

Эпидемиологический анализ системных микозов при COVID-19

А.В. Мартынова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6823-5971>, clinmicro@yandex.ru

О.С. Павлова², santest@41fbuz.ru

Е.П. Юсупова¹, ve.foxhole@gmail.com

¹ Дальневосточный федеральный университет; 690920, Россия, Владивосток, пос. Аякс, д. 8, корп. 1

² Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

Резюме

Введение. При анализе постоянно поступающей информации становится очевидно, что растущий риск коинфекций при новой коронавирусной инфекции является основной угрозой развития осложнений, приводящих к летальному исходу. Значительную часть информации составляют накопленные специалистами данные о коинфекциях системными микозами, что зачастую и вызывает летальный исход при коронавирусной инфекции.

Цель. Оценить распространенность основных системных микозов у пациентов при COVID-19.

Материалы и методы. В исследовании систематизировали информацию о системных микозах при коронавирусной инфекции, диагностированной по данным медучреждений г. Владивостока, специализирующихся на лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией в период с осени 2020 г. по весну 2021 г. Изучены результаты обследования 200 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, у которых были диагностированы ИВЛ-ассоциированные пневмонии.

Результаты и обсуждение. У 26% (52 пациента) были диагностированы системные микозы, где ведущими патогенами были грибы рода *Aspergillus*: *A. niger*, *A. terreus*, *A. fumigatus*. Второе место (15%, 30 пациентов) занимали представители рода *Candida*, где преобладали *C. albicans*. Всем пациентам с диагностированными микозами, находившимся на лечении, назначалась в т. ч. и антимикотическая терапия (вориконазол, флуконазол, каспофунгин). Тем не менее у всех пациентов был отмечен летальный исход, что определялось совокупностью инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и в конечном итоге развитием системного микоза, в т. ч. и с наличием сопутствующей патологии, определяющей развитие инфекционного процесса. Системные микозы у пациентов с COVID-19 не являются сравнительно новой ситуацией: грибково-бактериальные или вирусно-грибковые ко-инфекции были описаны еще во время вспышек гриппа H1N1 или H7N9. Практически все пациенты лечились высокими дозами кортикостероидов, вызывающих иммуносупрессию, которая и способствовала в свою очередь развитию системного микоза.

Выводы. В случае новой коронавирусной инфекции ранней клинической оценки требует и идентификация ассоциаций вируса SARS-CoV-19 и других вирусов в сочетании с грибами.

Ключевые слова: COVID-19, аспергиллез, кандидиаз, системные микозы, пневмония, антимикотическая терапия

Для цитирования: Мартынова А.В., Павлова О.С., Юсупова Е.П. Эпидемиологический анализ системных микозов при COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(13):326–331. <https://doi.org/10.21518/ms2023-178>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epidemiological analysis of systemic mycoses in COVID-19

Alina V. Martynova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6823-5971>, clinmicro@yandex.ru

Olga S. Pavlova², santest@41fbuz.ru

Elizaveta P. Yusupova¹, ve.foxhole@gmail.com

¹ Far Eastern Federal University; 8, Bldg. 1, Ayaks Settlement, Vladivostok, 690001, Russia

² Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

Introduction. When analyzing constantly incoming information, it becomes clear that the growing risk of co-infections with a new coronavirus infection is the main threat of complications leading to death.

Aim. A significant part of the information is the data accumulated by specialists on co-infections with systemic mycoses, which often causes a fatal outcome in coronavirus infection.

Material and methods. In study systematized information about systemic mycoses in case of coronavirus infection, diagnosed according to the data of medical institutions in Vladivostok, specializing in the treatment of patients with a new coronavirus infection in the period from autumn 2020 to spring 2021. The results of a survey of 200 patients with a new coronavirus infection who were diagnosed with ventilator-associated pneumonia were studied.

Results and discussion. Systemic mycoses in patients with COVID-19 do not create a relatively new situation: fungal-bacterial or viral-fungal co-infections were described even during the H1N1 or H7N9 influenza outbreaks. Almost all patients were treated

with corticosteroids at high doses causing immunosuppression, which in turn contributed to the development of systemic mycosis. 26% (52 patients) were diagnosed with systemic mycoses, where the leading pathogens were fungi of the genus *Aspergillus*: *A. niger*, *A. terreus*, *A. fumigatus*. The second place (15%, 30 patients) was occupied by representatives of the genus *Candida*, where *C. albicans* prevailed. All patients with diagnosed mycoses who were on treatment were prescribed, among other things, antimycotic therapy (voriconazole, fluconazole, caspofungin).

However, all patients had a lethal outcome, which was determined by the combination of infection with the SARS-CoV-2 virus, and, ultimately, by the development of systemic mycosis, including the presence of concomitant pathology that determines the development of the infectious process.

Conclusions. In the event of novel coronavirus infection, identification of associations of SARS-CoV-19 virus and other viruses combined with fungi also requires early clinical evaluation.

Keywords: COVID-19, aspergillosis, candidiasis, systemic mycoses, pneumonia, antimycotic therapy

For citation: Martynova A.V., Pavlova O.S., Yusupova E.P. Epidemiological analysis of systemic mycoses in COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):326–331. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-178>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на только формирующееся представление о патогенетических механизмах, развивающихся при новой коронавирусной инфекции, очевидным является то, что установленный гематофагоцитарный синдром, развившийся в т. ч. и после взаимодействия с вирусом SARS-CoV-19, является ключевым моментом в коинфицировании грибковыми возбудителями, приводящими к развитию системных микозов, фактически летальных для большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Именно в этой ситуации назначение кортикостероидных препаратов пациентам с COVID-19 является достаточно противоречивым, т. к., с одной стороны, иммунодепрессивное действие препарата, обусловленное ингибированием транскрипции ДНК, кодирующей главный комплекс гистосовместимости, провоспалительных цитокинов и угнетения пролиферации Т- и В-лимфоцитов, что приводит, в свою очередь, к снижению выработки иммуноглобулинов. С другой стороны, именно это действие является способом защиты макроорганизма от т. н. цитокинового шторма, определяющего гиперреакцию иммунного ответа при коронавирусной инфекции, приводящей к повреждению органов и тканей.

Патогенетические характеристики инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, включая высокие уровни провоспалительных цитокинов и снижения количества Т-лимфоцитов, определяют не только грибковую колонизацию, но и полноценное развитие инфекционного процесса, который может до определенного момента оказаться недиагностированным, т. к. первоначально симптомы обеих инфекций могут быть очень схожими.

При эпидемиологической оценке распространенности системных микозов вне ситуации с коронавирусной инфекцией инцидентность системных микозов составляет порядка 4,7 на 1 000 пациентов и заболеваемость системными микозами однозначно ассоциирована с высокой летальностью. Почти 90% всех летальных исходов при системных микозах связано с инфицированием такими грибами, как *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus sp.* и *Pneumocystis spp.* При этом в то же самое время стоит отметить, что типичная клиническая ситуация – когда

системный микоз определяется как коинфекция – не позволяет дать истинную оценку эпидемиологических показателей. По данным ряда специалистов, коинфекция, к примеру, системных микозов и гриппа группы А или В диагностируется приблизительно у 32% пациентов со сниженным иммунным статусом. Для коинфекций с новой коронавирусной инфекцией показатели инцидентности системных микозов варьируют от 4 до 27,5%, причем не до конца изученными остаются и факторы риска развития системных микозов у пациентов со сниженным иммунным статусом. При этом ряд авторов утверждает, что применение системных кортикостероидов самостоятельно или в сочетании с другими иммуномодуляторами увеличивает риск развития инвазивного аспергиллеза [1, 2].

Другим фактором развития, к примеру, инвазивного аспергиллеза является наличие лимфопении [3, 4], которая достаточно быстро развивается, в т. ч. и при гриппе. Выходом из ситуации мог бы быть мониторинг в отношении грибковых инфекций пациентов с новой коронавирусной инфекцией, поступающих в отделения интенсивной терапии с острым респираторным дистресс-синдромом. При этом усугублять ситуацию может и применение иммуносупрессивной терапии с целью борьбы с цитокиновым штормом, в которую могут быть включены такие препараты, как кортикостероиды, тоцилизумаб, циклоспорин, увеличивающие в т. ч. вероятность развития грибковых коинфекций у этих же пациентов. Более того, рядом авторов описываются случаи тяжелых системных микозов, включая мукомикоз и аспергиллез, после применения тоцилизумаба. Инвазивный кандидоз, по большей степени кандидемия, традиционно характеризуется высоким уровнем летальности (от 36 до 63%) в различных группах пациентов. В проспективном исследовании, проведенном в семи европейских странах, уровень кандидемии варьирует от 0,2 до 0,38 на 1 000 госпитализированных пациентов [4, 5]. Приблизительно половина всех случаев кандидозных инфекций, диагностированных в отделениях интенсивной терапии, составляющих порядка 5–10% всех инфекций в ОРИТ, вносят вклад в летальность порядка 40%. С другой стороны, от 5 до 40% пациентов, колонизированных штаммами *Candida*, подвергаются риску развития инвазивных микозов [5, 6].

За последнее десятилетие были идентифицированы многие факторы риска, связанные с развитием инвазивных микозов, и среди них сахарный диабет, почечная недостаточность, все состояния, определяющие синдром нейтропении, прием иммунодепрессантов, ожоги и т. п. [6, 7]. По данным других авторов, такой инвазивный микоз, как инвазивный аспергиллез, часто развивается как коинфекция при гриппе [8–10]. Действительно, выделение штаммов аспергилл при гриппе часто связано с высокой летальностью, однако до сих пор неясно, какую роль *Aspergillus spp.* играют в развитии инфекционного процесса при гриппе [11–13]. В настоящее время при новой коронавирусной инфекции описываются случаи как кандидозных, так и аспергиллезных инвазивных микозов. В связи с этим ясным становится и то, что применение иммунодепрессантов увеличивает риск развития системных кандидозов и аспергиллезов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [14, 15].

Диагностика таких инфекций, как мукомикоз и криптококкоз при коронавирусной инфекции, ставится на сочетании клинической картины и микологической диагностики.

Другой системной грибковой инфекцией, диагностируемой у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, является мукомикоз, факторами риска развития которой является также травма, сахарный диабет, длительная нейтропения. Диагноз мукомикоза ставится прямой микоскопией или в сочетании с флуоресцентной микоскопией таких клинических образцов, как мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, где выявляются септированные или частично септированные гифы размером 6–16 мкм. Достаточно перспективным является идентификация ДНК в сыворотке, в некоторых клинических ситуациях ПЦР [16, 17].

При этом большинство клиницистов сходятся во мнении, что системные микозы у пациентов с COVID-19 не являются сравнительно новой ситуацией: грибково-бактериальные или вирусно-грибковые коинфекции были описаны еще во время вспышек гриппа H1N1 или H7N9 [2, 9]. Причем состав вирусной составляющей был представлен не только ведущими возбудителями – вирусами гриппа H1N1 или H7N9, но и другими вирусами респираторного тракта, среди которых риносинцитиальный вирус, аденовирусы и мн. др. Во время вспышек ТОРС (тяжелого острого респираторного синдрома), описанного в провинции Гуандун (Китай) в ноябре 2002 г., который потом последовательно распространился более чем на 30 стран, было доказательно подтверждено, что до 10% случаев ТОРС с летальным исходом были вызваны грибковой коинфекцией. Интересным является и то, что практически все пациенты лечились высокими дозами кортикостероидов, вызывающих иммуносупрессию, которая и способствовала в свою очередь развитию системного микоза. При микологических исследованиях чаще всего выделялись грибки рода *Aspergillus sp.* и *Mucor sp.*, во многих случаях с мультиорганным поражением [9].

Цель исследования – оценить распространенность основных системных микозов у пациентов при COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты обследования 200 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, у которых были диагностированы ИВЛ-ассоциированные пневмонии. Больные находились на лечении в стационарах г. Владивостока осенью 2020 г. – весной 2021 г. с диагнозом «коронавирусная инфекция» (при наличии ПЦР-подтверждения). Проведена оценка преобладающего возбудителя, а также динамики бактериально-микробных взаимодействий в биотопе легких в течение 7 дней нахождения пациента на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и распространенности грибковых инфекций. Критериями диагностики микозов, соответствующими международным стандартам, у больных являлись:

■ кандидоз: 1) двукратная кандидемия (у взрослых объемом исследуемой крови в среднем 40–60 мл/сут) с определением вида кандид и антимикотикочувствительности (флуконазол); 2) определение маннана в крови;

■ аспергиллез: диагноз устанавливали на основе микроскопии бронхоальвеолярного лаважа и мокроты после обработки калькофлюором белым и выявления септированного мицелия под углом 45° в сочетании с выявлением галактоманна в БАЛ или сыворотке крови, а также результатов КТ (очаги деструкции и полости в легких, а также симптом «ореола»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 26% (52 пациента) были диагностированы системные микозы, где ведущими патогенами были грибы рода *Aspergillus*: *A. niger*, *A. terreus*, *A. fumigatus*. Второе место (15%, 30 пациентов) занимали представители рода *Candida*, где преобладали *C. albicans*.

При анализе кандидозных системных микозов стоит отметить, что, несмотря на неспецифичность клинических признаков кандидемии, которые не отличаются от симптомов бактериального сепсиса, основными клиническими проявлениями кандидоза были рефрактерность к применению антибактериальных химиопрепаратов (17/30 (56%)), высокая температура (более 38,5 °C, наблюдалось у всех 30 пациентов (100%)), полиорганная недостаточность практически у всех пациентов. Результаты компьютерной томографии характеризовались инфильтрацией по типу «матового стекла». В анализируемой нами серии случаев кандидозов у 17 пациентов (56%) отмечалось поражение почек.

Клинические проявления аспергиллезов характеризовались также неспецифичностью: рефрактерностью к антибактериальной терапии и респираторной поддержке 38/52 (73%) при аспергиллезе и 17/30 (56%) при кандидозе, однако практически все пациенты получали терапию глюкокортикостероидами до начала заболевания новой коронавирусной инфекцией. Компьютерная томография при системном аспергиллезе также характеризовалась очагами деструкции.

Клиническими проявлениями гистоплазмоза являлись высокая лихорадка (более 39°C) со значительными суточ-

ными изменениями. У всех пациентов наблюдались смены ознобов диффузным потоотделением, сильная головная боль, диффузные миалгии. У 4 пациентов отмечались боли в животе и диарея.

Кроме того, патогенетическую роль играли и грибково-бактериальные ассоциации: у 18 человек (9%) возбудителем ИВЛ-ассоциированной пневмонии была *Klebsiella pneumoniae*, находившаяся в ассоциации со штаммами *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*. *Pseudomonas aeruginosa* идентифицированы у 21 пациента (10%), при этом в 50% они выделены в ассоциации с *A. fumigatus*, увеличение роста которого ингибирует рост *P. aeruginosa*, что обусловлено продукцией глитоксина, обладающего эффектом, ингибирующим рост биопленок из различных бактерий, таких как *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*. При проведении бактерио- и микроскопии клинических образцов с идентифицированными бактериально-грибковыми ассоциациями штаммов *P. aeruginosa* и *Candida spp.* была доказана необходимость прямого контакта штаммов рода *Pseudomonas* и *Candida*, где штаммы *P. aeruginosa* непосредственно прикрепляются к гифам *C. albicans*, формируют биопленки и секретируют феназин, который приводит к разрушению гиф последних.

Всем пациентам с диагностированными микозами, находившимся на лечении, назначалась в т. ч. и антимикотическая терапия (вориконазол, флуконазол, каспофунгин). Тем не менее у всех пациентов был отмечен летальный исход, что определялось совокупностью инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и в конечном итоге развитием системного микоза, в т. ч. и с наличием сопутствующей патологии, определяющей развитие инфекционного процесса.

Несмотря на только формирующееся представление о патогенетических механизмах, развивающихся при новой коронавирусной инфекции COVID-19, очевидно, что установленный гематофагоцитарный синдром, развившийся в т. ч. и после взаимодействия с вирусом SARS-CoV-19, является ключевым моментом в коинфицировании грибковыми возбудителями, приводящими к развитию системных микозов, фактически летальных для большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Именно в этой ситуации назначение кортикостероидных препаратов больным с COVID-19 является достаточно противоречивым, поскольку, с одной стороны, имеет место иммунодепрессивное действие препарата, обусловленное ингибированием транскрипции ДНК, кодирующей главный комплекс гистосовместимости, провоспалительных цитокинов и угнетения пролиферации Т- и В-лимфоцитов, что приводит, в свою очередь, к снижению выработки иммуноглобулинов; с другой стороны, именно это действие является способом защиты макроорганизма от т. н. цитокинового шторма, определяющего гиперреакцию иммунного ответа при коронавирусной инфекции, приводящей к повреждению органов и тканей.

Патогенетические характеристики инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, включая высокие уровни провоспалительных цитокинов и снижение количества Т-лимфоцитов, определяют не только грибковую колонизацию, но и полноценное развитие инфекционно-

го процесса, который может до определенного момента оказаться недиагностированным, т. к. первоначально симптомы обеих инфекций могут быть очень схожими.

По данным ряда специалистов, коинфекция, к примеру, системных микозов и гриппа группы А или В диагностируется приблизительно у 32% пациентов со сниженным иммунным статусом. Для коинфекций с COVID-19 показатели инцидентности системных микозов варьируют от 4 до 27,5%, причем не до конца изученными остаются и факторы риска развития системных микозов у пациентов со сниженным иммунным статусом. При этом ряд авторов утверждает, что применение системных кортикостероидов самостоятельно или в сочетании с другими иммуномодуляторами увеличивает риск развития инвазивного аспергиллеза [1].

Другим фактором развития, например, инвазивного аспергиллеза является наличие лимфопении [2, 3], которая достаточно быстро развивается, в т. ч. и при гриппе. Выходом из ситуации мог бы быть мониторинг в отношении грибковых инфекций пациентов с COVID-19, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с острым респираторным дистресс-синдромом. При этом усугублять ситуацию может и применение иммуносупрессивной терапии с целью борьбы с цитокиновым штормом, в которую могут быть включены такие препараты, как кортикостероиды, тоцилизумаб, циклоспорин, увеличивающие также вероятность развития грибковых коинфекций у этих же больных. Более того, рядом авторов описаны случаи тяжелых системных микозов, включая мукормикоз и аспергиллез, после применения тоцилизумаба. Инвазивный кандидоз, по большей степени кандидемия, традиционно характеризуется высоким уровнем летальности (от 36 до 63%) в различных группах пациентов. В проспективном исследовании, проведенном в семи европейских странах, уровень кандидемии варьирует от 0,2 до 0,38 на 1 000 госпитализированных лиц [3, 4]. Приблизительно половина всех случаев кандидозных инфекций, диагностированных в отделениях интенсивной терапии и составляющих порядка 5–10% всех инфекций в ОРИТ, вносят вклад в летальность порядка 40%. С другой стороны, от 5 до 40% больных, колонизированных штаммами *Candida*, подвергаются риску развития инвазивных микозов [4, 5]. За последнее десятилетие были идентифицированы многие факторы риска, связанные с развитием инвазивных микозов, среди них: сахарный диабет, почечная недостаточность, все состояния, определяющие синдром нейтропении, прием иммунодепрессантов, ожоги и т. п. [5]. По данным других авторов, такой инвазивный микоз, как инвазивный аспергиллез, часто развивается как коинфекция при гриппе [6–8]. Действительно, выделение штаммов аспергилл при гриппе часто связано с высокой летальностью, однако до сих пор неясно, какую роль *Aspergillus spp.* играют в развитии инфекционного процесса при гриппе [9, 10]. В настоящее время при новой коронавирусной инфекции описаны случаи как кандидозных, так и аспергиллезных инвазивных микозов. В связи с этим становится очевидным, что применение иммунодепрессантов увеличивает риск развития системных кандидозов и аспергиллезов у пациентов с COVID-19 [11, 17].

Диагностика таких инфекций, как мукормикоз и криптококкоз, при коронавирусной инфекции основывается на сочетании клинической картины и микологической диагностики.

Другой системной грибковой инфекцией, диагностируемой у пациентов с COVID-19, является мукормикоз, факторами риска развития которого являются также травма, сахарный диабет, длительная нейтропения. Диагноз мукормикоза ставится на основе данных прямой микроскопии или в сочетании с флуоресцентной микроскопией таких клинических образцов, как мокрота, жидкость, бронхоальвеолярный лаваж, где выявляются септированные или частично септированные гифы размером 6–16 мкм. Достаточно перспективной является идентификация ДНК в сыворотке, в некоторых клинических ситуациях – полимеразная цепная реакция (ПЦР) [12].

При этом большинство клиницистов сходятся во мнении, что системные микозы у пациентов с COVID-19 не являются сравнительно новой ситуацией: грибково-бактериальные или вирусно-грибковые коинфекции были описаны еще во время вспышек гриппа H1N1 или H7N9 [13, 16, 17]. Вместе с тем состав вирусной составляющей был представлен не только ведущими возбудителями – вирусами гриппа H1N1 или H7N9, но и другими вирусами респираторного тракта, среди которых риносинцитиальный вирус, аденовирусы и мн. др. Во время вспышек тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), описанного в провинции Гуандун (Китай) в ноябре 2002 г., который потом последовательно распространился более чем на 30 стран, было доказательно подтверждено, что до 10% случаев ТОРС с летальным исходом были вызваны грибковой коинфекцией. Интересным является и то, что практически все пациенты лечились высокими дозами кортикостероидов,

вызывающих иммуносупрессию, которая и способствовала в свою очередь развитию системного микоза. При микологических исследованиях чаще всего выделялись грибы родов *Aspergillus* sp. и *Mucor* sp., во многих случаях – с мультиорганным поражением [13].

ВЫВОДЫ

Системные микозы являются важным патогенетическим звеном развития инфекционного процесса при COVID-19, что требует дополнительной оценки идентификации не только грибковых возбудителей, но и грибково-бактериальных ассоциаций. Очевидным является то, что в случае новой коронавирусной инфекции ранней клинической оценки требует и идентификация ассоциаций вируса SARS-CoV-19 и других вирусов в сочетании с грибами, а также идентификация сложнокультивируемых возбудителей (микоплазмы и хламидии) в сочетании с грибковыми возбудителями. Последнее актуально и с учетом того фактора, что первоначальные симптомы микоплазменной пневмонии и COVID-19 изначально схожи: сухой непродуктивный кашель, миалгия, лихорадка и головная боль, тогда как клинические проявления многих системных микозов также практически идентичны и требуют оценки с целью определения преобладающей роли возбудителя в микробиоценозе и рационализации лечения инфекционного процесса, вызванного вирусно-грибковыми или вирусно-бактериальными ассоциациями, в т. ч. и своевременного назначения антимикотической терапии.



Поступила / Received 08.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2023

Принята в печать / Accepted 15.05.2023

Список литературы / References

1. Сепреев Ю.В., Бунин В.М., Сепреев А.Ю., Иванов О.Л., Дубровина Е.В., Каменных П.В. Поликлинические микозы. *Кремлевская медицина*. 2010;(3):18–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16548199>. Sergejev Yu.V., Bunin V.M., Sergejev A.Yu., Ivanov O.L., Dubrovina E.V., Kamennikh P.V. Polyclinics mycoses. *Kremlin Medicine Journal*. 2010;(3):18–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16548199>.
2. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
3. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
4. England J.T., Abdulla A., Biggs C.M., Lee A.Y.Y., Hay K.A., Hoiland R.L. et al. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev*. 2021;45:100707. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>.
5. Pemán J., Zaragoza R. Current diagnostic approaches to invasive candidiasis in critical care settings. *Mycoses*. 2010;53:424–433. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01732.x>.
6. León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P., Almirante B., Nolla-Salas J., Alvarez-Lerma F. et al. EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med*. 2006;34(3):730–737. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000202208.37364.7d>.
7. Clancy C.J., Nguyen M.H. Diagnosing invasive candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5):e01909–17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01909-17>.
8. García J., Pemán J. Microbiological diagnosis of invasive mycosis. *Rev Iberoam De Micol*. 2018;35(4):179–185. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.05.003>.
9. Clancy C.J., Nguyen M.H. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spec-
10. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
11. Kullberg B.J., Verweij P.E., Akova M., Arendrup M.C., Bille J., Calandra T. et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl. 5):1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03615.x>.
12. Tortorano A.M., Pemán J., Bernhardt H., Klingspor L., Kibbler C.C., Faure O. et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European confederation of medical mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(4):317–322. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1103-y>.
13. Bassetti M., Righi E., Costa A., Fasce R., Molinari M.P., Rosso R. et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-21>.
14. Glöckner A., Karthaus M. Current aspects of invasive candidiasis and aspergillosis in adult intensive care patients. *Mycoses*. 2011;54(5):420–433. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01885.x>.
15. Garbino J., Lew D.P., Romand J.-A., Hugonnet S., Auckenthaler R., Pittet D. Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med*. 2002;28(12):1708–1717. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1540-y>.
16. Eggimann P., Barberini L., Calandra T., Marchetti O. Invasive Candida infections in the ICU. *Mycoses*. 2012;55(Suppl. 1):65–72. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02151.x>.
17. Abbott J.D., Fernando H.V.J., Gurling K., Meade B.W. Pulmonary Aspergillosis following post-influenza bronchopneumonia treated with antibiotics. *BMJ*. 1952;1(4757):523–525. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4757.523>.

Информация об авторах:

Мартынова Алина Викторовна, д.м.н., профессор, школа медицины, Дальневосточный федеральный университет; 690920, Россия, Владивосток, пос. Аякс, д. 8, корп. 1; профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; clinmicro@yandex.ru

Павлова Ольга Сергеевна, аспирант, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; santest@41fbuz.ru

Юсупова Елизавета Павловна, магистр, Дальневосточный федеральный университет; 690920, Россия, Владивосток, пос. Аякс, д. 8, корп. 1; ve.foxhole@gmail.com

Information about authors:

Alina V. Martynova, Dr. Sci. (Med.), Professor, School of Medicine, Far Eastern Federal University; 8, Bldg. 1, Ayaks Settlement, Vladivostok, 690001, Russia; Professor of Epidemiology Department, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; clinmicro@yandex.ru

Olga S. Pavlova, Postgraduate Student, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; santest@41fbuz.ru

Elizaveta P. Yusupova, Master Student, Far Eastern Federal University; 8, Bldg. 1, Ayaks Settlement, Vladivostok, 690001, Russia; ve.foxhole@gmail.com