

Инвазивный аспергиллез, ассоциированный с коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19

Н.В.Овсянников¹, О.А.Билевич¹ ✉, Л.А.Зенкова², О.В.Васильева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 11»: 644105, Россия, Омск, ул. Нахимова, 55

Резюме

Пандемия новой коронавирусной инфекции, объявленная Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 г., ставит перед медицинским сообществом новые задачи, при которых требуются неотложные решения. Инвазивный аспергиллез (ИА), ассоциированный с коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, по данным исследований, часто отягощает течение заболевания и приводит к летальному исходу. Представлено клиническое наблюдение острого развития ИА у пациента с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения на фоне хронической соматической патологии без факторов риска развития ИА. При этом отмечалось быстро прогрессирующее течение заболевания, обусловившее летальный исход. **Заключение.** ИА легких диагностирован при гистологическом исследовании аутопсийного материала.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, осложнения, инвазивный аспергиллез.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка работы отсутствовала.

Для цитирования: Овсянников Н.В., Билевич О.А., Зенкова Л.А., Васильева О.В. Инвазивный аспергиллез, ассоциированный с коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 671–676. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-671-676

Invasive aspergillosis associated with COVID-19

Nikolay V. Ovsyannikov¹ ✉, Olga A. Bilevich¹, Lyudmila A. Zenkova², Olga V. Vasilieva^{1,2}

¹ Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

² Omsk State City Teaching Hospital No.11: ul. Nakhimova 55, Omsk, 644105, Russia

Abstract

The novel coronavirus (COVID-19) pandemic announced by the World Health Organization in March 2020 has brought new tasks to the medical community that require immediate solutions. Recent studies have shown that invasive aspergillosis associated with coronavirus infection caused by COVID-19 often aggravates the course of the disease and leads to death. The article presents a clinical case of acute invasive aspergillosis in a COVID-19 patient with chronic somatic pathology but no risk factors for developing invasive pulmonary aspergillosis. The disease was progressing rapidly and led to a fatal outcome. **Conclusion.** In the case presented, invasive pulmonary aspergillosis was diagnosed with the help of histological examination of autopsy material.

Key words: novel coronavirus disease, COVID-19, complications, invasive aspergillosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The publication had no financial support.

For citation: Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Zenkova L.A., Vasilieva O.V. Invasive aspergillosis associated with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 671–676 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-671-676

Эпидемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), возникшая в декабре 2019 г. в Ухане (Китай), возбудителем которой оказался оболочечный РНК-вирус SARS-CoV-2 рода *Betacoronavirus*, являющийся рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и коронавирусом неизвестного происхождения, стремительно распространилась по всему миру. Это привело к необходимости объявления 11.03.20 Всемирной организацией здравоохранения пандемии [1].

Эта пандемия в новейшей истории не имеет аналогов в связи с высокой контагиозностью коронавируса SARS-CoV-2, отсутствием эффективных противовирусных препаратов и вакцин, а также многочисленными случаями тяжелого течения заболевания (20 %

от числа инфицированных) и высокой летальностью (4,86 %) [2]. С января 2020 г. по февраль 2021 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации разработаны 10 версий временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», что отражает динамику получения научной информации по этой проблеме. На протяжении всего периода пандемии интенсивно изучается клиническая картина заболевания, совершенствуются диагностические возможности, уточняются эпидемиологические особенности его развития и распространения, проводится поиск эффективных способов профилактики и лечения [3].

Представлено клиническое наблюдение острого развития инвазивного аспергиллеза (ИА) у пациента с подтвержденной НКИ тяжелого течения на фоне хронической соматической патологии без факторов риска развития ИА.

Клиническое наблюдение

Пациент Х. 73 лет поступил в отделение для лечения НКИ по неотложной помощи 19.05.20 в 23:46 с жалобами на малопродуктивный кашель, выраженную одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, общую слабость.

Анамнез заболевания: болен с 15.05.20, когда после переохлаждения стала повышаться температура до 38 °С, за медицинской помощью не обращался до 19.05.20, когда в связи с нарастанием одышки и сохраняющейся повышенной температурой вызвал скорую помощь. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) от 19.05.20 выявлены признаки двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии, эмфизема легких. Пациент госпитализирован в отделение для лечения НКИ.

Анамнез. Артериальная гипертензия (АГ), лечение нерегулярное. В 2014 г. диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС). Инфаркт миокарда (без дополнительного уточнения — БДУ), проведено стентирование. Туберкулез, вирусный гепатит, инфекцию вирусом иммунодефицита человека отрицает.

С больными НКИ не контактировал, длительное время за пределы города не выезжал.

Объективно: температура тела — 37,4 °С, состояние при поступлении — тяжелое, сознание ясное, положение активное. Питание достаточное. Кожа бледная, высыпаний нет, влажность обычная. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхательных движений — 21 в минуту, насыщение артериальной крови кислородом — 92 %. При перкуссии над легкими — звук легочный, несколько укороченный под обеими лопатками, одинаковый над симметричными участками грудной клетки. Дыхание жесткое, под обеими лопатками — единичные сухие гудящие хрипы. Пульс — 90 в минуту, удовлетворительных свойств. Артериальное давление — 130 / 60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Отоков нет. Стул и диурез не нарушены.

Диагноз: вероятная НКИ, вызванная COVID-19, тяжелое течение. Внегоспитальная 2-сторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность II степени. ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (БДУ). Стентирование в 2014 г. АГ III стадии, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2А, II функционального класса (ФК).

Назначено лечение: калетра 200 / 50 мг по 2 таблетки 2 раза в день, цефоперазон / сульбактам по 2,0 внутривенно 2 раза в день, левофлоксацин 1,0 внутривенно 1 раз в сутки, позже назначен Меропенем 3,0 мг в сутки, гепарин 5 000 ед. подкожно 3 раза в сутки. Ингаляции увлажненного кислорода в прон-позиции. Затем к лечению добавлен гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день, азитромицин, интерферон 1b, преднизолон 30 мг в сутки.

В табл. 1 представлены результаты исследования РНК коронавируса SARS/2019-nCoV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (мазок из носоглотки), в табл. 2 — общего и биохимического анализов крови пациента.

Таблица 1
РНК коронавирусов SARS/2019-nCoV методом полимеразной цепной реакции (мазок из носоглотки) пациента Х. 73 лет

Table 1
Nasopharyngeal swabs for RNA SARS/2019-nCoV by PCR of the patient X. 73 years of age

№ 27088/9166 от 20.05.20	№ 33746/2425 от 28.05.20	№ 34869/3062 от 30.05.20
Положительно	Отрицательно	Отрицательно

Таблица 2
Показатели лабораторных исследований крови пациента Х. 73 лет

Table 2
Blood counts and biochemistry of the patient X., 73 years of age

Показатель	Референтный интервал	20.05.20	24.05.20	29.05.20	31.05.20	04.06.20	07.06.20
Гемоглобин, г / л	130–170	155	151	129	132	123	107
Эритроциты, × 10 ¹² / л	4–5	5,5	5,49	4,5	4,71	4,3	3,89
Тромбоциты, × 10 ⁹ / л	180–320	243	251	190	142	150	104
Лейкоциты, × 10 ⁹ / л	4–9	6,0	9,9	11,0	12,1	15,6	18,2
СОЭ, мм / ч	2–10	45	10	43	50	33	48
Палочкоядерные, %	16	0	7	2	5	5	18
Сегментоядерные, %	45–70	70	74	81	72	93	78
Лимфоциты, %	19–37	25	14	16	20	1	1
Общий белок, г / л	64–83	70,2	68	53,3	60,8	55,7	49
Мочевина, ммоль / л	1,67–8,3	11,8	12,0	15,4	16,7	7,3	8,7
Креатинин, мкмоль / л	62–124	148,8	156	159	154,3	120,0	152
Глюкоза, ммоль / л	3,9–6,4	5,0	–	8,8	5,9	5,2	5,4
Билирубин общий, мкмоль / л	≤ 17	7,7	12,7	28,0	10,4	6,4	17,0
Аланинаминотрансфераза, ед. / л	3–49	140,0	91	44	35,8	24	42
Аспартатаминотрансфераза, ед. / л	< 45	100,9	82	85	46,4	33	30
С-реактивный белок, мг / л	< 10	30	70	34	15	32	50

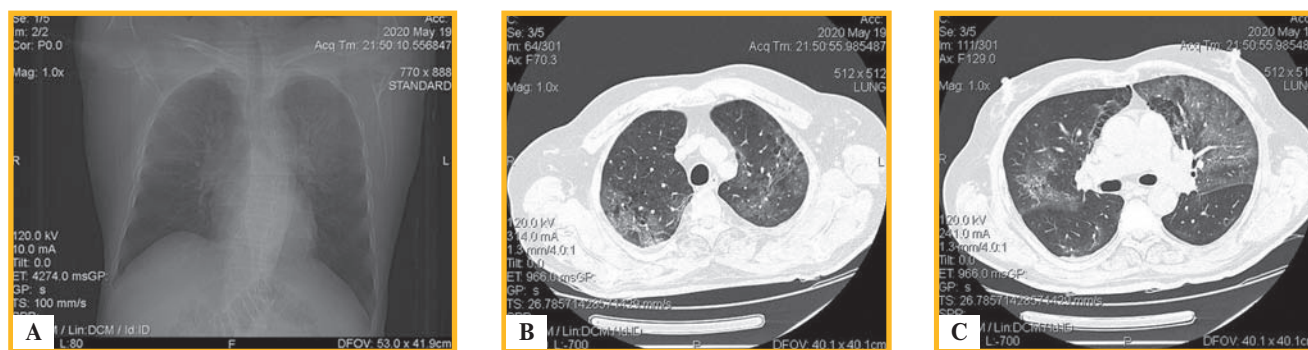


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки больного X. 73 лет от 19.05.20

Figure 1. Chest multispiral CT of patient X, 73 years old, dated May 19, 2020

В общем анализе мочи в динамике отмечалась протеинурия ($\leq 0,2$ г / л), микрогематурия (3–4 эритроцита в поле зрения).

По данным электрокардиографии отмечались признаки очаговых изменений в области межжелудочковой перегородки, изменения вершины и задней стенки левого желудочка – без существенной динамики.

По данным МСКТ ОГК от 19.05.20 – признаки 2-сторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии. Эмфизема легких. Легочная гипертензия (рис. 1).

По данным МСКТ ОГК от 23.05.20 – признаки 2-сторонней вирусной пневмонии тяжелой степени, высокая вероятность COVID-19.

По результатам рентгенографии ОГК от 26.05.20 (рис. 2) во всех отделах правого легкого и преимущественно в верхнем отделе левого легкого определяются участки снижения пневматизации легочной ткани, склонные к слиянию. Купол диафрагмы прослеживается. Легочный рисунок проследить не представляется возможным. Средостение не смещено, конфигурация его не нарушена.

По данным рентгенографии ОГК от 05.06.20 (рис. 3) отмечается выраженная отрицательная динамика – в обоих легких увеличилась распространенность участков инфильтрации легочной ткани с преобладанием высокоинтенсивных участков снижения пневматизации / консолидации легочной ткани. Легочный рисунок деформирован за счет пневмофиброза. Средостение не смещено, конфигурация его не нарушена. Заключение: признаки двусторонней пневмонии.

25.05.20 консультирован с применением телемедицинских технологий в региональном консультативном центре анестезиологии-реаниматологии для взрослых по вопросам диагностики и лечения

НКИ. Диагноз и лечение согласованы. Рекомендации выполнены в полном объеме.

В процессе лечения отмечалась некоторая положительная динамика в период 19.05.20 по 27.05.20, однако с 29.05.20 состояние пациента вновь стало прогрессивно ухудшаться и, несмотря на проводимую интенсивную терапию, 08.06.20 в 03:30 зафиксирована биологическая смерть.

По данным проведенной 08.06.20 аутопсии выявлены следующие патологические изменения: органы кровообращения – в нижней трети задней стенки левого желудочка и верхушки сердца трансмурально расположен плотный белесоватый рубец, стенки коронарных артерий плотные, утолщены, просвет их эксцентрично сужен на $1/2$, атероматозными бляшками с кальцинозом, на 0,5 см от устья огибающей ветви левой коронарной артерии в просвете сосуда расположен стент, просвет его свободный. Органы дыхания – просвет гортани и трахеи пуст, свободно проходим, слизистая оболочка тусклая, полнокровная, бронхи сближены, деформированы, просвет неравномерный, слизистая оболочка отечная, полнокровная, тусклая, в просвете бронхов на всем протяжении – слизисто-гнойная мокрота, оба легких сниженной воздушности, пневмонические очаги серо-красные сливные, без четких контуров, до 1,5–2,5 см, вокруг бронхов равномерно во всех отделах легких расположены очаги деструкции диаметром до 0,5 см грязно-серого цвета, придающие легким губчатый вид.

Гистологическое исследование. Миокард – перичеллюлярно и периваскулярно расположена волокнистая соединительная ткань. Кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы. Постинфарктный рубец представлен грубоволокнистой соединительной тканью; эндокард, прилежащий к постинфарктному рубцу, значительно

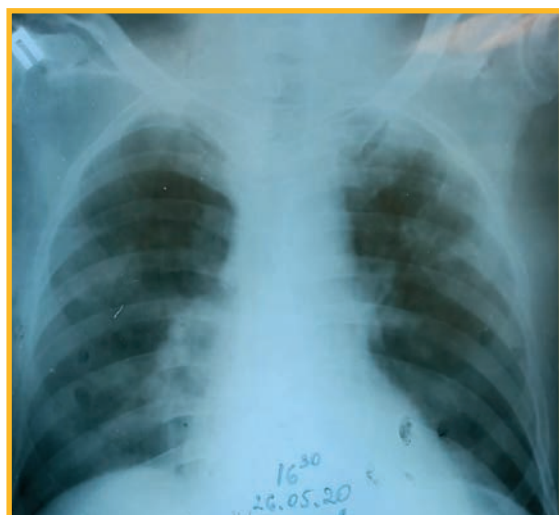


Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки больного X. 73 лет от 26.05.20

Figure 2. Chest radiography of patient X, 73 years old, dated May 26, 2020

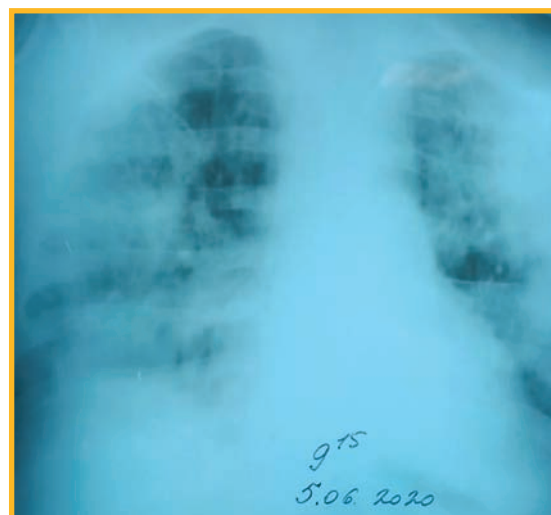


Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки больного X. 73 лет от 05.06.20

Figure 3. Chest radiography of patient X, 73 years old, dated June 05, 2020

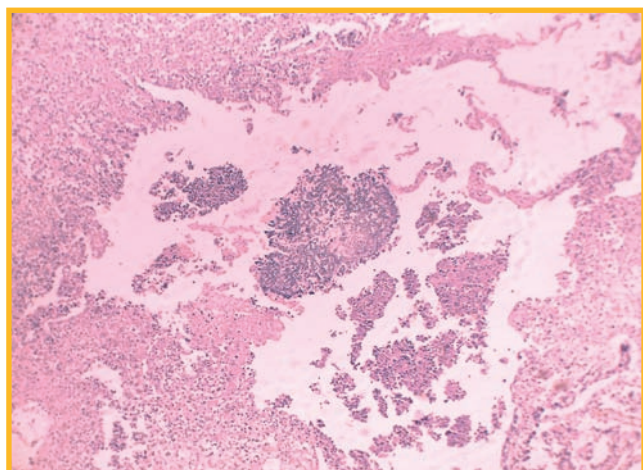


Рис. 4. Ткань легкого. Септированные гифы аспергилл среди гнойного экссудата. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Figure 4. Lung tissue. Septate hyphae of aspergillus in the purulent exudate. Hematoxylin and eosin staining (magnification $\times 100$)

утолщен за счет склероза. Легкие — во всех отделах отмечается воспалительная реакция с гранулематозным и пиогенным компонентом, представленная разрастанием гранулематозной ткани с эпителиоидными, лимфоидными и гигантскими многоядерными клетками, некрозами, очагами гнойного расплавления. Аспергиллы формируют округлые образования из равномерно септированных гиф, мицелий имеет сферический вид с выраженным радиарным направлением. Гифы грибов расположены в грануляциях, в просвете эктазированных бронхиол и абсцессов (рис. 4, 5). Несептированные гифы среди гнойно-некротического детрита имеют псевдокапсулу из фибрина. В некоторых полях зрения расположены крупные образования, напоминающие стеригмы, окруженные конидиями. Стенки бронхов на протяжении от главных бронхов до терминальных бронхиол разрушены, в крупных бронхах видны сохранившиеся фрагменты стенки с наличием хряща, стенка замещена грануляциями, в мелких бронхах сохранена адвентиция. В просвете бронхиального дерева расположен некротический детрит и гнойный экссудат. Во всех полях зрения стенки альвеол утолщены за счет склероза, в просвете расположен организованный воспалительный экссудат, соединительная или грануляционная ткань, пролиферирующие гиперплазированные альвеолоциты. Фиброз междольковой соединительной ткани.

Обсуждение

Представлено клиническое наблюдение ИА, ассоциированного с COVID-19 тяжелого течения. До заболевания COVID-19 у пациента не отмечено факторов риска развития клинической картины ИА. По данным МСКТ ОГК от 19.05.20 и 23.05.20, признаков, характерных для ИА (мелкие очаги, связанные с сосудами и расположенные субплеврально, симптом «ореола», участки уплотнения легочной паренхимы треугольной формы с широким основанием, прилежащими к плевре), не выявлено. Признаки «матового стекла» не являются специфичным симптомом ИА и могут определяться при НКИ. Поздними признаками ИА, полученными при помощи компьютерной томографии высокого разрешения, являются очаги деструкции, симптомы «погремушки» и «полумесяца» [4].

Аспергиллез — заболевание, которое вызывает микроскопическими грибами (микромикетами) и относится к оппортунистическим микозам. У иммунокомпетентных людей не развивается. К факторам риска развития ИА относятся:

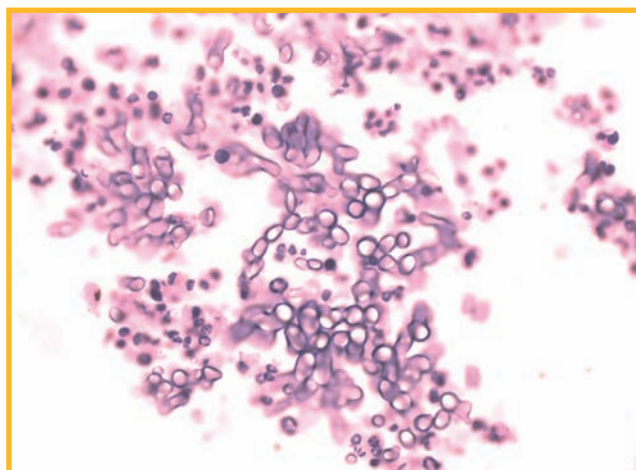


Рис 5. Ткань легкого. Септированные гифы аспергилл. Окраска гематоксилином и эозином; иммерсия, $\times 1\,000$

Figure 5. Lung tissue. Septate hyphae of aspergillus. Hematoxylin and eosin staining (immersion, magnification $\times 1,000$)

- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $< 0,5 \times 10^9 / л$ в течение > 10 дней в период диагностики или в предыдущие 60 дней);
- длительное (> 3 нед.) лечение системными глюкокортикостероидными гормонами в дозе $> 0,3$ мг / кг преднизолона в предшествующие 60 дней;
- использование препаратов цитостатического действия;
- реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга;
- синдром приобретенного иммунодефицита;
- первичный иммунодефицит [4].

В последние годы отмечается увеличение частоты развития ИА у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии в отсутствие типичных факторов риска. Это, вероятно, обусловлено нарушением у подобных пациентов мукоцилиарного клиренса, микроциркуляции в легких, а также развитием вторичного иммунодефицита из-за основного заболевания и проводимой терапии.

Методами диагностики ИА являются:

- МСКТ легких;
- определение антигена галактоманна в сыворотке крови, лаважной жидкости бронхов;
- культуральное исследование мокроты, лаважной жидкости и биопсийного материала.

НКИ вызывает гиперактивацию врожденного иммунного ответа без сопутствующего перехода к адаптивному иммунному ответу. При тяжелом течении заболевания, в отличие от ожидаемого лимфоцитоза, это проявляется преобладанием нейтрофильного лейкоцитоза, что обусловлено способностью вируса увеличивать экспрессию мембранного рецептора НК-клеток 2-го типа (NKG2A) и сопровождается функциональным истощением $CD8^+$ -лимфоцитов и естественных киллеров, подавлением врожденного и адаптивного иммунитета [5].

Кроме того, имеет значение диморфизм симптомов, обусловленный изменением функциональной активности иммунитета, связанный со старением

организма, что проявляется Т-клеточной лимфопенией, снижением активности нейтрофилов, макрофагов и смещением цитокинового баланса в сторону провоспалительного ответа [6].

В описываемом клиническом наблюдении отмечались лейкоцитоз, лимфопения, что, вероятно, было обусловлено тяжелой вирусной инфекцией. Лечение иммунобиологическими препаратами не проводилось, в период госпитализации назначался преднизолон *per os* 30 мг в сутки.

Известно, что при ИА может осложняться течение тяжелых вирусных инфекций. В этом случае ИА отличается от классического тем, что у пациентов исходно отсутствовали иммунодефицит и нейтропения, но вирусное заболевание протекало с альвеолярным повреждением, расстройством мукоцилиарного клиренса, микроциркуляторными нарушениями, системной иммуносупрессией [7].

До пандемии COVID-19 подобные случаи в реальной клинической практике были редки, поэтому врачи инфекционных отделений для лечения НКИ с этой патологией незнакомы. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» 7-й версии от 06.03.20, которые действовали в период лечения пациента в приведенном клиническом наблюдении, не содержат информации о возможном развитии ИА у таких пациентов; указание на наличие возможных неконкретизированных грибковых осложнений появилось в редакции указанных рекомендаций 10-й версии от 08.02.21.

По данным МСКТ легких, выполненных на начальных стадиях заболевания, характерных признаков не обнаруживается; определение антигена галактоманна в сыворотке крови и лаважной жидкости бронхов в большинстве инфекционных отделений не проводится, поскольку не входит в стандарт обследования пациентов с COVID-19. При проведении культурального исследования требуются значительное время и посев на специальные среды, что в случае скоротечного течения заболевания не позволяет провести верификацию ИА. Кроме того, речь идет об обследовании крайне тяжелых инфекционных больных, у которых проводится искусственная вентиляция легких в отделениях реанимации, что ограничивает применение инвазивных методов исследования из-за опасности инфицирования персонала.

Во 2-м полугодии 2020 г. в литературе появилась информация об ИА, ассоциированном с COVID-19. Так, по данным обзора клинических случаев тяжелого течения COVID-19, частота сочетания COVID-19 с ИА у пациентов без традиционных факторов риска развития ИА составляет 19,6–33,3 %, а летальность — 64,7 % [8]. По данным других работ, ИА является потенциальным осложнением COVID-19 (частота — 8–33 %) [9]. В российских публикациях такой информации не представлено.

По данным приведенного клинического наблюдения показано, что пациент, заболевший COVID-19 15.05.20, госпитализирован 19.05.20. РНК корона-

вируса SARS/2019-nCoV подтверждена 20.05.20 методом ПЦР. Заболевание тяжело протекало на фоне хронической соматической патологии (ИБС; атеросклеротический и постинфарктный (БДУ) кардиосклероз; стентирование в 2014 г.; ХСН 2А, II ФК; АГ III степени; хроническая обструктивная болезнь легких III стадии по классификации Глобальной инициативы по изучению хронической обструктивной болезни легких (стадия IIID согласно классификации *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Обострение. Эмфизема легких. Легочная гипертензия). Благодаря проводимой в стационаре терапии в период 19–27.05.20 состояние пациента стабилизировалось, однако в дальнейшем прогрессивно ухудшилось, несмотря на интенсивную терапию, что было обусловлено развитием у пациента в течение короткого периода тяжелого осложнения основного заболевания — COVID-19-ассоциированного ИА легких.

Заключение

Новые научные знания, полученные при изучении НКИ, свидетельствуют о том, что патогенез этого заболевания выступает как значимый фактор риска развития ИА у пациентов с тяжелым течением COVID-19. COVID-19-ассоциированный ИА легких следует рассматривать не как самостоятельное заболевание, а как осложнение COVID-19, которое может развиваться на определенном этапе.

В 2020 г. опубликован консенсус Европейской конфедерации медицинской микологии (*European Confederation of Medical Mycology — ECMM*) и Международного общества микологии человека и животных (*International Society for Human and Animal Mycology — ISHAM*) для исследований и клинических рекомендаций по определению и лечению COVID-19-ассоциированного ИА легких [10]. Представляется необходимым включение в новую версию временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» информации о диагностике, формулировке заключительного диагноза и лечении ИА у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, вызванного НКИ.

Литература

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565–574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> [Accessed: March 03, 2021].
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf [Дата обращения: 13.03.21].
4. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
5. Yaqinuddin A., Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Mon-

- alizumab, Cholroquine, and antiviral agents. *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109777. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109777.
6. Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммуные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708.
7. Marr K.A., Platt A., Tornheim J.A. et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (1): 18–25. DOI: 10.3201/eid2701.202896.
8. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54 (1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004.
9. Borman A.M., Palmer M.D., Fraser M. et al. COVID-19-associated invasive aspergillosis: data from the UK national mycology reference laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 59 (1): e02136–20. DOI: 10.1128/JCM.02136-20.
10. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A. et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21 (6): e149–162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
3. Ministry of Health of the Russian Federation [The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19): Temporary guidelines]. Version 10 (08.02.2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/588/original/Временные_МП_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf [Accessed: March 13, 2021] (in Russian).
4. Chuchalin A.G., ed. [Pulmonology: national guide. Short edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian).
5. Yaqinuddin A., Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109777. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109777.
6. Kostonov M.P., Markelova E.V., Svitich O.A., Polishchuk V.B. [Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708 (in Russian).
7. Marr K.A., Platt A., Tornheim J.A. et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (1): 18–25. DOI: 10.3201/eid2701.202896.
8. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54 (1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004.
9. Borman A.M., Palmer M.D., Fraser M. et al. COVID-19-associated invasive aspergillosis: data from the UK national mycology reference laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 59 (1): e02136–20. DOI: 10.1128/JCM.02136-20.
10. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A. et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21 (6): e149–162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.

Поступила: 23.03.21
Принята в печать: 15.06.21

References

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565–574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> [Accessed: March 03, 2021].

Received: May 23, 2021

Accepted for publication: June 15, 2021

Информация об авторах / Author Information

Овсянников Николай Викторович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajovs@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)
Nikolay V. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Head of Department of Internal Diseases Propedeutics, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajovs@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)

Билевич Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)
Olga A. Bilevich, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Зенкова Людмила Алексеевна — заведующая отделением для лечения COVID-19 Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 11»; тел.: (3812) 28-42-88; e-mail: leon-biki@mail.ru

Lyudmila A. Zenkova, Head of Department for the treatment of COVID-19, Omsk State City Teaching Hospital No.11; tel.: (3812) 28-42-88; e-mail: leon-biki@mail.ru

Васильева Ольга Валентиновна — к. м. н., ассистент кафедры анатомии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая патологоанатомическим отделением стационара Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 11»; тел.: (3812) 61-82-29; e-mail: ovomsk55@mail.ru

Olga V. Vasilyeva, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Human Anatomy, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of Pathological Department of Omsk State City Teaching Hospital No.11; tel.: (3812) 61-82-29; e-mail: ovomsk55@mail.ru

Участие авторов

Овсянников Н.В., Билевич О.А. — обработка материала, написание статьи, редактирование
Зенкова Л.А., Васильева О.В. — сбор и обработка материала
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A. — processing the material, writing the article, editing
Zenkova L.A., Vasilyeva O.V. — collection and processing of the material
All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.