекла средней и высокой интенсивности с выраженными признаками ретикулярной исчерченности на его фоне – симптом «бульжной мостовой». В задних отделах обоих легких отмечается формирование обширных сливных зон консолидации достаточно однородной структуры. В плевральных полостях справа и слева – минимальное скопление жидкости

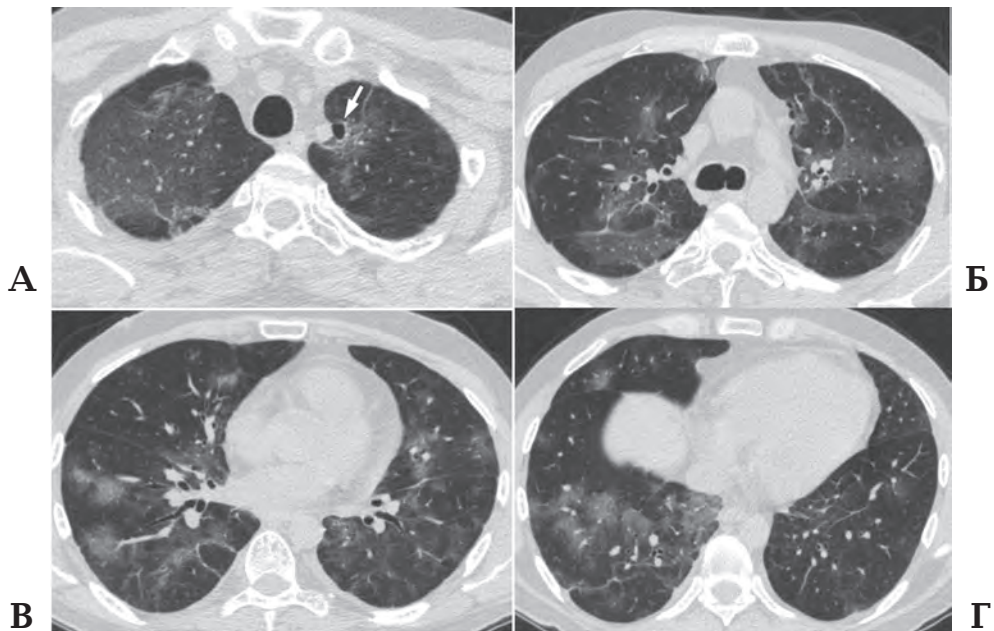


Рис. 6. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: А, Б, В, Г – аксиальная проекция. На всем протяжении паренхимы правого и левого легкого определяются распространенные сливные участки матового стекла средней интенсивности, поражающие как периферические, так и центральные отделы легочных полей. Зоны консолидации не представлены. В верхней доле правого легкого – единичный бронхоэктаз (стрелка)

ронней вирусной пневмонии, КТ-3. В динамике отмечали уменьшение объема поражения легких до 55–60%. Рекомендовали продолжение комбинированной противогрибковой терапии. Из катамнеза известно, что в последующие месяцы пациент несколько раз был госпитализирован в инфекционные стационары по поводу новой коронавирусной инфекции, в октябре 2020 г. наступил летальный исход.

У больных тяжелой COVID-19 выявлены выраженные нарушения местного (повреждение эпителия, цилиарного клиренса и пр.) и системного иммунитета (лимфоцитопения, CD⁴-цитопения и пр.), обусловленные как самой вирусной инфекцией, так и применением ГКС и иммуносупрессоров, что сопровождается высокой частотой бактериальных и грибковых суперинфекций, в том числе ИА [10–13].

Ассоциированный с коронавирусной инфекцией COVID-ИА возникает у пациентов в ОРИТ со средним или тяжелым ОРДС [9]. Опубликованные результаты обследования свидетельствуют о высокой частоте COVID-ИА у данной категории больных в Нидерландах (31 пациент на ИВЛ, 19% COVID-ИА) [4], Франции (27 пациентов на ИВЛ, 33% COVID-ИА) [5] и Германии (19 пациентов на ИВЛ, 26% COVID-ИА) [3]. При ретроспективном анализе 366 больных в ОРИТ COVID-ИА был выявлен у 6%, а при прогрессировании дыхательной недостаточности – у 19% из 108 больных. При развитии COVID-ИА отмечено повышение летальности пациентов на 35% [14]. По данным крупного (n = 509) французского многоцентрового исследования MY-CO-VID, у получающих ИВЛ больных COVID-19 в ОРИТ частота COVID-ИА составила 22% [15]. Таким образом, частота ИА у больных COVID-19 в ОРИТ составила 6% [14], у получающих ИВЛ пациентов – 19–35% [3], что сравнимо с частотой ИА у больных тяжелым гриппом в ОРИТ [1]. Мы обследовали 12 пациентов с тяжелым течением COVID-19 и подозрением на развитие ИА, частота COVID-ИА составила 41,6%, что сравнимо с данными литературы.

У 4 из 5 представленных пациентов COVID-ИА развился после применения ГКС, иммуносупрессоров для лечения коронавирусной инфекции (см. табл. 1). Большинство описанных случаев COVID-ИА также возникло на фоне длительного применения ГКС, а также тоцилизумаба [9, 16, 17]. Выраженная лимфоцитопения была у 80% описанных больных, нейтропения – у 20% (см. табл. 1), что совпадает с опубликованными данными [9]. Кроме того, по данным многоцентрового исследования MY-CO-VID, факторами риска развития COVID-ИА были возраст старше 62 лет, масса тела более 80 кг, трансплантация органов и иммуносупрессия до ОРИТ, длительная ИВЛ и высокие показатели SOFA [15].

У представленных пациентов клинические проявления COVID-ИА были неспецифическими: фебрильная лихорадка, нарастание дыхательной недостаточности на фоне стандартной терапии (см. табл. 1). По данным других авторов, клинические признаки COVID-ИА также были неспецифическими, чаще отмечали рефрактерную к АБТ лихорадку и нарастающую дыхательную недостаточность [9].

Установлено, что развитие ИА приводит к повышению летальности больных COVID-19 на 16–35%, при этом у умерших больных COVID-ИА чаще применяли стероиды [16, 17]. По данным многоцентрового исследования MY-CO-VID, развитие COVID-ИА было независимым фактором риска летального исхода, наряду с возрастом старше 62 лет и трансплантацией органов до поступления в ОРИТ [15]. Нам удалось спасти 4 из 5 пациентов с COVID-ИА (см. табл. 1).

Европейская конфедерация медицинской микологии (European Confederation for Medical Mycology – ЕСММ) и Международное общество медицинской и ветеринарной микологии (International Society for Human and Animal Mycology – ISHAM) разработали рекомендации по диагностике и лечению COVID-ИА (табл. 2) [9].

Согласно этим рекомендациям, COVID-ИА следует заподозрить у больных тяжелой инфекцией COVID-19 в ОРИТ при наличии:

- рефрактерной лихорадки ≥ 3 дней или нового эпизода лихорадки после нормализации t тела ≥ 2 дней, несмотря на АБТ (при отсутствии других причин);
- \uparrow дыхательной недостаточности (тахипноэ, \uparrow потребности в O_2);
- кровохарканья;
- боли в груди или шума трения плевры.

Любой из указанных клинических признаков является показанием для диагностики COVID-ИА у пациентов с рефрактерной дыхательной недостаточностью $\geq 5–14$ дней, несмотря на все рекомендованные методы лечения тяжелой инфекции COVID-19 в ОРИТ. Однако COVID-ИА может быть уже при госпитализации или переводе в ОРИТ [9].

Наш опыт свидетельствует, что КТ-признаки COVID-ИА неспецифичны. По рекомендациям ЕСММ/ISHAM 2020, КТ легких (повторная) необходима для дифференциальной диагностики предполагаемого COVID-ИА с другими причинами ухудшения состояния пациента (легочная тромбоэмболия, патология сердца и пр.). При выявлении на КТ легких инфильтративных изменений или инфильтрата с полостью деструкции (не связанных с другой причиной) в сочетании с предполагаемыми клиническими признаками необходимо заподозрить COVID-ИА (см. табл. 2) [9].

Критерии диагностики ИА у больных COVID-19 в ОРИТ [Kohler et al.].

Диагноз	Факторы риска	Клинические проявления	Диагностика	Комментарии
«Доказанный» ИА (адаптированные для COVID-19 критерии EORTC/MSGERC)	Пациент с COVID-19 в ОРИТ	–	Обнаружение гифов гриба при прямой микроскопии в гистологическом препарате, указывающее на инвазивный рост с сопутствующим повреждением тканей При исследовании стерильного аспирата или биоптата легкого: – получение культуры <i>Aspergillus</i> при посеве, – или положительный результат ПЦР – или положительная микроскопия	
Трахеобронхит «вероятный»	Пациент с COVID-19, нуждающийся в интенсивной терапии	Трахеобронхит, на который указывают трахеобронхиальные язвы, узелки, псевдомембраны, бляшки или струп, обнаруженные при бронхоскопии	По крайней мере, одно из нижеследующего: – обнаружение элементов плесневых грибов при прямой микроскопии БАЛ; – положительная культура в БАЛ – «+» ПЦР <i>Aspergillus</i> ; – ГМ сыворотки крови > 0,5 – ГМ в БАЛ $\geq 1,0$	
Другие легочные формы («вероятный» ИА)	Пациент с COVID-19, нуждающийся в интенсивной терапии	Легочный инфильтрат, желательно подтвержденный КТ ОГК; или инфильтрат с полостью деструкции (не связанный с другой причиной)	По крайней мере, одно из нижеследующего: – обнаружение элементов плесневых грибов при прямой микроскопии БАЛ; – положительная культура в БАЛ; – ГМ сыворотки > 0,5; – ГМ в БАЛ $\geq 1,0$; – более 2 «+» ПЦР <i>Aspergillus</i> в плазме, сыворотке или цельной крови; – «+» ПЦР <i>Aspergillus</i> в БАЛ; – один «+» ПЦР <i>Aspergillus</i> в плазме, сыворотке или цельной крови + любое подтверждение в БАЛ	В случае наличия у пациентов ХОБЛ или хронического заболевания респираторного тракта результаты ПЦР или посева должны быть подтверждены тестом на галактоманнан, чтобы исключить колонизацию или хронический аспергиллез легких
Другие легочные формы («возможный» ИА)	Пациент с COVID-19, нуждающийся в интенсивной терапии	Легочный инфильтрат, желательно подтвержденный КТ ОГК; или инфильтрат с полостью деструкции (не связанный с другой причиной)	По крайней мере, одно из нижеследующего при исследовании неbronхоскопического лаважа: – обнаружение элементов плесневых грибов при прямой микроскопии; – положительная культура <i>Aspergillus</i> ; – ГМ сыворотки > 0,5; – ГМ > 4,5 при однократном исследовании; – ГМ > 1,2 при двукратном и более исследованиях – ГМ > 1,2 + другое микологическое подтверждение (не-brонхоскопический лаваж, ПЦР, LFA)	Неbronхоскопический лаваж: 10–20 мл физиологического раствора, полученного путем аспирации через закрытую аспирационную систему у интубированного пациента

Мы установили диагноз COVID-ИА на основании клинических данных, результатов КТ легких, а также выявления положительного результата те-

ста на ГМ в БАЛ у всех пациентов и сыворотке крови у одного (см. табл. 1). Согласно рекомендациям ЕСММ/ISHAM 2020, для лабораторного подтверж-

дения COVID-ИА необходимо получение материала из нижних отделов респираторного тракта, с соблюдением правил инфекционного контроля. При наличии предполагаемых клинических признаков COVID-ИА и/или инфильтративных изменений на КТ показана бронхоскопия с получением БАЛ или КТ-биопсия, если предполагаемая польза превышает риск. При интубации пациента возможно повторное получение трахеального аспирата (ТА) или небронхоскопического лаважа (НБЛ) [9]. При проведении бронхоскопии возможно выявление специфического аспергиллезного трахеобронхита, но у наших пациентов мы его не обнаружили.

По рекомендациям ЕСММ/ISHAM 2020, микробиологическое исследование БАЛ, НБЛ или ТА должно включать микроскопию, посев и тест на галактоманнан (ГМ). Следует учитывать, что у больных без нейтропении, включая пациентов с COVID-ИА, тест на ГМ в сыворотке крови отличается высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, поэтому возможны ложноотрицательные результаты. Кроме того, тест на ГМ валидирован для сыворотки крови и БАЛ, но не для НБЛ и ТА. Поскольку критерии интерпретации результатов тестов для НБЛ и ТА пока не определены, такие результаты следует оценивать с осторожностью (см. табл. 2) [9].

Для лечения COVID-ИА мы использовали вориконазол и каспофунгин. Согласно рекомендациям ЕСММ/ISHAM 2020, препараты выбора для лечения COVID-ИА – вориконазол и изавуконазол [9]. По сравнению с вориконазолом, изавуконазол отличается более широким спектром активности, меньшей частотой побочных эффектов (в частности, гепатотоксичности) и лекарственных взаимодействий. Кроме того, в отличие от вориконазола и липидных форм амфотерицина В, изавуконазол можно безопасно применять внутривенно у пациентов со сниженной функцией почек [18, 19]. Эти особенности изавуконазола следует учитывать при лечении COVID-ИА у больных в ОРИТ.

Липосомальный амфотерицин В и каспофунгин – альтернативные препараты для лечения COVID-ИА при непереносимости азольных антимикотиков или риске значимых лекарственных взаимодействий. Липосомальный амфотерицин В обладает широким спектром активности, но нефротоксичен. Каспофунгин отличается низкой частотой лекарственных взаимодействий, может использоваться при почечной недостаточности и гемодиализе. Комбинированную терапию применяют при тяжелом течении COVID-ИА. Лечение следует продолжать до исчезновения клинических, КТ- и лабораторных признаков инфекции, а также до завершения периода иммуносупрессии. Предлагаемая средняя продолжительность лечения COVID-ИА – 6 недель [9].

Выводы

1. На фоне сопровождающей COVID-19 иммуносупрессии возможно развитие инвазивного аспергиллеза лёгких.

2. Инвазивный аспергиллез легких следует исключить у пациентов в ОРИТ с тяжелым течением COVID-19, прогрессирующими симптомами поражения легких и выраженной лимфоцитопенией.

3. При наличии предполагаемых клинических признаков COVID-ИА и/или инфильтративных изменений на КТ легких необходимо получение материала из нижних отделов респираторного тракта с помощью бронхоскопии с БАЛ или получение трахеального аспирата или небронхоскопического лаважа. Кроме того, возможно проведение КТ-биопсии, если предполагаемая польза превышает риск.

4. Микробиологическое исследование материала из нижних отделов респираторного тракта должно включать микроскопию, посев и тест на галактоманнан. Следует учитывать возможность ложноотрицательных результатов теста на галактоманнан в сыворотке крови.

5. Препараты выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у пациентов с COVID-19 – вориконазол или изавуконазол. Применение альтернативных препаратов (липосомального амфотерицина В и каспофунгина) возможно как в форме монотерапии, так и в комбинации с вориконазолом или изавуконазолом.

Литература

1. Schouwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. 2018. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 6(10):782–92
2. Marr K, Platt A, Tornheim J, et al. 2021. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease. *Emerg. Infect. Dis. J.* 27(1):
3. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. 2020. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 63(6):528–34
4. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, et al. 2020. COVID-19 – associated Pulmonary Aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 202(1):132–35
5. Alanio A, Delliè S, Fodil S, et al. 2020. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 8(6):e48–49
6. Nasir N, Farooqi J, Mahmood SF, et al. 2020. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses.* 63(8):766–70
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. 2020. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 323(20):2052
8. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. 2020. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA.* 323(16):1545
9. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. 2020. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis:

the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.*, p. S1473309920308471

10. Clancy CJ, Nguyen MH. 2020. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clin. Infect. Dis.* 71(10):2736–43

11. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. 2020. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)—From Immunology to Treatment. *J. Fungi.* 6(2):91

12. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 71(15):762–68

13. Verweij PE, Gangneux J-P, Bassetti M, et al. 2020. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe*, p. S2666524720300276

14. Delli re S, Dudoignon E, Fodil S, et al. 2020. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* S1198743X20307564

15. Jean-Pierre G, Eric D, Arnaud F, et al. Characterization of fungal infections in COVID-19 infected and mechanically ventilated patients in ICU The MY-CO-VID clinical trial. , p. 13

16. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. 2020. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin. Infect. Dis.*, p. c1aa1065

17. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. 2020. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019—Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clin. Infect. Dis.*, p. c1aa1298

18. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. 2018. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect.* 24:e1–38

19. Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, et al. 2018. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* Volume 12:1033–44

Авторский коллектив:

Гусаров Виталий Геннадьевич — профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института усовершенствования врачей, главный врач стационара Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н., доцент; тел.: +7-926-527-55-36, e-mail: gusarovvg@pirogov-center.ru

Замятин Михаил Николаевич — заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института усовершенствования врачей, главный специалист (анестезиолог-реаниматолог) Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-922-16-67, e-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru

Камышова Дарья Андреевна — врач — клинический фармаколог группы клинических фармакологов стационара Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова; тел.: +7-926-702-94-57, e-mail: kamyshovada@pirogov-center.ru

Фомина Валерия Сергеевна — начальник службы клинической лабораторной диагностики, врач клинической лабораторной диагностики Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-916-109-16-32, e-mail: fominavs@pirogov-center.ru

Абович Юлия Александровна — врач-рентгенолог отделения рентгенологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-916-118-73-28, e-mail: abovichua@pirogov-center.ru

Ловцевич Николай Викторович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации (интенсивной терапии) Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова; тел.: +7-916-376-74-52, e-mail: lovtsevichnv@pirogov-center.ru

Бронов Олег Юрьевич — заведующий отделением рентгенологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-916-024-19-34, e-mail: bronovou@pirogov-center.ru

Петрова Людмила Викторовна — заведующая бактериологической лабораторией службы клинической лабораторной диагностики стационара Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, врач-бактериолог; тел.: +7-926-614-53-93, e-mail: petrovalv@pirogov-center.ru

Сысоева Татьяна Сергеевна — врач клинической лабораторной диагностики экспресс-лаборатории стационара Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова; тел.: +7-915-061-04-69, e-mail: sisoevats@pirogov-center.ru

Василяшко Виктор Иванович — заведующий отделением торакальной хирургии стационара Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, доцент кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, к.м.н., доцент; тел.: +7-926-601-26-30, e-mail: vasilashkovi@pirogov-center.ru

Шагривова Ольга Витальевна — ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: olshadr@mail.ru

Климко Николай Николаевич — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru