

Инвазивный аспергиллез легких после новой коронавирусной инфекции COVID-19

Е.В.Резник¹⁻³ ✉, М.Д.Яровой¹, Ш.М.Умаханова¹, С.Н.Маршала^{1,2}, А.П.Смирнов^{1,4}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Акционерное общество «Группа Компаний МЕДСИ», 123242, Россия, Москва, ул. Красная Пресня, 16

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М.Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы»: 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, 42

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы»: 119633, Россия, Москва, Солнцевский проспект, 11А

Резюме

Инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) — заболевание, поражающее преимущественно иммунокомпрометированных пациентов. Наиболее клинически значимым возбудителем является *Aspergillus fumigatus* (около 90 %). К группе риска относятся больные первичными и вторичными иммунодефицитами, в т. ч. лица, получающие иммуносупрессивную терапию, онкологические пациенты. Однако в последнее время появились данные о поражении этим возбудителем лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ) COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*). **Целью** работы явилась демонстрация возможности развития ИАЛ после перенесенной НКИ у пациента, не принадлежавшего к общепринятым группам риска и не получающего иммуносупрессивную терапию. **Заключение.** У пациентов, перенесших НКИ, существует риск развития ИАЛ, поэтому важно исключать это заболевание при наличии у пациентов этой группы затяжных пневмоний, не отвечающих на стандартную терапию.

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

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с требованиями *Good Clinical Practice (GCP)*.

© Резник Е.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Резник Е.В., Яровой М.Д., Умаханова Ш.М., Маршала С.Н., Смирнов А.П. Инвазивный аспергиллез легких после новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 569–575. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-569-575

Invasive pulmonary aspergillosis after COVID-19

Е.В.Rezник¹⁻³ ✉, М.Д.Iarovoi¹, Sh.M.Umakhanova¹, S.N.Marshala^{1,2}, A.P.Smirnov^{1,4}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Joint Stock Company “MEDSI Group of Companies”, ul. Krasnaya Presnya 16, Moscow, 123242, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.31 named after Academician G.M.Savelyeva, Moscow Health Department”: ul. Lobachevskogo 42, Moscow, 119415, Russia

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinic No.212, Moscow Health Department”: Solntsevskiy prospekt 11A, Moscow, 119633, Russia

Abstract

Invasive aspergillosis is a disease that occurs mostly in people with a compromised immune system. The most important pathogen is *Aspergillus fumigatus* (it accounts for about 90% of the patients). The risk group includes patients who have primary and secondary immunodeficiencies, people receiving immunosuppressive therapy, cancer patients, etc. However, the incidence of this disease among COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) patients have been reported recently. **The aim** of our work is to present a patient with invasive aspergillosis after COVID-19 who was not in a standard risk group and did not receive immunosuppressive therapy. **Conclusion.** Patients who had COVID-19 are under a risk of developing invasive pulmonary aspergillosis. Therefore, it is important to exclude this disease in a patient with prolonged pneumonia that does not respond to standard therapy.

Key words: aspergillosis, invasive pulmonary aspergillosis, COVID-19, new coronavirus disease.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with GCP (Good Clinical Practice) requirements.

© Reznik E.V. et al., 2024

For citation: Reznik E.V., Iarovoi M.D., Umakhanova Sh.M., Marshala S.N., Smirnov A.P. Invasive pulmonary aspergillosis after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 569–575 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-569-575

Около 1,6 млн человек ежегодно погибают от заболеваний грибковой этиологии. *Aspergillus spp.* на сегодняшний день остаются самыми распространенными возбудителями грибковых инфекций у человека. *Aspergillus* – род сапрофитных микроорганизмов, обитающих практически везде: в воздухе помещений, окружающей среде, в т. ч. почве и растениях [1]. Наиболее клинически значимыми видами являются *Aspergillus fumigatus* (около 90 % случаев аспергиллеза), а также *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus* и *A. versicolor* [2].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2022) грибковые инфекции признаны проблемой глобального здравоохранения, при этом *A. fumigatus* включен в группу с наивысшим критическим приоритетом [3].

Аспергиллез – заболевание, поражающее преимущественно иммунокомпрометированных пациентов. К ним относятся больные первичными и вторичными иммунодефицитами, в т. ч. лица, получающие иммуносупрессивную терапию, онкологические больные и др. Самым распространенным путем заражения является воздушно-капельный, поэтому чаще всего возникает инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) [1].

По данным ретроспективного многоцентрового исследования выявлена зависимость между имеющейся у пациентов с COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) инфекцией и развитием ИАЛ. Данное заболевание развилось у 76 из 509 пациентов. Повышенный риск заражения аспергиллами связан с нарушением целостности эпителия дыхательных путей, возникшим из-за воздействия SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2*), что усиливает инвазию микроскопических грибов [4].

Целью работы явилась демонстрация возможности развития ИАЛ после перенесенной НКИ у пациента, не принадлежащего к общепринятым группам риска и не получавшего иммуносупрессивную терапию.

Клиническое наблюдение

Пациентка 30 лет обратилась с жалобами на боли в правой половине грудной клетки, возникающие на высоте вдоха, при активных движениях, повышение температуры до 37,0 °С, малопродуктивный кашель с отделением желто-оранжевой мокроты.

Анамнез заболевания. За 2 нед. до обращения перенесла острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) в виде ринофарингита, после чего появились указанные жалобы. Самостоятельно не лечилась. В анамнезе – железодефицитная анемия со снижением уровня гемоглобина до 100–115 г/л, периодически принимает препараты железа курсами. Жилищные и санитарно-гигиенические условия нормальные.

Данные физикального обследования при обращении. Состояние удовлетворительное. Катаральных явлений, высыпаний на кожном покрове нет. При перкуссии грудной клетки выслушивается ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание жесткое, побочных дыхательных шумов нет, частота дыхания – 18 в минуту. Сатурация кислородом – 98 %. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 114 / 84 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 77 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не увеличена, край гладкий, мягкоэластичной консистенции, безболезненный. Перитонеальные, пузырные симптомы – отрицательные. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Лабораторно-инструментальные обследования. Электрокардиография: ритм синусовый, регулярный, частота сердечных сокращений – 83 в минуту, нормальное направление электрической оси сердца.

При рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлена очаговая правосторонняя пневмония в SIV (рис. 1).

Антитела к вирусу иммунодефицита человека 1-го и 2-го типа, суммарные антитела к вирусу гепатита С (*anti-HCV*), реакция микропреципитации на выявление антител к возбудителю сифилиса отрицательные. Маркеры вирусного гепатита В не выявлены. Результат комплексного исследования содержания иммуноглобулинов (Ig) А, -М, -G

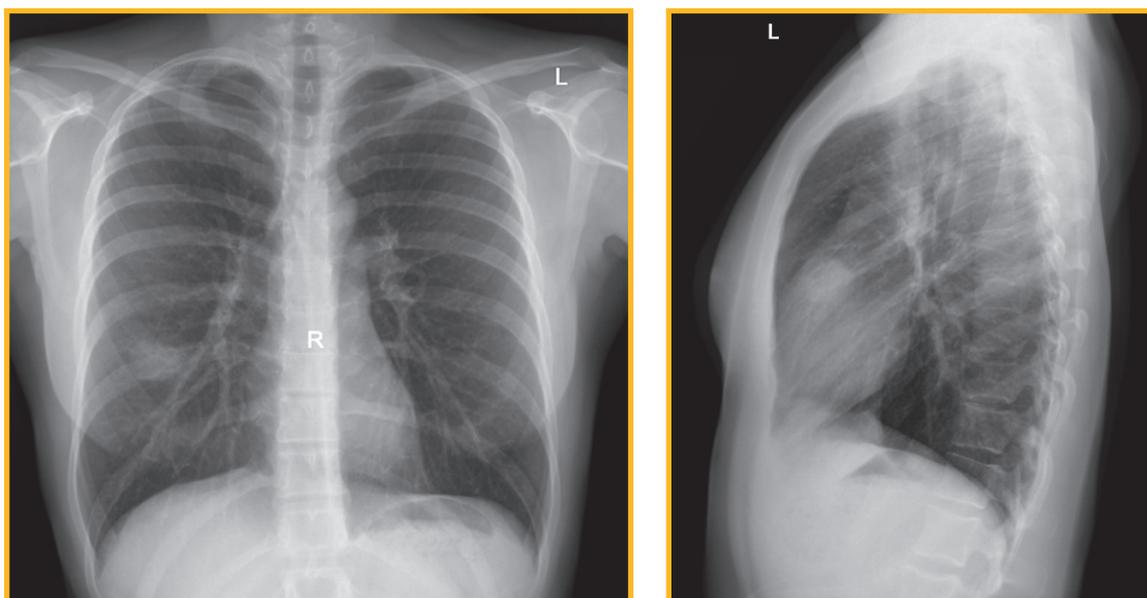


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки при первичном обращении

Figure 1. Chest X-ray at the initial visit

в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии составил пределы референсных значений.

Уровень антител к SARS-CoV-2 к IgG > 20 норм (BAU / мл). От COVID-19 не вакцинирована.

Результат полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 – отрицательный.

По результатам анализа крови обращало на себя внимание повышение С-реактивного белка = 7 мг / л (норма – 0–5 мг / л), лейкоцитов – 10×10^9 / л (норма – $4-9 \times 10^9$ / л), абсолютного количества нейтрофилов – $6,67 \times 10^9$ / л (норма – $1,56-6,13 \times 10^9$ / л), снижение уровня гемоглобина до 118 г / л (норма – 120–140 г / л).

Абсолютное количество эозинофилов – $0,23 \times 10^9$ / л (норма – $0,02-0,3 \times 10^9$ / л), относительное количество эозинофилов – 2,3 % (норма – 0,5–5 %), относительное количество нейтрофилов – 66,2 (47–72) %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 5 мм / ч (норма – до 15 мм / ч).

Предварительно диагностирована внебольничная правосторонняя очаговая пневмония, оценка по шкале CURB-65 – 0 баллов.

С учетом предполагаемого атипичного возбудителя амбулаторно назначен кларитромицин по 500 мг 2 раза в день в течение 4 дней.

При повторном визите через 7 дней значимой динамики клинической симптоматики не отмечено, сохранились жа-

лобы на кашель с небольшим количеством мокроты желто-оранжевого цвета, боли в правой половине грудной клетки, субфебрильную температуру тела (до $37,5^\circ\text{C}$), периодически беспокоящую инспираторную одышку.

По данным компьютерной томографии (КТ) ОГК выявлена картина полисегментарной двусторонней пневмонии: в SIV–V сегментах средней доли правого легкого – зона консолидации легочной паренхимы, участки инфильтративных перибронхиальных изменений обоих легких, единичный участок уплотнения в SII сегменте верхней доли правого легкого, множественные фокусы инфильтрации в нижних долях легких размером ≤ 10 мм, более выраженные слева (рис. 2).

С учетом КТ-картины назначен левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, на фоне лечения кашель и боли в грудной клетке уменьшились.

По результатам анализа крови в динамике выявлено снижение С-реактивного белка до 3,6 мг / л (норма – 0–5 мг / л), лейкоцитов – до $7,8 \times 10^9$ / л, СОЭ – до 4 мм / ч.

Через 3 мес. пациентка обратилась в клинику «МЕДСИ» в связи с вновь появившимся кашлем и болью в грудной клетке. По данным повторной КТ ОГК отмечена отрицательная динамика в виде увеличения ранее выявленной зоны консолидации легочной паренхимы в SIV–V сегментах средней доли правого легкого с распространением на сег-

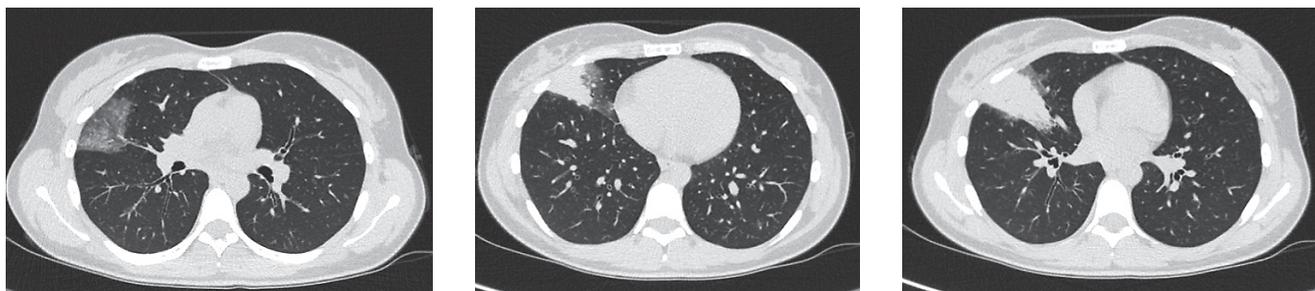


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки через 2 нед. после первичного обращения

Figure 2. Computer tomogram of the chest 2 weeks after the initial visit

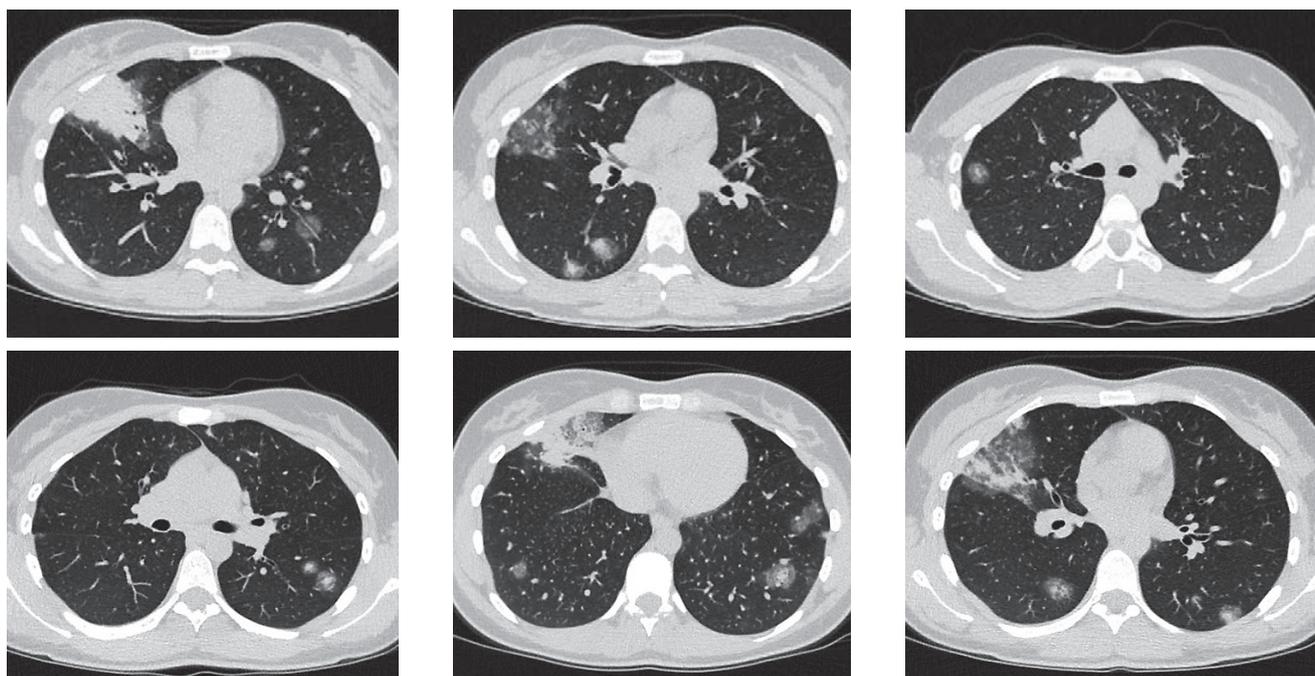


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки через 3 мес. после первичного обращения

Figure 3. Computer tomogram of the chest 3 months after the initial visit

мент нижней доли. Ранее выявленные множественные фокусы инфильтрации в обоих легких увеличились в размерах до 20 мм (ранее – до 10 мм) – появилось множество новых аналогичных фокусов инфильтрации округлой формы с достаточно четким контуром, наиболее интенсивные – в центральных отделах, очаги по типу «магового стекла» по периферии с преимущественным периваскулярным расположением (рис. 3).

С учетом сохранявшейся отрицательной динамики, несмотря на антибактериальную терапию и данные КТ-исследований, сделано предположение о грибковом генезе пневмонии.

Анализ на галактоманнан (антиген к *Aspergillus spp.*) в сыворотке крови положительный – 3,6 I (норма – < 0,5 I; I – индекс оптической плотности галактоманнана). Диагностирован аспергиллез легких. Назначен курс вориконазола по 400 мг внутривенно капельно 2 раза в день в течение 14 дней, затем вориконазол 200 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней.

Через 7 дней терапии вориконазолом получен значимый ответ – регресс кашля и боли в грудной клетке плеврального характера, улучшение общего состояния.

Через 14 дней при повторной КТ ОГК отмечена положительная динамика по сравнению с предыдущими исследованиями: регресс инфильтративных изменений легких с сохранением поствоспалительных ретикулярных участков и развитием субсегментарного ателектаза средней доли правого легкого (рис. 4).

Через 1 мес. сохранялся малопродуктивный кашель, особенно в ночное время с постепенным исчезновением симптоматики.

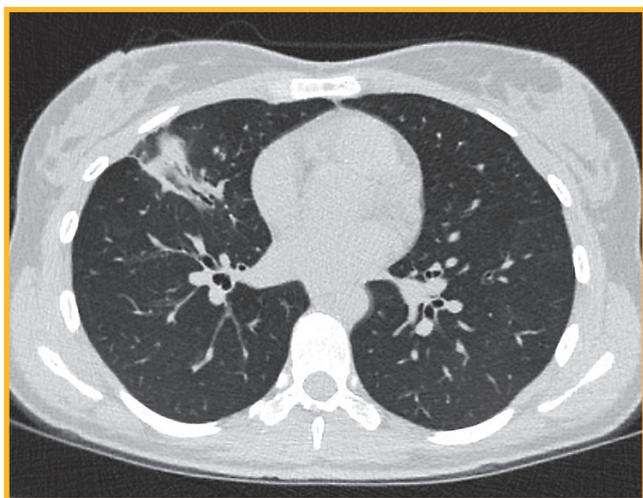


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки через 14 дней после начала терапии вориконазолом

Figure 4. Computer tomogram scan of the chest 14 days after starting voriconazole therapy

Обсуждение

ИАЛ на сегодняшний день является довольно значимой медицинской проблемой, о чем говорит включение Центром по контролю и профилактике заболеваний США его возбудителя (азол-резистентного *Aspergillus fumigatus*) в список приоритетных угроз. Данный микроорганизм отнесен ВОЗ к «критической группе» наиболее значимых грибковых патогенов, важных для исследования и дальнейшего изуче-

ния [5]. Характерной чертой ИАЛ является развитие заболевания у иммунокомпрометированных пациентов. По данным обзора литературных источников *M.P.Ledoux* и *R.Herbrecht* ($n \approx 10$ млн) указано, что ИАЛ развивается примерно у 3 % пациентов с нейтропенией, принимающих противоопухолевые препараты, страдающих заболеваниями печени, а также у лиц с вирусными поражениями легких [1].

Также по результатам крупных исследований показано, что 85 % случаев диагностированного ИАЛ приходится на пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или органов [1]. Еще одной группой пациентов, подверженных ИАЛ, являются больные с осложненным течением гриппа – ассоциированным с гриппом аспергиллезом легких (IAPA – *Influenza-associated pulmonary aspergillosis*) [6].

Таким образом, с учетом представленных в клиническом наблюдении клинико-лабораторно-инструментальных данных у пациентки можно предположить развитие ассоциированного с COVID-19 аспергиллеза легких.

Влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) на состояние иммунитета изучено недостаточно. *E.A.Ghizlane et al.* в одноцентровом ретроспективном исследовании ($n = 589$) выявлено развитие лимфоцитопении у 60,6 % пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме [7].

По данным ретроспективного исследования *K.Liu et al.* ($n = 137$) у пациентов с COVID-19 из провинции Хубэй (Китай, 2019) в 72,2 % случаев выявлено развитие лимфоцитопении на ранних стадиях развития НКИ [8]. Развитие лимфоцитопении связано с сопровождающим COVID-19 «цитокиновым штормом» [9]. Это явление вызывает гиперпродукцию таких цитокинов, как интерферон (IFN)- α , интерлейкин (IL)-1Ra, IFN- γ , IL-12, -4, -5, -17A, -22 [10]. Однако у представленной пациентки указанные маркеры не определялись, клинических данных о наличии «цитокинового шторма» не отмечено, поэтому данная причина развития ИАЛ в представленном случае маловероятна. Нарушению приобретенного иммунного ответа способствует уменьшение количества дендритных клеток, необходимых для процессов созревания В- и Т-лимфоцитов [11]. Кроме того, к факторам, способствующим инфицированию аспергилами, можно отнести непосредственное нарушение целостности эпителия и паренхимы легких, возникающее при инфекции COVID-19 [12].

E.Weiss et al. указывается на значительную роль в иммунной защите от *A. fumigatus* NK-клеток [13], которые осуществляют клеточную цитотоксичность по отношению к *A. fumigatus* [14, 15]. *C.O.Morton et al.* показано, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 приводит к истощению NK-клеток у заболевших, что делает их более уязвимыми к вторичным, в частности грибковым, инфекциям [16].

В данном клиническом наблюдении первоначальное назначение кларитромицина в качестве эмпирической терапии внебольничной пневмонии неполно-

стью соответствовало Стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ). Согласно программе СКАТ, в случае нетяжелой внебольничной пневмонии при отсутствии риска наличия устойчивых *Streptococcus pneumoniae* рекомендовано применение полусинтетических пенициллинов (ампициллин, амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульфактам, антистрептококковые цефалоспорины III поколения). Назначение кларитромицина возможно лишь в комбинации с амоксициллином / клавуланатом в случае тяжелой внебольничной пневмонии [17].

Дебют аспергиллеза у представленной пациентки, по-видимому, напоминал клиническую картину ОРВИ. Снижение иммунитета, способствовавшее развитию заболевания, могло быть обусловлено бессимптомно перенесенной НКИ COVID-19. Изначально рентгенологически и клинически пневмония не была похожа на вирусную, поэтому рассматривалось первичное грибковое поражение легких, что в дальнейшем было подтверждено серологической реакцией на галактоманнан.

Длительный период установления правильного диагноза можно объяснить стертой клинической симптоматикой и отсутствием настороженности врачей в отношении аспергиллеза. Типичной клинической картины перенесенной ранее инфекции COVID-19 не отмечено, на это указывал лишь высокий уровень Ig к SARS-CoV-2. Однако наиболее вероятной причиной развития ИАЛ в представленном клиническом наблюдении является перенесенная НКИ.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении за пациенткой с ИАЛ общепризнанных причин, которые привели к его развитию, не установлено, однако выявлены анамнестические и лабораторные подтверждения перенесенного COVID-19. Это дает основание включать больных, перенесших COVID-19, в группу риска по развитию ИАЛ и учитывать возможность наличия данного заболевания в спектре дифференциальной диагностики пневмоний после перенесенной COVID-19.

Литература

- Ledoux M.P., Herbrecht R. Invasive pulmonary Aspergillosis. *J. Fungi (Basel)*. 2023; 9 (2): 131. DOI: 10.3390/jof9020131.
- Zakaria A., Osman M., Dabboussi F. et al. Recent trends in the epidemiology, diagnosis, treatment, and mechanisms of resistance in clinical Aspergillus species: a general review with a special focus on the Middle Eastern and North African region. *J. Infect. Public. Health*. 2020; 13 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.08.007.
- Boyer J., Feys S., Zsifkovits I. et al. Treatment of invasive Aspergillosis: how it's going, where it's heading. *Mycopathologia*. 2023; 188 (5): 667–681. DOI: 10.1007/s11046-023-00727-z.
- Gangneux J.P., Dannaoui E., Fekkar A. et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (2): 180–190. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00442-2.

- WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.31126.63040.
- Lu L.Y., Lee H.M., Burke A. et al. Prevalence, risk factors, clinical features, and outcome of influenza-associated pulmonary Aspergillosis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2024; 165 (3): 540–558. DOI: 10.1016/j.chest.2023.09.019.
- Ghizlane E.A., Manal M., Abderrahim E.K. et al. Lymphopenia in COVID-19: a single center retrospective study of 589 cases. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2021; 69: 102816. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102816.
- Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020; 133 (9): 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
- Bhaskar S., Sinha A., Banach M. et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648.
- Lucas R.M., Liu L., Curson J.E.B. et al. SCIMP is a spatiotemporal transmembrane scaffold for Erk1/2 to direct pro-inflammatory signaling in TLR-activated macrophages. *Cell. Rep.* 2021; 36 (10): 109662. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109662.
- Chang T., Yang J., Deng H. et al. Depletion and dysfunction of dendritic cells: Understanding SARS-CoV-2 infection. *Front. Immunol.* 2022; 13: 843342. DOI: 10.3389/fimmu.2022.843342.
- Salazar F., Bignell E., Brown G.D. et al. Pathogenesis of respiratory viral and fungal coinfections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2022; 35 (1): e0009421. DOI: 10.1128/CMR.00094-21.
- Weiss E., Schlegel J., Terpitz U. et al. Reconstituting NK cells after allogeneic stem cell transplantation show impaired response to the fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Front. Immunol.* 2020; 11: 2117. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02117.
- Schmidt S., Luckowitsch M., Hogardt M., Lehrnbecher T. Natural killer cell line NK-92-mediated damage of medically important fungi. *J. Fungi (Basel)*. 2021; 7 (2): 144. DOI: 10.3390/jof7020144.
- Soe W.M., Lim J.H.J., Williams D.L. et al. Using expanded natural killer cells as therapy for invasive Aspergillosis. *J. Fungi (Basel)*. 2020; 6 (4): 231. DOI: 10.3390/jof6040231.
- Morton C.O., Griffiths J.S., Loeffler J. et al. Defective anti-fungal immunity in patients with COVID-19. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1080822. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1080822.
- Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н., ред. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018. Доступно на: <https://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf?ysclid=lxm7jn9ns3872135974> [Дата обращения: 16.02.24].

Поступила: 15.03.24
Принята к печати: 24.06.24

References

- Ledoux M.P., Herbrecht R. Invasive pulmonary Aspergillosis. *J. Fungi (Basel)*. 2023; 9 (2): 131. DOI: 10.3390/jof9020131.
- Zakaria A., Osman M., Dabboussi F. et al. Recent trends in the epidemiology, diagnosis, treatment, and mechanisms of resistance in clinical Aspergillus species: a general review with a special focus on the Middle Eastern and North African

- region. *J. Infect. Public Health*. 2020; 13 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.08.007.
3. Boyer J., Feys S., Zsifkovits I. et al. Treatment of invasive Aspergillosis: how it's going, where it's heading. *Mycopathologia*. 2023; 188 (5): 667–681. DOI: 10.1007/s11046-023-00727-z.
 4. Gangneux J.P., Dannaoui E., Fekkar A. et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir. Med*. 2022; 10 (2): 180–190. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00442-2.
 5. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.31126.63040.
 6. Lu L.Y., Lee H.M., Burke A. et al. Prevalence, risk factors, clinical features, and outcome of influenza-associated pulmonary Aspergillosis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2024; 165 (3): 540–558. DOI: 10.1016/j.chest.2023.09.019.
 7. Ghizlane E.A., Manal M., Abderrahim E.K. et al. Lymphopenia in COVID-19: a single center retrospective study of 589 cases. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2021; 69: 102816. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102816.
 8. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020; 133 (9): 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
 9. Bhaskar S., Sinha A., Banach M. et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front. Immunol*. 2020; 11: 1648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648.
 10. Lucas R.M., Liu L., Curson J.E.B. et al. SCIMP is a spatiotemporal transmembrane scaffold for Erk1/2 to direct pro-inflammatory signaling in TLR-activated macrophages. *Cell. Rep*. 2021; 36 (10): 109662. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109662.
 11. Chang T., Yang J., Deng H. et al. Depletion and dysfunction of dendritic cells: Understanding SARS-CoV-2 infection. *Front. Immunol*. 2022; 13: 843342. DOI: 10.3389/fimmu.2022.843342.
 12. Salazar F., Bignell E., Brown G.D. et al. Pathogenesis of respiratory viral and fungal coinfections. *Clin. Microbiol. Rev*. 2022; 35 (1): e0009421. DOI: 10.1128/CMR.00094-21.
 13. Weiss E., Schlegel J., Terpitz U. et al. Reconstituting NK cells after allogeneic stem cell transplantation show impaired response to the fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Front. Immunol*. 2020; 11: 2117. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02117.
 14. Schmidt S., Luckowitsch M., Hogardt M., Lehrnbecher T. Natural killer cell line NK-92-mediated damage of medically important fungi. *J. Fungi (Basel)*. 2021; 7 (2): 144. DOI: 10.3390/jof7020144.
 15. Soe W.M., Lim J.H.J., Williams D.L. et al. Using expanded natural killer cells as therapy for invasive Aspergillosis. *J. Fungi (Basel)*. 2020; 6 (4): 231. DOI: 10.3390/jof6040231.
 16. Morton C.O., Griffiths J.S., Loeffler J. et al. Defective anti-fungal immunity in patients with COVID-19. *Front. Immunol*. 2022; 13: 1080822. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1080822.
 17. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N., eds. [The SCAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical guidelines]. Moscow: Pero; 2018. Available at: <https://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf?ysclid=lx-m7jn9ns3872135974> [Accessed: February 16, 2024] (in Russian).

Received: March 15, 2024

Accepted for publication: June 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Резник Елена Владимировна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог Акционерного общества «Группа Компаний МЕДСИ»; врач функциональной диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М.Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 936-99-50; e-mail: elenaresnik@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>)

Elena V. Reznik, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Cardiologist, Joint Stock Company “MEDSI Group of Companies”; Physician of Functional Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.31 named after Academician G.M.Savel'yeva, Moscow Health Department; tel.: (499) 936-99-50; e-mail: elenaresnik@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>)

Яровой Максим Дмитриевич — студент IV курса лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (919) 253-81-41; e-mail: jarovojmax@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>)

Maksim D. Jarovoi, IV year student, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (919) 253-81-41; e-mail: jarovojmax@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>)

Умаханова Шахризат Магомедшапиевна — студентка IV курса лечебного факультета Федерального государственного автономного образователь-

ного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (929) 696-15-14; e-mail: shahrizat268@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7438-3720>)

Shahrizat M. Umakhanova, IV year student, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (929) 696-15-14; e-mail: shahrizat268@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7438-3720>)

Маршала Сергей Николаевич — руководитель Центра персонализированной медицины Акционерного общества «Группа Компаний МЕДСИ»; врач-терапевт, ревматолог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 594-38-22; e-mail: marshala_2011@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9738-7447>)

Sergey N. Marshala, Head of the Center for Personalized Medicine, Joint Stock Company “MEDSI Group of Companies”; General Practitioner, Rheumatologist, Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (905) 594-38-22; e-mail: marshala_2011@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9738-7447>)

Смирнов Андрей Павлович — к. м. н., главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы» Западного административного округа по неврологии; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-невролог, врач функциональной

диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 934-23-55; e-mail: gp212@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4140>)

Andrey P. Smirnov, Candidate of Medicine, Chief Freelance Specialist, Moscow Health Department of the Western Administrative District for neurology; Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical

Genetics, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Neurologist, Physician of Functional Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinic No.212, Moscow Health Department”; tel.: (495) 934-23-55; e-mail: gp212@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4140>)

Участие авторов

Резник Е.В. — обзор литературы, написание статьи, редактирование текста

Яровой М.Д. — анализ клинического случая, перевод на английский язык

Умаханова Ш.М. — сбор и обработка материалов, написание текста

Маршала С.Н. — подбор клинического случая, обработка визуального материала, редактирование текста

Смирнов А.П. — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Reznik E.V. — literature review, article writing, text editing

Iarovoi M.D. — case study analysis, translation into English

Umakhanova Sh.M. — selection and processing of the visual materials, text writing

Marshala S.N. — case study selection, processing of the visual materials, text editing

Smirnov A.P. — text editing

All authors contributed significantly to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.