

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.3.035>



Матиевская Н.В.¹ ✉, Прокопчик Н.И.¹, Данилевич Н.А.¹, Валентюкевич В.В.²,
Полудень Н.В.³, Смоленская Д.С.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

³ Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации,
Гродно, Беларусь

COVID-19-ассоциированный инвазивный легочный аспергиллез: проблемы диагностики и лечения (клинические случаи, обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.09.2022

Принята: 19.09.2022

Контакты: natamati@mail.ru

Резюме

Представлен обзор литературы по современным методам диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза легких, ассоциированного с COVID-19. Описаны 3 клинических случая инвазивного аспергиллеза легких у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19, 2 из которых были подтверждены на аутопсии.

Ключевые слова: COVID-19, аспергиллез легких, диагностика, галактоманнановый тест, лечение, противогрибковые препараты, клинические случаи

Matsiyenskaya N.¹ ✉, Prokopchik N.¹, Danilevich N.¹, Valentyukevich V.², Poluden N.³,
Smolenskaya D.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus

³ Grodno Regional Clinical Hospital for Medical Rehabilitation, Grodno, Belarus

COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Problems of Diagnosis and Treatment (clinical cases, literature review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.09.2022

Accepted: 19.09.2022

Contacts: natamati@mail.ru

Abstract

A review of the literature on modern methods of diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis associated with COVID-19 is presented. 3 clinical cases of the

invasive pulmonary aspergillosis in patients with severe COVID-19 are presented, 2 of which were confirmed at autopsy.

Keywords: COVID-19, pulmonary aspergillosis, diagnosis, galactomann test, treatment, antifungals, clinical cases

■ ВВЕДЕНИЕ

Инвазивные грибковые инфекции, включая инвазивный легочный аспергиллез (ИЛА), являются тяжелыми вторичными осложнениями вирусных респираторных инфекций. Так, частота ИЛА, осложняющего течение тяжелого гриппа, достигает 19% [1]. На фоне пандемии COVID-19 установлен значительный рост частоты ИЛА у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, осложненной ОРДС [2].

Частота COVID-ИЛА у пациентов в ОРИТ составляет 2,5–15%, при использовании ИВЛ возрастает до 18–35%. Возникновение COVID-ИЛА приводит к увеличению продолжительности лечения в ОРИТ на 10–37 дней, росту летальности на 15–25% [3]. Различия в частоте ИЛА могут быть связаны с отсутствием точных критериев определения и стандартизированного диагностического алгоритма для COVID-ИЛА, что, возможно, приводит к недооценке реальной заболеваемости ИЛА в некоторых исследованиях, в то время как в других неправильная интерпретация результатов могла привести к переоценке риска и частоты ИЛА [2–5].

В исследовании, включавшем 16 пациентов с лабораторно верифицированным COVID-ИЛА в ОРИТ, летальность составила в целом 57,9% (95% ДИ, 36,3–76,9), при этом среди пациентов, получавших специфическое лечение ИЛА, – 46,7% (95% ДИ, 24,8–69,9), среди не получавших терапию летальность была 100% (95% ДИ, 51,1–100) [2].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить обзор литературы по современным подходам к диагностике и лечению инвазивного легочного аспергиллеза у пациентов с COVID-19, а также описать клинические случаи.

Наиболее распространенным видом *Aspergillus spp.*, ответственным за инвазивный аспергиллез легких у пациентов, переносящих тяжелые формы COVID-ИЛА, является *Aspergillus fumigatus*, так как он выделяется в 90% культур, реже выявляются *Aspergillus flavus* и *niger*. У иммунокомпетентных пациентов основная масса спор гриба, попадающих в дыхательные пути, элиминируется за счет мукоцилиарного клиренса. Остатки спор и мицелия фагоцитируются альвеолярными макрофагами. В дальнейшем осуществляется киллинг спор альвеолярными макрофагами путем переваривания их в фаголизосомах, однако фагоцитированные макрофагами споры могут персистировать там продолжительное время. Повреждение и элиминация гиф гриба осуществляется главным образом нейтрофилами [5, 6].

При нарушении функции альвеолярных макрофагов и нейтрофилов споры гриба могут прорасти и формировать гифы, способные к инвазии, что и происходит у пациентов с инфекцией COVID-19. Гифы аспергиллов пенетрируют, вероятно с помощью освобождения протеиназ и фосфолипаз, в слизистую оболочку бронхов и

прилежащую легочную ткань, что приводит к формированию некротизирующего пневмонита. В свою очередь, развитие пневмонита затрудняет диагностику инвазивного аспергиллеза у пациентов с COVID-19, так как для обеих инфекций будут характерны подобные изменения в легких, которые на рентгенографии визуализируются в виде участков «матового стекла». Клиническая картина, типичная для ИЛА, также будет скрыта за симптомами коронавирусной инфекции: пациентов будет беспокоить субфебрилитет, одышка, наличие трудноотделяемой мокроты, зачастую с прожилками крови [7–9].

К факторам риска возникновения COVID-ИЛА относят: возраст пациента старше 62 лет, мужской пол, оксигенотерапию (зачастую с использованием неинвазивной высокопоточной оксигенотерапии, ИВЛ), применение ГКС в дозе по преднизолону более 60 мг/сут, других иммунодепрессантов (в том числе ингибиторов ИЛ-6), антибактериальных препаратов широкого спектра действия, использование периферических и центральных венозных катетеров, развитие острого респираторного дистресс-синдрома; наличие таких коморбидных состояний, как сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), онкологические заболевания с получением цитостатической терапии, избыточная масса тела, лимфоцитопения $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 10 сут [1–3, 9].

COVID-ИЛА чаще развивается у мужчин старшего возраста. Основным клинический вариант COVID-ИЛА – пневмония, реже – язвенный трахеобронхит, возможна гематогенная диссеминация с поражением ЦНС и других органов [3].

Чаще всего COVID-ИЛА возникает через 3–9 дней после поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или 3–6 дней после начала ИВЛ [2, 3]. Среди 16 пациентов с COVID-ИЛА, подтвержденного несколькими лабораторными тестами, медиана времени появления положительных результатов микологических тестов составила 8 дней после поступления в ОРИТ с разбегом от 0 до 35 дней (90-й перцентиль; 23,8 дня). Срок диагностики ИЛА после ПЦР-подтверждения инфекции COVID-19 (медиана) – 6,5 дня с разбегом от 20 до 22 (90-й перцентиль; 19,9 дня) [2].

Диагностика ИЛА должна быть комплексной, с учетом клинических симптомов, данных лучевой и микологической диагностики. Важным аспектом диагностики COVID-ИЛА является лабораторно верифицированная инфекция COVID-19, тяжелое течение заболевания, нахождение пациента в отделении реанимации, наличие ОРДС [1, 3, 7–9].

Клинические критерии диагностики позволяют предположить развитие COVID-ИЛА у пациентов с факторами риска ИЛА, с тяжелым течением заболевания, при появлении любого из следующих признаков: рефрактерная лихорадка более 3 дней или возобновление лихорадки после периода нормализации температуры тела в течение 48 ч и более несмотря на получение антибактериальной терапии; нарастание дыхательной недостаточности (усиление одышки или увеличение потребности в кислороде); кровохарканье; шум трения плевры или боль в груди, сохранение рефрактерной дыхательной недостаточности более 5–14 дней несмотря на получение необходимой респираторной поддержки [1–3, 10].

К радиологическим признакам COVID-ИЛА относятся: отрицательная динамика результатов рентгенограммы или КТ органов грудной клетки (ОГК) в виде появления новых очагов инфильтрации или деструкции ткани легкого по сравнению с

предыдущими исследованиями, включая прогрессирование признаков вирусного поражения легких. К типичным радиологическим признакам ИЛА относят: узлы, полости, halo, наличие сегментарной или долевой консолидации. Показано, что наличие у пациента радиологических признаков синусита в комплексе с представленными клинико-радиологическими признаками ассоциируется с повышенным подозрением на грибковую инфекцию [1–3, 11, 12].

Инвазивный аспергиллезный трахеобронхит подтверждается при бронхоскопии, при которой наблюдаются трахеобронхиальные изъязвления, узелки, псевдомембраны, налет или струп на слизистой бронхов, в комбинации с микроскопическими и микологическими лабораторными тестами [7, 9].

С учетом рекомендаций 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) выделяют подтвержденный, вероятный и возможный случаи COVID-ИЛА [1].

Подтвержденным случаем COVID-ИЛА считается случай, при котором у пациента с наличием клинических и радиологических критериев диагностики этиология аспергиллеза доказана микробиологическим исследованием материала, полученного путем стерильной аспирации или биопсии участка поврежденного легкого при бронхоскопии в виде:

- обнаружения грибковых элементов, которые морфологически относятся к *Aspergillus* spp., демонстрирующих инвазивный рост с повреждением окружающих тканей при микроскопии материала с окраской образцов калькофлюором белым;
- выделения культуры *Aspergillus* spp. (посев на среду Сабуро) и/или ДНК аспергилл.

Вероятный случай COVID-ИЛА определяется при верификации этиологии аспергиллеза на основании исследования бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и положительного результата галактоманнанового (ГМ) теста с учетом результатов лучевой диагностики и клинических данных.

Микробиологические тесты для установления вероятного случая COVID-ИЛА:

- обнаружение элементов аспергилл при микроскопии БАЛ с окраской калькофлюором белым или выделение культуры аспергилл (посев на среду Сабуро) или ДНК аспергилл методом ПЦР;
- положительный ГМ-тест с индексом оптической плотности (ИОП) $>1,0$ при исследовании БАЛ;
- положительный галактоманнановый тест с ИОП $>0,5$ при исследовании сыворотки крови;
- комбинация данных тестов.

Возможный случай COVID-ИЛА был выделен экспертами для того, чтобы клиницисты могли начинать противогрибковую терапию аспергиллеза. Однако возможные случаи COVID-ИЛА не рекомендуется включать в клинические исследования.

Критерии диагностики возможного случая COVID-ИЛА базируются на комбинации микробиологических исследований небронхоальвеолярного лаважа (НБЛ) или трахеального аспирата (ТА) у интубированных пациентов с учетом радиологических и клинических данных.

Микробиологические тесты для верификации возможного случая COVID-ИЛА:

- обнаружение элементов аспергилл при микроскопии (НБЛ/ТА);
- выделение культуры из НБЛ/ТА и/или ДНК аспергилл методом ПЦР;
- положительный ГМ-тест с ИОП $>1,0$ при исследовании НБЛ/ТА при повторном определении;
- положительный ГМ-тест с ИОП $>0,5$ при исследовании сыворотки крови;
- комбинация данных тестов.

Выделение культуры аспергилл из дыхательных путей (БАЛ или НБЛ) не позволяет достоверно различить колонизацию дыхательных путей аспергиллами с инвазивным легочным аспергиллезом, так как колонизация часто встречается у пациентов с сопутствующей хронической патологией органов дыхания (например, ХОБЛ), курильщиков [1, 2].

В связи с этим наиболее достоверный метод лабораторного подтверждения ИЛА – обнаружение элементов аспергилл при микроскопии или при посеве на среды биоптата легочной ткани, полученной при бронхоскопии или в аутопсийном материале. Однако в клинической практике использование данных методов ограничено в силу сложности прижизненного получения биоптата, в связи с тяжестью состояния пациента, риском осложнения процедуры и т. д. В связи с этим прижизненная верификация COVID-ИЛА базируется на микологическом исследовании БАЛ, НБЛ, ТА, результатах ГМ-теста с учетом клинико-радиологических данных пациента.

ГМ *Aspergillus* является основным компонентом клеточной стенки гриба. Самые высокие концентрации ГМ в сыворотке высвобождаются в терминальных фазах заболевания [3, 13]. Определение ГМ в БАЛ при ИЛА широко используется в клинической практике, так как данный тест отражает активный рост аспергиллы в БАЛ. Однако наличие ГМ в БАЛ не позволяет дифференцировать ИЛА и колонизацию аспергиллами дыхательных путей. Более надежным тестом для ИЛА является определение ГМ в сыворотке крови пациентов. Однако чувствительность данного теста при COVID-ИЛА не превышает 20%, в связи с чем значительная часть пациентов с ИЛА имела негативный результат ГМ-теста в сыворотке крови. Кроме того, ГМ-тест может давать ложноположительные результаты у пациентов, принимавших пиперациллин+тазобактам и ко-амоксиклав [13].

В ряде исследований было показано, что дополнительное определение другого сывороточного биомаркера – (1–3)- β -D-глюкана может увеличить информативность диагностики ИЛА. Так, наличие 2 положительных тестов сывороточного (1–3)- β -D-глюкана повышает специфичность диагностики инвазивной грибковой инфекции до 90%. В то же время (1–3)- β -D-глюкан не является специфичным тестом для аспергиллеза, в связи с этим необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими грибковыми инфекциями [2].

Определение ДНК аспергилл методом ПЦР в биологическом материале пациента (биоптаты легкого, БАЛ, НБЛ) было включено в международные рекомендации по определению ИЛА в 2020 г. с указанием на необходимость получения 2 положительных результатов ПЦР для подтверждения диагноза [1].

Успех лечения ИЛА, ассоциированного с COVID-19, напрямую зависит от получения пациентом эффективной противогрибковой терапии. Возбудители COVID-ИЛА чувствительны *in vitro* к вориконазолу, изавуконазолу, каспофунгину и амфотерицину В, устойчивы к флуконазолу [3].

В качестве препаратов 1-й линии выбора для терапии подтвержденного, вероятно или возможного случая COVID-ИЛА рекомендуются вориконазол или изавуконазол. При использовании вориконазола необходимо помнить о высоком риске межлекарственных взаимодействий, так как он метаболизируется через систему изоферментов CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Изавуконазол в сравнении с вориконазолом обладает меньшей токсичностью и менее выраженными межлекарственными взаимодействиями. Липосомальный амфотерицин В является приемлемой альтернативой вориконазолу для лечения ИЛА в условиях ОРИТ. Однако препарат обладает выраженной нефротоксичностью, что необходимо учитывать у тяжелых пациентов с COVID-19, так как у многих из них имеется острая почечная недостаточность [1–3, 8–10].

Препаратами 2-й линии для лечения COVID-ИЛА являются позаконазол или эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин). Эхинокандины отличаются незначительным количеством клинически значимых лекарственных взаимодействий, обладают достаточно хорошей переносимостью. Эхинокандины не должны использоваться как монотерапия для лечения ИЛА, они рекомендуются в комбинации с вориконазолом или изавуконазолом при наличии резистентности к азолам и должны рассматриваться как терапия спасения [1, 2, 9, 14].

Пациенты с тяжелыми формами COVID-19 часто имеют нарушение функции печени, почек, могут находиться на гемодиализе, экстракорпоральной мембранной оксигенации, что оказывает влияние на достижение терапевтических концентраций препаратов в сыворотке крови пациента. Ключевым аспектом успеха противогрибковой терапии COVID-ИЛА является достижение оптимальных сывороточных концентраций используемых препаратов, что должно лабораторно мониторироваться [1].

Продолжительность противогрибковой терапии COVID-ИЛА не установлена в настоящее время, оптимальным считается лечение в течение 6–12 недель. Решение о завершении терапии должно базироваться на комплексном подходе с учетом клинических, радиологических и лабораторных данных пациента [1, 2].

Клинический случай 1

Пациент С., 1958 г. р., был доставлен в инфекционный стационар бригадой СМП 02.11.2021 на 6-е сутки заболевания. На момент поступления пациент предъявлял жалобы на ежедневное (с 29.10.2021) повышение температуры тела до 38,5–39,0 °С, чувство ломоты в теле, снижение обоняния, вкусовосприятия, першение в горле, периодический сухой кашель, снижение аппетита, повышенную потливость, общую слабость.

На амбулаторном этапе получал лечение: азитромицин, АЦЦ Лонг, Vitamin C, Vitamin D, жаропонижающие препараты. У проживающей с пациентом супруги лабораторно подтверждена COVID-19-пневмония. От SARS-CoV-2-инфекции не вакцинирован.

Сопутствующая патология: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий. ТК-реургитация I ст. С-г предстательной железы, состояние после хирургического вмешательства (май 2021 г). Стеатогепатоз. Хронический панкреатит в стадии ремиссии. Киста левой почки. Ожирение I ст. (ИМТ 30,68 кг/м²).

На момент поступления аускультативно отмечалось жесткое дыхание над легкими, ослабленное в нижних отделах обоих легких. Хрипы сухие в средне-нижних отделах с обеих сторон. Частота дыхания 21 вдох в 1 мин. SpO₂ 98 % при дыхании

атмосферным воздухом. АД 130/80. Температура тела 37,3 °С. В назофарингеальном мазке (НФМ) экспресс-методом выявлен антиген SARS-CoV-2. При поступлении установлен диагноз: COVID-19 (антиген SARS-CoV-2 от 02.11.2021), внегоспитальная двусторонняя пневмония. ДН1, средней степени тяжести.

За время нахождения с 02.11.2021 по 12.11.2021 в отделении состояние пациента с медленной отрицательной динамикой, с жалобами на нарастание одышки, сухой кашель, периодическое повышение температуры до гектических цифр. С 04.11.2021 пациенту назначена оксигенотерапия с подачей увлажненного кислорода через носовые канюли и периодически с переводом на неинвазивную ИВЛ (НИВЛ), глюкокортикостероиды и ингибиторы ИЛ-6 (левилимаб). У пациента имела место энцефалопатия, критика к своему состоянию была снижена, он не соблюдал инструкции медицинского персонала, отказывался находиться в prone-позиции, вставал, снимал маску НИВЛ, в связи с чем был консультирован психиатром.

12.11.2021 пациент поступил в ОРИТ, где была продолжена НИВЛ. Состояние пациента продолжало ухудшаться, отмечался субфебрилитет, в ОАК лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, с учетом невозможности исключения присоединения бактериальной инфекции к лечению добавляются антибактериальные препараты (сульзонцеф с последующей заменой на колистат+тигацил с дальнейшим добавлением имицинема). Несмотря на антибактериальную терапию, состояние пациента оставалось без положительной динамики, беспокоила одышка в покое, усиливающаяся при поворотах в постели, редкий малопродуктивный кашель. Объективно в легких выслушивались двусторонние множественные крепитирующие хрипы в нижних отделах, проводилась стимуляция диуреза фуросемидом, вазопрессорная поддержка норадреналином. 20.11.2021 отмечалось ускорение ЧСС до 205 уд./мин. Диагностирован пароксизм фибрилляции предсердий. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности: частота дыхания 35–40 вдохов в минуту, SpO₂ 84–86% на фоне проведения НИВЛ – пациент переведен на ИВЛ. Произведена санация ТБД, санировалось умеренное количество пенисто-кровянистой мокроты. Биологическая смерть констатирована 22.11.2021.

R-графия легких от 22.11.2021: на R-грамме, произведенной в вынужденном положении лежа на спине на фоне усиленного за счет сосудистого компонента легочного рисунка определяется снижение пневматизации обоих легких за счет интерстициальных изменений и инфильтративных изменений. Сердце умеренно расширено в поперечнике. Заключение: R-признаки двусторонней интерстициальной пневмонии.

Галактоманновый тест сыворотки крови от 19.11.2021 положительный.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: B97.2: коронавирусная инфекция (антиген SARS-CoV-2 «+» от 02.11.2021). Двусторонняя крупноочаговая серозно-гнойная вирусно-бактериальная пневмония (микробиологическое исследование – *Proteus* spp).

Осложнения: общее венозное полнокровие. Отек легких. Аспергиллез легких. Паренхимальный диспротеиноз внутриорганных артерий. Сопутствующие заболевания: атеросклероз умеренно выраженный коронарных артерий сердца, аорты и подвздошных артерий, артерий основания головного мозга. Артериальная гипертензия: гипертрофия миокарда левого желудочка сердца – 510 г, толщина миокарда левого желудочка – 1,4 см). Мелкоочаговый кардиосклероз. Рак предстательной железы (гистологически от 26.05.2021).

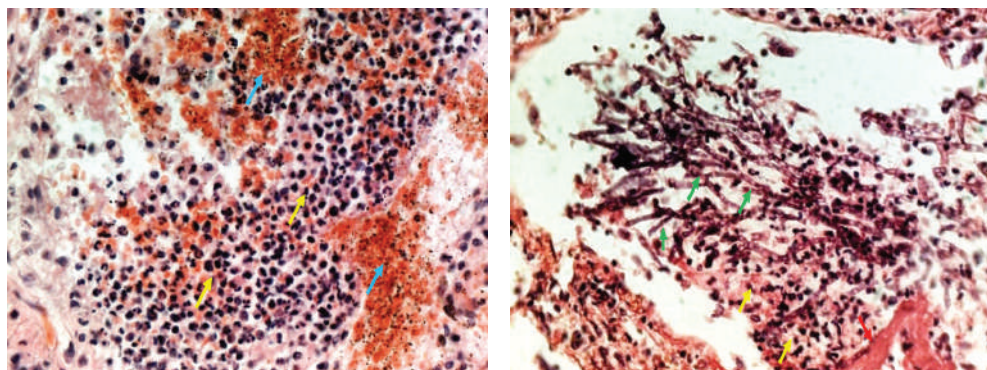


Рис. 1. Пациент С., 62 года. Гнойный экссудат (желтые стрелки) и кровоизлияния (синие стрелки) в просвете альвеол; гифы аспергилл среди экссудата (зеленые стрелки); гиалиновая мембрана (красная стрелка). Окр. гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 1. Patient С., 62 years old: purulent exudate (yellow arrows) and hemorrhages (blue arrows) in alveolar lumen; aspergillus hyphae among exudate (green arrows); hyaline membrane (red arrow). Staining: hematoxylin and eosin. $\times 400$

При вскрытии макроскопически: легкие в плевральных полостях лежат свободно. Листки плевры гладкие, влажные, блестящие. Легкие при пальпации слегка уплотнены, особенно в области нижних долей. В просвете трахеи и бронхов крупного и среднего калибра содержится скудное количество гноевидной жидкости; их слизистая оболочка тусклая, мутная. На разрезе легкие серо-красного цвета, уплотнены в нижних долях.

Микроскопически: межальвеолярные перегородки местами утолщены за счет разрастания соединительной ткани; капилляры и вены расширены, полнокровные; определяются периваскулярные и интраальвеолярные кровоизлияния, а также очаги карнификации. Местами просвет альвеол неравномерно расширен, заполнен гнойным экссудатом с примесью десквамированных альвеолоцитов. В некоторых альвеолах среди гнойного экссудата определялись гиалиновые мембраны и гифы аспергилл (рис. 1).

Клинический случай 2

Пациентка К., 71 год. Пациентка находилась на лечении в соматическом стационаре с 01.04.2021 по 17.04.2021 с диагнозом: ИБС: ССН ФК2. Атеросклеротический и постинфарктный (12.2020) кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных и мозговых сосудов. АГ2Р4Н2А. Гипостатическая двусторонняя пневмония. Двусторонний гидроторакс. Последствия перенесенного инфаркта головного мозга. Сахарный диабет 2-го типа инсулинзависимый. Диабетическая ангиопатия и полинейропатия конечностей. Трофическая язва левой стопы. Жалобы при поступлении: одышка при незначительной физической нагрузке и в покое, сухость во рту, отеки н/конечностей, выраженная общая слабость. Получала лечение (оксигенотерапия, ИТ, цефтриаксон, цилапенем, фрагмин, дексаметазон, гидрохлортиазид, омега-3, алеркапс, лизиноприл, бисопролол, спиронолактон, моноинсулин, протамин, аспикард, клопидогрель, аторвастатин, глицин). Тест на РНК SARS-CoV-2 из НФМ от 02.02.2021 (на момент поступления в стационар) был отрицательным.

В связи с выделением РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в повторном НФМ от 16.04.2021 пациентка была переведена в инфекционный стационар.

Состояния пациентки за время нахождения в инфекционном стационаре расценивалось как средней степени тяжести, ближе к тяжелому. Температура тела не повышалась, сохранялись жалобы на одышку (в покое и при движении в пределах постели) SpO_2 90–92%, редкий влажный кашель, общая слабость. По данным R-графии ОГК от 07.04.2021 R-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, двустороннего гидроторакса.

20.04.2021, учитывая тяжесть состояния пациентки, наличие факторов риска тяжелого течения заболевания, отрицательную динамику в виде нарастания дыхательной недостаточности, увеличение кислородозависимости, результаты лабораторных исследований (интерлейкин-6 150 пг/мл, прокальцитонин 0,05 нг/мл, Д-димеры 1438,62 нг/мл, быстрое повышение СРБ с 64 до 121 мг/л в течение суток), с противовоспалительной иммунодепрессивной целью назначен раствор Актемры 20 мл (400 мг тоцилизумаба)+Sol. NaCl 0,9% 250,0 в/в капельно в течение 1 ч, однократно.

30.04.2021 пациентка выписана домой с улучшением состояния с заключительным диагнозом:

Основной: B97.2: инфекция COVID-19 (ПЦР «+» к SARS-CoV-2 от 17.04.2021): внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени.

Осложнение: ДН1.

Фон: ИБС: постинфарктный (2020) и атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты стенозирующий коронарных артерий. Желудочковая экстрасистолия. Артериальная гипертензия 2, риск 4. Н2Б. (NYHA ФК 3). Последствия перенесенного инфаркта головного мозга (12.02.2021).

Сопутствующий: сахарный диабет 2-го типа, инсулиннуждающийся. Диабетическая полинейропатия, ангиопатия. Трофическая язва левой стопы. Диабетическая нефропатия. ХБП С2. Кандидоз слизистой ротовой полости.

Проведенное лечение: Актемра, фрагмин, дексаметазон, питьевой режим, парацетамол, ацецезон, инфузионная терапия солевыми растворами, аскорбиновая кислота, спиронолактон, омепразол, аторвастатин, аспикард, лизиноприл, бисопролол, молсидомин, моноинсулин, р-р хлоргексидина, флуконазол, цефепим, смектит, лактулоза, прон-позиция, оксигенотерапия (10 сут).

Состояние пациентки на амбулаторном этапе ухудшалось, на 10-е сутки после выписки из стационара (09.05.2021) в 5:00 пациентка в крайне тяжелом состоянии доставлена бригадой скорой помощи в ОРИТ соматического стационара по месту жительства с отеком легких. Смерть констатирована в 05:34 09.05.2021.

По результатам вскрытия пациентки патологоанатомический диагноз:

Комбинированное основное заболевание:

- 1) I22.8А: острый повторный инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка с вовлечением межжелудочковой перегородки (размер очага 3,0×2,0 см; давность около 3 сут). Атеросклероз: неравномерно стенозирующий коронарных артерий сердца (стадия II, степень II – сужение до 50%), мозговых артерий, резко выраженный – аорты, подвздошных, бедренных артерий;
- 2) J16.8: двусторонняя сливная абсцедирующая бактериально-грибковая пневмония (аспергиллез). Правосторонний гнойный плеврит (1000 мл) (грам.+кокки – Staph. aureus; Acinetobacter baumannii).

Фоновое заболевание: артериальная гипертензия: гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина миокарда ЛЖ 1,2 см, вес сердца 490 г). Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая полинейропатия, ангиопатия. Трофическая (гнойно-некротическая) язва левой стопы. Диабетическая нефропатия. Коронавирусная инфекция, реконвалесцент (ПНК SARS-CoV-2 ПЦР «+» от 17.04.2021).

Осложнения: серозный менингит (*Acinetobacter baumannii*). Общее венозное полнокровие и диспротеиноз внутренних органов. Отек головного мозга и его оболочек. Отек легких.

Сопутствующее заболевание: интрамуральная лейомиома матки.

При вскрытии макроскопически: легкие в плевральных полостях лежат свободно. В левой плевральной полости содержалось 100 мл, а в правой – 1000 мл мутной жидкости (экссудата). Листки плевры тусклые, мутные, покрыты пленками фибрина желто-зеленого цвета. Легкие при пальпации уплотнены, особенно в области нижних

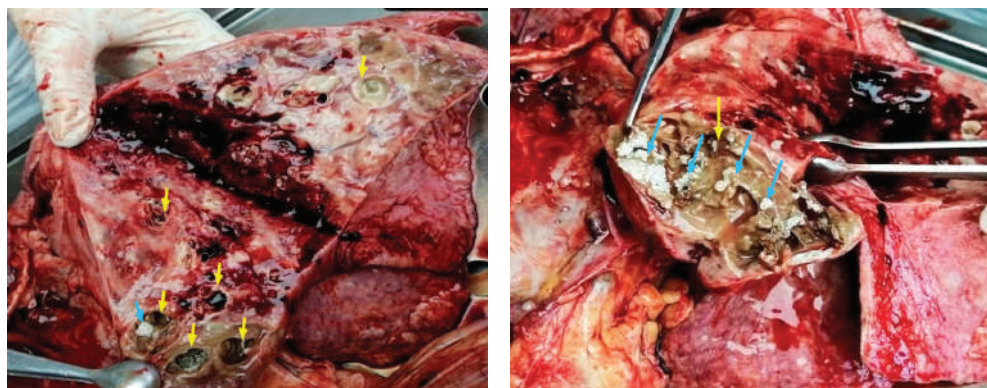


Рис. 2. Пациент К., 71 год. Легкое в разрезе: определяются множественные абсцессы различных размеров (желтые стрелки); колонии аспергилл (синие стрелки)

Fig. 2. Patient K., 71 years old – Lung on section: multiple abscesses of different sizes (yellow arrows); colonies of aspergillus (blue arrows) are defined

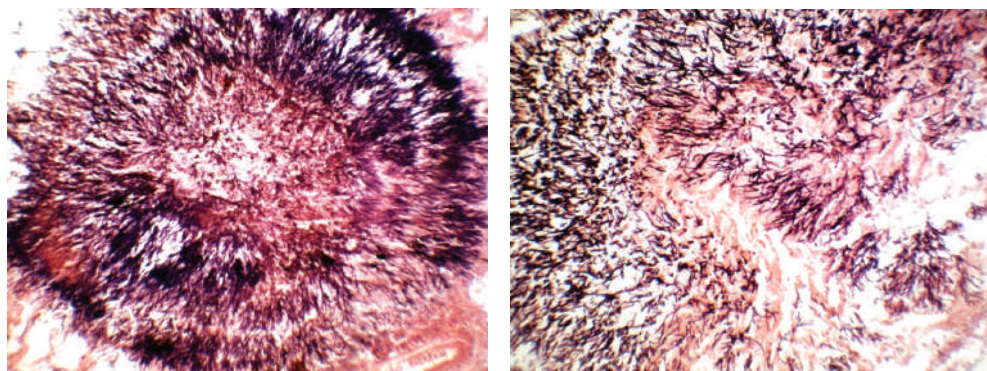


Рис. 3. Пациент К., 71 год. Колония аспергилл среди тканевого детрита и гнойного экссудата. Окр. гематоксилином и эозином. x200

Fig. 3. Patient K., 71 years old: aspergillus colony among tissue detritus and purulent exudate. Staining: hematoxylin and eosin. x200

долей. В просвете трахеи и бронхов крупного и среднего калибра содержится большое количество гноевидной жидкости; их слизистая оболочка тусклая, мутная. На разрезе в ткани легких с обеих сторон определяется множество округлой формы полостей с расплавлением окружающей легочной ткани диаметром от 0,5 до 4 см. В полостях содержался густой гной и белесовато-серого цвета хлопьевидные массы (колонии аспергилл (рис. 2)).

При микроскопическом исследовании: просвет бронхов неравномерно расширен и содержит гнойный экссудат, десквамированный эпителий и гифы аспергилл. Альвеолы неравномерно расширены, заполнены гнойным экссудатом, слущенными альвеолоцитами; местами межальвеолярные перегородки некротизированы и образовались полости, заполненные тканевым детритом, гнойным экссудатом; в экссудате определяются аспергиллы. Тело гриба состоит из сильно переплетающихся между собой тонких нитей – гиф, образующих мицелий (грибницу (рис. 3)). На плевре определяется гнойно-фибринозный экссудат, а мезотелий на значительном протяжении десквамирован.

Клинический случай 3

Пациент К., 49 лет, заболел 19.06.2021, находясь за границей по служебной необходимости; почувствовал недомогание, повышение температуры тела до 38,4 °С. 20.06.2021 забран НФМ, выполнена ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – результат положительный, пациент был госпитализирован с COVID-19 (РНК SARS-CoV-2 «+» от 20.06.2021), внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, ДН1. С 20.06.2021 по 07.07.2021 получал лечение амбробене сироп, азитромицин 5 дней, арбидол, аскорбиновая кислота в/в, бронхо-мунал, витамины группы В, витамин Д, дексаметазон в/в 4,0 в сутки, кардиомагнил, курантил, флуконазол по 150 мг № 3, цефтриаксон+сульбактам 5 дней, Цефипим 1 в/м 2 раза в день 7 дней. Выполнен посев мокроты 24.06.2021 – обнаружены *St. pyogenus*, *St. aureus*.

На фоне проводимого лечения самочувствие пациента без улучшений, стала нарастать одышка. В связи с ухудшением состояния из-за резкого повышения температуры тела с 37,7 до 39 °С, появления одышки при незначительной физической активности к лечению добавлен клексан, оксигенотерапия. 07.07.2021, на 19-е сутки заболевания, пациент прибыл в Республику Беларусь, был госпитализирован в соматический стационар, перепрофилированный для лечения пациентов с COVID-19. При поступлении предъявлял жалобы на одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, кашель с отхождением светло-серой мокроты, повышение температуры тела до 39 °С, потливость, горечь во рту, выраженную слабость. Объективно отмечалось среднетяжелое состояние пациента, снижение сатурации до 90% при вдыхании атмосферного воздуха, тахикардия, аускультативно в легких наличие мелкопузырчатых влажных звучных хрипов с обеих сторон, больше справа в проекции верхней доли. На рентгенограмме ОГК в прямой проекции от 07.07.2021: по всем легочным полям обеих легких (более выражено в периферических отделах, больше слева) определяется неоднородное среднеинтенсивное снижение пневматизации без четких контуров по типу интерстициальной, периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации, легочный рисунок инфильтрирован. Уплотнена горизонтальная междолевая плевра справа. Корни уплотнены, реактивны, тяжисты, инфильтрированы. РДС – свободны. Сег – не расширено. Аорта уплотнена. Заключение: R-признаки

двусторонней полисегментарной пневмонии. Экспресс-тест к SARS-CoV-2 от 07.07.2021, IgM и IgG к SARS-CoV-2 положительные. Общий анализ крови 07.07.2021: WBC (лейкоциты) $11,3 \times 10^9/\text{л}$; RBC (эритроциты) $4,74 \times 10^{12}/\text{л}$; HGB (гемоглобин) 141 г/л; HCT (гематокрит) 0,441 л/л; PLT (тромбоциты) $259 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 48 мм/ч. Пациент госпитализирован в пульмонологическое отделение для лечения. Диагноз при поступлении: В34.2: коронавирусная (SARS-CoV-2 ПЦР «+» от 20.07.2021) инфекция, тяжелая форма. Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, вероятно, с абсцедированием справа в верхней доле, тяжелое течение ДН 2-й ст. Назначено исследование крови на прокальцитонин (для дифференциальной диагностики бактериальной и грибковой инфекции), бронхоскопия, КТ ОГК в целях уточнения характера и объема поражения, ГМ-тест сыворотки крови (ИФА). Лечение: с антибактериальной целью – имицинем в/в капельно, с антикоагулянтной целью – эноксапарин, дезинтоксикационная терапия, АЦЦ, с учетом вероятности абсцедирования от назначения глюкокортикоидов воздержались, кислородотерапия – 7 л/мин (оксигенация крови достигла 97–98%).

Выполнена бронхоскопия 08.07.2021 – патологии со стороны трахеобронхиального дерева (ТБД) не выявлено. КТ ОГК от 08.07.2021 – в паренхиме обоих легких, преимущественно в периферических отделах, имеются множественные зоны консолидации, на фоне которых ветви субсегментарных бронхов прослеживаются фрагментарно. Также в паренхиме обоих легких имеются локальные уплотнения по типу «матового стекла». Трахея и крупные бронхи без видимых сужений. Корни легких не расширены. Увеличено количество внутригрудных л/узлов: бифуркационный л/узел 11 мм. Свободная жидкость в плевральных полостях не определяется. Заключение: КТ-картина воспалительных изменений по интерстициальному типу, которые с высокой степенью вероятности могут быть ассоциированы с вирусной пневмонией. Степень тяжести – КТ-3 (рис. 4).

Микроскопия БАЛ от 08.07.2022: слизь, нейтрофильные лейкоциты, бронхиальный эпителий. Местами с признаками гиперплазии базальных, бокаловидных клеток и дистрофическими изменениями, элементы грибов не визуализировались.

Прокальцитонин 0,08 от 08.07.2021. Учитывая показатель прокальцитонина, антибиотик был отменен с 10.07.2021. В связи с получением положительного результата ГМ-теста сыворотки был выставлен диагноз аспергиллеза легких, в схему лечения включен вориконазол по схеме: 09.07.2021 300 мг 2 раза в день внутривенно, с 10.07.2021 – 200 мг 2 раза в день.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика клинико-лабораторных данных, нормализовалась температура тела, постепенно уменьшались признаки дыхательной недостаточности, хотя пациента длительно беспокоила выраженная слабость, одышка при незначительной физической нагрузке. Оксигенотерапия (7 л/мин) была отменена 22.07.2022.

Контрольная R-графия ОГК (1 проекция) от 22.07.2021: при сравнении с R-картиной за 07.07.2021 отмечается положительная динамика с улучшением пневматизации в обоих легких за счет частичного рассасывания инфильтративных изменений (не более чем на 1/3), местами с уплотнением интерстиция за счет тенденции к образованию поствоспалительных фиброзных изменений. Корни уплотнены и тяжисты. Плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон. Заключение: R-признаки 2-сторонней полисегментарной пневмонии в стадии обратного развития.

29.07.2022 пациент выписан на амбулаторное наблюдение с улучшением. При выписке сатурация крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом 97%, частота дыхания 18 вдохов в минуту, не лихорадит. Рекомендовано продолжить прием вориконазола по 200 мг 2 раза в день под контролем клинико-лабораторных и радиологических данных.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представлены 2 клинических случая COVID-ИЛА, которые были верифицированы посмертно. В обоих случаях факторами, способствующими неблагоприятному исходу заболевания, явились возраст пациентов старше 62 лет, отсутствие вакцинации от SARS-CoV-2, наличие неблагоприятного преморбидного фона – ИБС, АГ, атеросклероз, нарушение сердечного ритма, состояние после хирургического лечения С-г предстательной железы (за 5 месяцев до COVID-19) в 1-м случае и дополнительно СД 2-го типа – во 2-м случае, длительная оксигенотерапия. У обоих пациентов клинически имела место выраженная иммуносупрессия, обусловленная тяжелым течением COVID-19, наличием тяжелой сопутствующей патологии, а также получением ГКС, ингибиторов рецепторов ИЛ-6, массивной антибактериальной терапии.

Клиническими показаниями для обследования на инвазивные грибковые инфекции в 1-м случае было наличие у пациента рефрактерной к лечению дыхательной недостаточности, которая появилась еще до перевода в ОРИТ, появление лихорадки в ОРИТ, несмотря на получение антибиотиков широкого спектра действия, признаков полиорганной недостаточности. В 1-м случае ИЛА был подтвержден обнаружением ГМ в сыворотке крови пациента на 17-е сутки после верификации COVID-19, однако результат теста был получен после смерти пациента. Как видно из результатов патологоанатомического вскрытия, у пациента имело место тяжелое поражение легких смешанной этиологии – двусторонняя крупноочаговая серозно-гнойная вирусно-бактериальная пневмония (*Proteus spp.*), осложненная аспергиллезом легких. Проводимая противогрибковая терапия флуконазолом была неэффективна.

Во 2-м клиническом случае пациентка поступила в соматический стационар в связи с обострением хронической патологии сердечно-сосудистой системы, где, вероятнее всего, и была инфицирована SARS-CoV-2. Особенностью данного случая является ухудшение состояния пациентки после выписки из стационара с клиническим улучшением. В течение 10 дней нахождения в амбулаторных условиях (пациентка категорически отказывалась от повторной госпитализации) состояние пациентки ухудшалось, что привело к летальному исходу на 24-е сутки после ПЦР-верификации COVID-19. Основными заболеваниями, приведшими к смерти пациентки К., стали острый повторный инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка с вовлечением межжелудочковой перегородки, развившийся предположительно за 3 суток до смерти, а также двусторонняя сливная абсцедирующая бактериально-грибковая пневмония (аспергиллез), правосторонний гнойный плеврит (1000 мл) (грам.+кокки – *Staph. aureus*, *Acinetobacter baumannii*).

В настоящее время представлены различные механизмы прямого и опосредованного неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему SARS-CoV-2, системного воспаления, гипоксии, токсического воздействия лекарственных препаратов, формирование эндотелиальной дисфункции и других факторов, возникающих на фоне COVID-19 [15]. В представленных клинических случаях имели место

выраженные нарушения CCC в виде сердечно-сосудистой недостаточности, фибрилляции предсердий, обширного инфаркта миокарда.

К сожалению, в обоих случаях диагностика COVID-ИЛА была произведена посмертно, этиотропную терапию аспергиллеза пациенты не получали.

В 3-м клиническом случае диагноз COVID-ИЛА был установлен на 20-е сутки после подтверждения COVID-19 методом ПЦР. ИЛА был заподозрен в связи с отрицательной клинической и радиологической динамикой заболевания, сохранением лихорадки, нарастанием дыхательной недостаточности, несмотря на получение антибактериальной терапии, наличием выраженных патологических изменений в легких в виде множественных зон консолидации по данным КТ. Указанный случай демонстрирует сложности прижизненной диагностики ИЛА в реальной клинической практике. Так, по данным КТ и бронхоскопии у пациента отсутствовали специфичные для аспергиллеза признаки. Микроскопия и посев БАЛ также были неинформативны в подтверждении диагноза аспергиллеза легких. В данном случае единственным специфичным тестом для диагностики ИЛА оказался ГМ-тест сыворотки крови.

Пациенту была назначена противогрибковая терапия вориконазолом, которую он продолжил на амбулаторном этапе. Важными факторами благоприятного исхода заболевания в данном случае оказались возраст пациента (49 лет), отсутствие неблагоприятной сопутствующей хронической патологии сердечно-сосудистой, дыхательной систем и других факторов риска тяжелого течения заболевания.

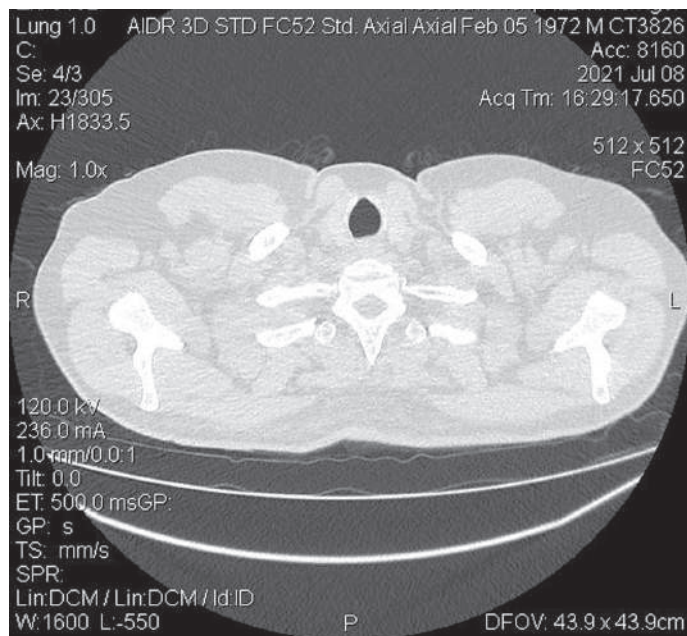


Рис. 4. КТ органов грудной клетки пациента К., 49 лет. Множественные очаги консолидации в легких. КТ-3

Fig. 4. CT scan of thoracic organs of patient K., 49 years old – multiple foci of consolidation in the lungs. CT-3

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19-ассоциированный ИЛА является тяжелым осложнением новой коронавирусной инфекции, часто протекает без специфических клинико-лабораторных проявлений, имеет неблагоприятные исходы, особенно у пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией.

Диагностика заболевания должна базироваться на комплексном анализе клинико-anamnestических, общеклинических и специфических лабораторных, радиологических данных.

Своевременное назначение противогрибковой терапии, в частности препарата 1-й линии вориконазола, позволяет оказать пациентам эффективную помощь, снизить летальность, так как без лечения умирают все пациенты. Флуконазол не эффективен в лечении ИЛА.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A., Chen S.C.A. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:49–62. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1
2. White PL, Dhillon R, Cordey A. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis.* 2020. Published online Aug 29. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1298>
3. *Temporary guidelines prevention diagnostics and treatment of novel coronavirus infection (COVID).* Version 15. 2022. Available at: <https://edu-rosminzdrav.ru.com/profilaktika-dagnostika-i-lechenie-covid-19>. (in Russian)
4. Bayazitova A.A., Bayazitova A.A., Kupriyanova-Ashina F.G., Primary pathogens – causative agents of superficial mycoses. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2015;11(2):241–248. (in Russian)
5. Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Kamyshova D.A. Invasive pulmonary aspergillosis in patient with COVID-19. *Journal of Infectology.* 2021;13(1):38–49. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-38-49>. (in Russian)
6. Gangneux JP, Reizine F, Guegan H. Is the COVID-19 pandemic a good time to include aspergillus molecular detection to categorize aspergillosis in ICU patients? A monocentric experience. *J Fungi (Basel).* 2020;10:105.
7. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2020. Published online July 28. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>
8. Paulussen C, Hallsworth JE, Alvarez – Perez S. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb Biotechnol.* 2017;10(2):296–322. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12367>
9. Klimko N.N., Shadrivova O.V. Invasive aspergillosis in severe respiratory viral infections (influenza and COVID-19). *Journal of Infectology.* 2021;13(4):14–24. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-14-24>. (in Russian)
10. Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Zenkova L.A. Invasive aspergillosis, associated with coronavirus infection caused by COVID-19. *Pulmonology.* 2021;31(5):671–676. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-671-676>. (in Russian)
11. Shklyayev A.E., Starodubtseva O.I., Tolstolutsky A. Invasive pulmonary aspergillosis: a clinical case with a favorable outcome. *Tuberculosis and lung diseases.* 2015;(9):63–66. (in Russian)
12. Denning DW, Chakrabarti A. Pulmonary and sinus fungal diseases in non-immunocompromised patients. *Lancet infect Dis.* 2017;17(11):357–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)03039-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)03039-2).
13. Hemsley C., Kibbler C. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice.* Chapter 43. Fungal infections. 2009; p. 437–452. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/galactomannan>.
14. Veselov A.V. *The modern place of echinocandins in the treatment and prevention of invasive mycoses: a brief review of KMAN.* 2020;22(3):197–209. Available at <https://rumedo.ru/uploads/materials/f2b49edc63bd0195b79de1bb580b0219.pdf>. doi: 10.36488/cmac.2020.3.197–209. (in Russian)
15. Golyshko V.S., Snezhitsky V.A., Matievskaya N.V. Cardiovascular pathology in patients with COVID-19. Part I. *Journal of Grodno State Medical University.* 2020;18(6):643–647. doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-6-643-647. (in Russian)