

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ - КОИНФЕКЦИИ COVID-19

Топорков А.В., Липницкий А.В., Половец Н.В., Викторов Д.В., Суркова Р.С.

Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Волгоград, Россия

Резюме

Частота системных микозов значительно возросла за последние два десятилетия. Такой рост тесно связан с повышением числа иммунокомпрометирующих субъектов, обусловленным иммунотерапией онкологических и гематологических заболеваний, реципиентов трансплантатов, ВИЧ-инфекцией, лечением глюкокортикоидами. Кроме того, такие факторы, как старение населения мира и продолжительное использование антимикробных препаратов приводит к выраженному увеличению инвазивных микозов человека.

Госпитализированные с COVID-19 пациенты, особенно тяжело больные или иммунокомпрометированные, имеют повышенный риск развития коинфекций с инвазивными системными микозами. Это связано не только с клинической ситуацией и необходимостью инвазивной помощи, но также иммунной перестройкой, вызванной SARS-CoV-2, и используемым лечением (кортикостероиды, некоторые интерфероны, циклоспорин, ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1).

По-видимому у пациентов с COVID-19 наиболее часто развиваются легочный аспергиллез, мукормикоз, кандидоз и пневмоцистные пневмонии.

Ключевые слова: COVID-19, коинфекция, SARS-CoV-2, кортикостероиды, аспергиллез, мукормикоз, кандидоз, особо опасные микозы

Введение

С возникновением пандемии COVID-19 в мире значительно возросло количество коинфекций и смертность, вызванные возбудителями инвазивных плесневых (*Aspergillus* spp., *Mucorales*) и дрожжеподобных (*Candida* spp.) микозов. Наиболее высокий риск развития этих микозов связан с иммуносупрессией, обусловленной SARS-CoV-2. У больных с тяжелыми формами COVID-19 значительно повышен уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-10, интерлейкин-1 β . Повреждение клеточного иммунного ответа сопровождается снижением количества CD4+T- и CD8+T-клеток, что повышает чувствительность больных к развитию инвазивных микозов. Ключевую функцию в регулировании иммунного ответа при COVID-19 осуществляет ИЛ-10. Другой многофункциональный цитокин ИЛ-6 также может играть важную роль в защите от аспергиллеза, мукормикоза и других плесневых микозов. Однако у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов посмертная патология выявляет тканевой некроз и интерстициальные инфильтраты с макрофагами и моноцитами в легких, сердце и слизистой желудочно-кишечного тракта. Предрасполагающими факторами для развития мукормикоза у больных COVID-19 помимо иммуносупрессии является сахарный диабет, использование системных кортикостероидов, нейтропения, гематологические злокачественные опухоли.

В представленном обзоре обсуждаются материалы недавних публикаций по распространению коинфекций COVID-19 с инвазивными микозами и рекомендаций по диагностике и лечению этих заболеваний.

Инвазивный легочный аспергиллез (ИЛА)

Aspergillus spp. могут быть причиной угрожающей жизни коинфекцией больных COVID-19, особенно с факторами риска. Определение различий между колонизацией аспергиллов и вызванных ими заболеваний представляет трудную задачу, поскольку конидии этих грибов – обычные обитатели респираторного тракта человека и сами по себе крайне редко вызывают инвазивные микозы у субъектов с ненарушенной иммунной системой. Синдромы легочного аспергиллеза в сочетании с COVID-19 отличаются от классического инвазивного аспергиллеза, наиболее часто обнаруживаемого у индивидуумов с нейтропенией и другими факторами иммуносупрессии. Повышенный рост аспергиллов в воздухопроводящих путях при COVID-19 характеризуется сочетанием воздушно-инвазивного и ангио-инвазивного воспаления вместе с бронхиальной инвазией.

В большинстве опубликованных работ подчеркивается, что коинфекция COVID-19 и ИЛА наблюдается у 20-30% наиболее тяжелых, подвергающихся механической вентиляции, пациентов с COVID-19 [1-18]. Delliere et al. [19] диагностировали ИЛА у 21 из 366 пациентов с COVID-19 (5,7%), поступивших в отделения интенсивной терапии (ОИТ), и связывают с ИЛА повышенную летальность больных.

Lamoth et al. [20] отмечают еще более низкий уровень встречаемости коинфекции (3,8%) у критически больных пациентов с COVID-19. По данным Meijer et al. [21] при второй волне пандемии отмечен более высокий, чем при первой, процент пациентов с коинфекцией (24,2% по сравнению с 15,27%), хотя выявлено значительное снижение количества больных с COVID-19 и вентиляцией легких. Тем не менее, летальность в сравниваемых группах (первая – с марта по май 2020 г., вторая – с сентября по декабрь 2020 г.) была одинаково высокой (40-50%). Fekkar et al. [22] провели исследование инвазивных респираторных микозов у 145 пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19 в пяти ОИТ во Франции. ИЛА с высокой летальностью был выявлен лишь у 7 (4,8%) пациентов. По мнению авторов публикации, даже тяжелая форма инфекции COVID-19 у пациентов без иммуносупрессии редко вызывает развитие оппортунистических микозов, в частности аспергиллеза. В то же время, хотя COVID-19 у большинства инфицированных коронавирусом протекает легко, по данным Netea et al. [23] коинфекция аспергиллами способствует повышению чувствительности к развитию тяжелых форм COVID-19, влияя на иммунные функции больного. В недавно опубликованном обзоре литературы по легочному аспергиллезу при COVID-19, включающему 25 работ с характеристикой 3148 пациентов, показано, что встречаемость и летальность этой коинфекции в ОИТ составляют 10,2% и 54,9% соответственно [24].

Наиболее распространенным видом, вызывающим аспергиллез у пациентов с COVID-19, является *Aspergillus fumigatus*, затем следует *A. flavus*. Диагностика ИЛА включает микробиологические и гистопатологические исследования. Однако взятие образцов у многих пациентов проблематично, поскольку биопсия легких может быть противопоказана в связи с нарушенной коагуляцией или тяжелым поражением легких [25]. Гистологический метод предусматривает окрашивание специальными красителями жидкостей из легких или тканей. При этом предположение о микозе основано на выявлении характерных ветвящихся септированных гиф *Aspergillus* spp., которые, однако, трудно отличить от таковых у других плесневых грибов, таких как *Fusarium* spp. и *Scedosporium* spp. [26]. Точный диагноз требует культивирования на питательных средах при 37 °C в течение 2-5 дней или применения некультуральных методов, включая прямую

микроскопию. Молекулярные методы, чаще ПЦР, направленные на обнаружение последовательностей рибосомальной ДНК (рДНК), также могут быть использованы в референсных лабораториях для точной идентификации возбудителя. Изоляция гриба при культивировании редка, поэтому его отрицательный результат не исключает других методов диагностики. Тестирование сыворотки и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) для обнаружения глюкоманнана (ГМ) рекомендовано в качестве раннего и точного метода, использующего менее инвазивные способы, особенно у пациентов с нейтропенией. Рекомендованные методы лечения ИЛА включают триазолы (итраконазол, вориконазол, позаконазол, эзаконазол [27]. Впервые в России Е.В. Шагдилеева с соавт. [28] представили два клинических случая хронического аспергиллеза легких (ХАЛ) после перенесения COVID-19. У больных при компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости были обнаружены аспергиллемы – полости, именуемые «грибными шарами». После успешной терапии вориконазолом больные были выписаны из стационара. По данным литературы на фоне COVID-19 ранее был зарегистрирован лишь один случай ХАЛ [29].

Таким образом, опубликованные сообщения свидетельствуют о том, что в период пандемии COVID-19 ИЛА может возникнуть в качестве коинфекции у пациентов, не имеющих ранее традиционных факторов риска, связанных с иммуносупрессией. Однако несомненно, что наибольший риск развития ИЛА связан с крайне тяжелыми формами COVID-19, обуславливающими формирование иммунной недостаточности пациентов и ослабляющими защиту от оппортунистических патогенов, в том числе аспергиллов. Своевременная диагностика и лечение антимикотиками способствует снижению летальности при коинфекции COVID-19 и ИЛА.

Мукормикоз (ММ)

Мукормикоз – ангиоинвазивное заболевание, вызываемое грибами порядка *Mucorales*. Основным этиологическим агентом ММ является *Rhizopus arrhizus*, хотя известны и другие виды – *R. microsporus*, *R. homothalicus* и *Apophysomyces variabilis*. Эти грибы распространены по всему миру, однако полагают, что встречаемость ММ в Индии приблизительно в 70 раз выше, чем в остальных регионах [30]. Неконтролируемый сахарный диабет является главным фактором риска возникновения ММ, преобладающим в Индии [31,32]. Другие факторы риска – гематологические злокачественные новообразования и трансплантация крупных органов. Заболеваемость ММ в Индии связана также с последствиями лечения туберкулеза и хроническими заболеваниями почек. Травмы представляют фактор риска развития кожной формы ММ. Клинические формы ММ классифицируются на основе анатомической локализации и подразделяются на рино-орбитально-церебральную (РОЦФ), легочную, желудочно-кишечную, кожную, почечную и диссеминированную [33]. РОЦФ – наиболее распространенная форма ММ в Индии, реже возникают легочная и кожная [32]. В развитых странах наиболее распространена легочная форма ММ.

В Индии 77% случаев РОЦФ выявлено среди диабетиков [32], многие из которых игнорируют свой статус. Значительное возрастание летальности от ММ в этой стране может быть связано с недостаточным вниманием медицинских работников к диагностике диабета.

Диагностика ММ обычно основывается на результатах прямой микроскопии, а также выявления флуоресцирующих элементов гриба в клинических образцах, таких как мокрота, БАЛ и кожные поражения [34]. Гифы *Mucorales*, как правило, не разделены перегородками, их ширина варьирует от 6 до 16 мм. Для подтверждения диагноза ММ непигментирующие гифы, характеризующую инвазию, должны быть обнаружены в

тканевых срезах, окрашенных гематоксилин-эозином [35]. Валидация данных молекулярных исследований, таких как секвенирование и MALDI-TOF-масс-спектрометрия, зависит в основном от наличия базы данных. Пока они получены в отдельных лабораториях, но не объединены вместе, что ограничивает возможности их использования [36]. Sen et al. [37] провели ретроспективное изучение заболеваемости 6 пациентов, находящихся в офтальмологических центрах Индии, у которых развился риноорбитальный ММ в августе-декабре 2020 г. Диагноз ММ был основан на клинической картине, культивировании гриба и гистопатологической характеристике при биопсии. Лечение пациентов осуществляли внутривенным введением липосомального амфотерицина Б (АМБ) и позаконазолом. Кроме того, было проведено хирургическое удаление некротизированной ткани. Werthman-Ehrenreich et al. [38] описали случай COVID-19 с одновременным диагностированием ММ у ранее здоровой пациентки с признаками изменения умственного статуса и проптозом (выпячивание глазного яблока). Острый инвазивный ринусит – редкое заболевание, поражающее преимущественного индивидуумов с иммуносупрессией. По данным Mekonnen et al. [39], представивших случай инвазивного рино-орбитального ММ у пациента с COVID-19, своевременное распознавание и раннее начало антимикотической терапии – важное условие повышения выживаемости пациентов с ММ. Garg et al. [40] представили случай легочного ММ у 55-летнего мужчины из Индии с диабетом, тяжелой почечной недостаточностью и COVID-19, а также провели оценку семи ранее опубликованных случаев коинфекции COVID-19 и ММ. Из них 3 были выявлены в США, 2 – в Индии, по одному в Бразилии, Италии и Великобритании [41-43]. Наиболее распространенным фактором риска развития ММ был диабет, в одном случае он не был ранее диагностирован. У всех пациентов наблюдали ОРДС, связанный с COVID-19. Два из семи случаев были диагностированы посмертно. Авторы подтвердили, что лечение кортикостероидами, снижающими при COVID-19 смертность пациентов с тяжелой кислородной недостаточностью, вызывает дополнительную иммуносупрессию, повышающую риск развития плесневых микозов [44]. Диагноз ММ более сложен, чем ИЛА, при том, что оба заболевания имеют схожие факторы риска, клинические и рентгенологические характеристики. Однако выявление таких биомаркеров, как 1,3-β-d-глюкан (BDG) и галактоманнан (GM), помогающее в диагностике аспергиллеза, не может быть использовано при ММ в связи с их отсутствием у грибов порядка *Mucorales*. Идентификация описанного авторами случая ММ подтверждена с помощью MALDI-TOF-масс-спектрометрии. Благоприятный исход заболевания был обусловлен своевременным госпитальным контролем гипергликемии и лечением липосомальным АМБ.

Таким образом, неконтролируемый сахарный диабет и лечение кортикостероидами – основные факторы риска проявления инвазивного мукормикоза, который может развиваться в период заболевания COVID-19 или как его последствие.

Кандидоз

У пациентов с тяжелым течением COVID-19, подвергающихся лечению антибиотиками широкого спектра, с парентеральным питанием или длительной нейтропенией и другими факторами иммуносупрессии, риск кандидозной коинфекции значительно возрастает. Диагностика инвазивного кандидоза в основном зависит от использования культуральных методов с целью выделения *Candida* spp. из крови или из других образцов, собранных в стерильных условиях. Некультуральные тесты включают обнаружение маннана и антиманнанных IgG-антител, BDG и ПЦР, которые в клинической практике дополняют культивирование [45]. Основным недостатком культурального метода является длительность анализа – до 7 дней с последующей

идентификацией до вида и оценкой чувствительности изолята к лекарственным препаратам. Кроме того, метод культивирования уступает ПЦР по чувствительности, что не позволяет выделить грибок при глубоких формах заболевания, когда возбудитель не поступает в кровяное русло. Выявление в сыворотке BDG – важного компонента *Candida* и многих патогенных грибов (исключение составляет *Cryptococcus* spp., *Blastomyces* spp. и *Mucorales*) широко используется в клинической практике, хотя метод не позволяет дифференцировать *Candida* spp. от некоторых других видов грибов [46]. Комбинация методов, включающих тесты на маннан и антиманнанные IgG, характеризуется более высокой чувствительностью и специфичностью. Внедрение для диагностики кандидоза MALDI-TOF-масс-спектрометрии позволяет получить результат идентификации из изолированной колонии гриба уже через 5 минут и в течение 1 часа – из жидкой культуральной среды без этапа субкультивирования [45].

Salehi et al. [47] при исследовании в Иране 53 пациентов с COVID-19 и проявлениями орофарингеального кандидоза (ОФК) показали, что наиболее распространенным фактором риска являлась лимфопения (71%). Возбудителями заболевания чаще всего были *C. albicans* (70,7%), *C. glabrata* (10,7%) и *C. dubliniensis* (9,2%). Большинство выделенных штаммов проявляли чувствительность в отношении всех классов антибиотиков. Nucci et al. [48] оценили уровень встречаемости кандидоза у пациентов, госпитализированных до начала пандемии COVID-19 (январь-февраль 2020 г.) и в период пандемии (март-сентябрь 2020 г.). В первый период было выявлено 16 больных, во второй – 25 (из них 9 и с COVID-19). Частота кандидемии (на 2000 госпитализированных) составила 1,54 за первый период и 7,44 – за второй, а при учете только пациентов с коинфекцией COVID-19 – 14,8%. Авторы делают заключение, что одним из факторов повышения риска развития кандидемии является COVID-19. По данным Chowdhary et al. [49] в Нью-Дели (Индия) кандидемия была выявлена у 15 больных с критической степенью COVID-19, поступивших в ОИТ в апреле-июне 2020 г. В 2/3 случаев возбудителем кандидоза явился *C. auris* – наиболее опасный вид *Candida*, штаммы которого проявляют множественную лекарственную устойчивость к большинству антимикотиков и способны длительно персистировать на различных объектах. Уровень летальности пациентов составил 60%. В июле 2020 г. в департаменте здравоохранения штата Флорида (США) у четырех пациентов с COVID-19, находящихся в больнице скорой помощи, были выявлены 3 случая кандидемии и 1 – инфекции мочевого пузыря, вызванные *C. auris* [50]. Almeida et al. [51] описали первую вспышку, вызванную *C. auris* в Бразилии. После выявления в госпитале первого случая колонизации *C. auris* у пациента с COVID-19, был проведен скрининг культур, полученных при обследовании обслуживающего персонала и различных поверхностей в помещениях госпиталя. При исследовании 47 пациентов были обнаружены взятые из подмышечных впадин 8 образцов, положительных на *C. auris*. Наибольший процент культур получен с поверхностей термометров, используемых для подмышечного определения температуры тела. Они с большой вероятностью могли быть источником нозокомиального распространения гриба в госпитале. Микросателлитный анализ показал, что все изоляты *C. auris* принадлежали к Южно-Азиатской кладе. Летальность пациентов с коинфекцией COVID-19 и фунгией, вызванной *C. auris*, составила 33,3% в течение одного месяца. В другом исследовании были проанализированы эпизоды кандидемии у неонкологических больных в одном из медицинских центров США с мая 2014 г. по октябрь 2020 г. В группе из 38 пациентов без COVID-19 встречаемость инвазивного кандидоза составила 1,1%, по сравнению с 5,1% среди инфицированных COVID-19. Пациенты этой группы более длительные сроки находились в ОИТ и к ним чаще подключали центральные венозные катетеры [52]. При исследовании частоты встречаемости факторов риска,

способствующих развитию нозокомиальной кандидемии у больных, помещенных в ОИТ с COVID-19, у 8,9% отмечен более длительный период механической вентиляции легких, по сравнению с неинфицированными *Candida* spp. [53].

Рекомендации по лечению инвазивного кандидоза связаны с использованием эхинокандинов (каспофунгин, микофунгин и анидулафунгин), азолов (флуконазол, вориконазол, итраконазол) и липосомального АМБ [54].

Таким образом, все классические факторы риска, способствующие развитию инвазивного кандидоза, присутствуют в критической фазе большинства больных с COVID-19, помещенных в отделения интенсивной терапии. Они включают механическую вентиляцию легких, парентеральное питание, широкий спектр антибактериальных антибиотиков, подключение центральных венозных катетеров, пожилой возраст, сопутствующие хронические заболевания, лимфопению, применение кортикостероидов. К ним может быть добавлена терапия тоцилизумабом – моноклональным блокатором рецептора ИЛ-6, используемым для снижения его уровня при плохом прогнозе COVID-19, обусловленным тяжелой пневмонией. Antinori et al. [55] показали, что в группе из 43 больных с COVID-19, леченных этими препаратами, у трех развилась кандидемия, вызванная *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*. Следует отметить противоречивую оценку штаммов *Candida*, изолированных из респираторного тракта, в качестве агентов, вызывающих поражение паренхимы легких. Пока не существует точных стандартов для отличия колонизации *Candida* от легочного кандидоза [56], что создает трудности при оценке эффективности антимикотиков используемых для лечения больных COVID-19 с диагнозом инвазивного легочного кандидоза.

Пневмоцистоз

Близкородственные связи *Pneumocystis* spp. с грибами-аскомицетами позволили в настоящее время отнести их к дрожжеподобным грибам, хотя ранее их относили к простейшим. Тем не менее, некоторые особенности этих микроорганизмов являются нетипичными для грибов. Отсутствие эргостерола в цитоплазматической мембране делает их нечувствительными к антимикотикам, воздействующим на синтез эргостерола (АМБ, азолы). Кроме того, рост пневмоцист на питательных средах при культивировании *in vitro* не происходит. Пневмоцисты, выделяемые от человека при пневмониях, представляют отдельную группу – *Pneumocystis jirovecii*.

Молекулярные исследования по секвенированию генов выявили передачу пневмоцист от человека человеку. Пневмоцистная пневмония является частым симптомом проявления СПИДа и ВИЧ-инфицированных субъектов. Британская ВИЧ-ассоциация предлагает включить тестирование на ВИЧ всех пациентов, поступающих в госпитальные учреждения с предполагаемым диагнозом COVID-19 [57].

Установление диагноза коинфекции COVID-19 и пневмоцистной пневмонии затруднительно в связи с клинической и рентгенологической схожестью признаков этих двух болезней. Jeican et al. [58] описали случай заболевания 52-летнего мужчины, госпитализированного с тяжелым нарушением дыхания и умершего через 17 часов. Результат РТ-ПЦР на SARS-CoV-2 при поступлении был отрицательным. Однако повторное посмертное исследование частей легких выявило возбудителя COVID-19. Гистологическое обследование также обнаружило поражения, характерные для коинфекции: массивные легочные тромбозы, альвеолярный экссудат, двустороннее геморрагическое поражение надпочечников, плевральные и интраальвеолярные формы цист *P. jirovecii*. В связи с другими возможными случаями коинфекции COVID-19 с пневмоцистозом авторы рекомендуют систематическое исследование респираторных образцов у пациентов COVID-19 с тяжелыми формами пневмонии. Viceconte et al. [59]

недавно представили первый случай пневмоцистной пневмонии у иммунокомпетентного субъекта, выздоровевшего от COVID-19. На КТ с высоким разрешением были выявлены новые изменения в легких и *P. jirovecii* обнаружен в жидкости БАЛ. Терапия триметоприм-сульфаметоксазолом (20 мг/кг) и метилпреднизолоном (40 мг/кг) оказалась эффективной.

Факторы риска развития пневмоцистной пневмонии у больных COVID-19 многочисленны, но ведущими являются лимфопения и использование для лечения стероидов. Диагностика включает прямую микроскопию у пациентов с клинической и рентгенологической картиной предполагаемой пневмоцистной пневмонии.

Особо опасные микозы (ООМ)

К особо опасным микозам относят кокцидиоидомикоз (КМ), гистоплазмоз, бластомикоз и паракокцидиоидомикоз (ПКМ), Их возбудители – диморфные грибы, относящиеся ко II-й группе патогенности (опасности). Они являются первичными патогенами, вызывающими заболевания у иммунокомпетентных субъектов. Однако наиболее тяжелые формы ООМ с диссеминацией в различные органы возникают у иммунокомпрометированных субъектов.

Опубликованы несколько сообщений о развитии ООМ у больных COVID-19. В двух из них представлены данные о коинфекции COVID-19 с КМ.

КМ вызывается двумя видами грибов – *Coccidioides immitis* и *C. posadasii*, которые в мицелиальной форме существуют как почвенные сапротрофы в эндемичных регионах Юго-Запада США, Центральной и Южной Америки. Основными компонентами врожденного и приобретенного клеточного иммунитета при КМ являются CD4+ Т-хелперы 1 (Th1) и цитотоксические CD8+ Т-клетки [60,61]. Повреждение и снижение количества CD8+ Т-клеток оценивается как «функциональное истощение» и после заболевания COVID-19 [62,63]. Krauth et al. [64] описали случай диссеминированного КМ у субъекта, который находился на корабле США «Теодор Рузвельт» во время вспышки COVID-19. У него развилось легочное лихорадочное заболевание при положительном результате на SARS-CoV-2 в ПЦР. В связи с отсутствием выраженных симптомов COVID-19 медицинская помощь ему не понадобилась. Вместе с другими членами экипажа судна, инфицированными COVID-19, он был переправлен на остров Гуам, где через 30 дней был госпитализирован со значительной потерей веса, ночными потами, болями в костях и незаживающей язвой на предплечье. Функциональное обследование выявило генерализованный лимфаденит, а лабораторное исследование – лейкоцитоз с выраженной эозинофилией. Из-за подозрения на онкологическое заболевание он был транспортирован в клинику г. Сан-Диего (Калифорния), где при биопсии правого подмышечного лимфоузла был выявлен гранулематозный лимфаденит с элементами дрожжеподобных клеток, а на участке кожи с предплечья – толстостенные клетки, аналогичные тканевой фазе (сферулам) *Coccidioides* spp. При исследовании в РСК сыворотки крови обнаружены антикокцидиоидные IgM и IgG-антитела. Пациенту было начато лечение липосомальным АМБ (5 мг/кг веса), но оно было прекращено через 2 недели в связи с токсическим действием препарата на печень. Терапия была продолжена с помощью итраконазола (по 200 мг дважды в день), обеспечившего значительный клинический эффект. По мнению авторов публикации, вследствие заболевания COVID-19, у пациента произошла манифестация ранее субклинической инфекции, вызванной *Coccidioides*. Известно, что большинство случаев КМ у иммунокомпетентных субъектов являются бессимптомными [65] и диссеминированный КМ возникает у них крайне редко. Заболевание COVID-19 могло вызвать резкое снижение количества CD8+ Т-клеток, обусловившее потерю протективного иммунного клеточного ответа на *Coccidioides* у

ранее инфицированного субъекта. КМ не эндемичен в Гуаме – единственном месте, где находился пациент до прибытия в Калифорнию. В другом сообщении из США [66] отмечается, что пациент был инфицирован SARS-CoV-2 и, несмотря на консервативное лечение на дому, в связи с ухудшением здоровья был помещен в госпиталь, где у него был зафиксирован ОРДС, обусловленный мультифокальной двусторонней пневмонией. Вследствие нахождения пациента в эндемичном очаге КМ, был проведен серологический скрининг, который выявил IgM-антитела к *Coccidioides*. После лечения флуконазолом у пациента отмечено быстрое улучшение, и он был выписан из госпиталя. Авторы отмечают, что возможная коинфекция КМ и COVID-19 в эндемичных регионах микоза обуславливает необходимость своевременной диагностики КМ и проведение соответствующей терапии обоих заболеваний.

Гистоплазмоз – глобальный системный микоз, эндемичный во многих регионах Америки, но встречающийся и на других континентах. Он вызывается диморфным грибом *Histoplasma capsulatum* (в Африке – *H. duboisii*), обитающим преимущественно в почве, контаминированной выделениями птиц и летучих мышей. Инфицирование происходит при ингаляции микроконидий гриба. Тяжелые формы гистоплазмоза характерны для субъектов с выраженной иммуносупрессией, прежде всего, больных СПИДом. Сообщения о коинфекции гистоплазмоза с COVID-19 чаще отмечают у таких субъектов [67-69]. Сопутствующие заболевания легких способствуют развитию хронического легочного гистоплазмоза, тогда как острые и подострые формы чаще отмечают у ранее здоровых субъектов после вдыхания массивной дозы инокулюма [70,71]. de Macedo et al. [72] представили 2 случая острого легочного гистоплазмоза, наблюдаемого в течение двух недель в центре инфекционных заболеваний в Рио-де-Жанейро. Они не были связаны с общими источниками заражения. У обоих пациентов до начала проявления клинических симптомов микоза выявлен SARS-CoV-2. В связи с трудностями быстрого установления диагноза острого легочного гистоплазмоза культуральным методом использовали вестерн-блот анализ (ВБЛ) и ПЦР. С помощью гнездовой ПЦР была обнаружена ДНК *H. capsulatum* в мокроте, а в ВБА выявлены специфические Н- и М-линии антигенов гриба. Фрагмент амплификации ПЦР в 210 п.о. был секвенирован и установлена его 100% гомология со специфическим протеином *H. capsulatum* в 100 КДа. Положительные результаты диагностики гистоплазмоза позволили уже через 36 ч. после взятия проб начать лечение обоих пациентов итраконазолом, которое оказалось эффективным.

Таким образом, подтверждено, что COVID-19, индуцирующий повреждение легких, может способствовать развитию острого гистоплазмоза, возникающего после ингаляции конидий гриба из внешней среды. Кроме того, при тяжелых формах COVID-19 или проведении кортикостероидной терапии, может происходить реактивация латентного гистоплазмоза у инфицированных субъектов в эндемических регионах.

Паракокцидиоидомикоз (ПКМ) – системная инфекция, эндемичная в ряде стран Южной Америки [73]. После ингаляции конидий возбудителей (*Paracoccidioides* spp.), располагающихся в почве, у чувствительных субъектов развивается заболевание, проявляющееся в двух клинических формах. Наиболее часто (80%) хроническая форма с преимущественным поражением легких встречается у взрослых субъектов. Другая форма (ювенильный тип) появляется у молодых и приводит к многим осложнениям и даже смерти [74,75]. Заболевание ПКМ представляет фактор риска для развития тяжелых форм COVID-19 (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тканевый фиброз). Ювенильный тип ПКМ сопровождается выраженной иммуносупрессией и наиболее опасен в качестве коинфекции с COVID-19.

Клинические формы ПКМ связаны с двумя типами Т-хелперного иммунного ответа. Если при хронической форме сохраняется Т-клеточный ответ, то при острой

форме наличие выраженного гуморального ответа сопровождается супрессией клеточного иммунитета. При острой форме ПКМ активизируются связанные с Т-хелпером 2 (Th-2) цитокины с высоким уровнем ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-9 [76]. По-видимому, этот иммунный профиль больных ПКМ способствует прогрессированию COVID-19. В описанном de Macedo et al. [77] случае ПКМ у 19-летнего юноши из Бразилии при поступлении в инфекционную клинику Рио-де-Жанейро была отмечена прогрессирующая в течение нескольких месяцев потеря веса, увеличение ряда лимфатических узлов и диссеминированные кожные поражения. Гистологическое обследование выявило гранулематозный лимфаденит с наличием множественных почкующихся дрожжеподобных структур, типичных для *Paracoccidioides* spp. Специфические антитела к *Paracoccidioides* обнаружены в сыворотке больного. После госпитализации было начато лечение липидным комплексом АМБ. Через 2 недели у пациента возникли симптомы COVID-19 (высокая температура, почечная недостаточность, ОРДС). РТ-ПЦР назофарингеального секрета и БАЛ подтвердили заболевание. Эпидемиологическое расследование выявило нозокомиальную передачу вируса. Это первый описанный случай внутригоспитального COVID-19 у пациента с острым ювенильным ПКМ. Авторы полагают, что тяжелая форма ПКМ, связанная с выраженной иммуносупрессией, могла привести к прогрессированию COVID-19. Синдром «цитокинового шторма» и иммуносупрессия, отмеченные при COVID-19, в комбинации с уже нарушенным ранее иммунным ответом являются основанием для плохого прогноза подобной коинфекции [78,79].

Помимо описанных возбудителей инвазивных микозов, высокая агрессивность вируса SARS-CoV-2 в отношении легочной ткани и развитие обширных двусторонних альвеоло-интерстициальных поражений легких делает вероятным коинфекцию и другими микозами с первичным поражением легких (криптококкоз, фузариоз). Два случая заболевания, вызванных считающимся непатогенным видом дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, описаны при исследовании образцов крови пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии [80].

С целью повышения уровня диагностики инвазивных микозов у больных COVID-19 необходимо кроме культивирования шире использовать современные молекулярные методы (мультиплексные варианты ПЦР в режиме реального времени, секвенирование, MALDI-TOF-масс-спектрометрию и др.).

Заключение

В настоящее время возбудители микозов инфицируют миллиарды людей по всему миру, убивая более 1 млн ежегодно. Рост числа микозов тесно связан со значительным повышением количества иммунокомпрометированных субъектов вследствие использования для лечения многих заболеваний иммуносупрессивных средств, применение их при трансплантации органов, супрессия иммунитета у ВИЧ-инфицированных и пр. Увеличение частоты инвазивных микозов, связанных с оппортунистическими патогенами, возросло из-за повышения у многих субъектов чувствительности к непатогенным грибам, постоянно находящимся во внешней среде. Эти грибы выявляются и в клинических учреждениях, вызывая угрожающие жизни пациентов нозокомиальные заболевания.

Многие исследователи подчеркивают, что пациенты с COVID-19 имеют повышенный риск развития микотических коинфекций, особенно аспергиллеза, мукомикоза, кандидоза. Это связано не только с иммуносупрессией, вызванной непосредственно SARS-CoV-2, но и применением некоторых иммуносупрессивных препаратов для лечения тяжелых форм заболевания. Так, достоверно установлено, что

лечение больных с COVID-19 кортикостероидами является фактором риска развития инвазивного легочного аспергиллеза. Учитывая сложность диагностики многих микозов и отсутствие специфических тест-систем для идентификации ряда возбудителей, по-видимому, частота встречаемости микозов у пациентов с COVID-19 значительно выше, чем регистрируемая официально. Стандартизация процесса лабораторного тестирования коинфекций при COVID-19 пока не разработана, хотя клиническая и рентгенологическая дифференциация COVID-19 от поражений легких при многих вирусных, бактериальных и микотических инфекциях практически невозможна. Кроме того, взятие инвазивных образцов у субъектов с COVID-19 представляет значительный риск для медицинского персонала в связи с аэрозольным распространением возбудителя. Тем не менее, некоторые методы выявления биологических маркеров возбудителей микозов в неинвазивных клинически значимых образцах, позволяют провести раннюю диагностику микотических коинфекций с COVID-19 и своевременно начать антимикотическую терапию.

Литература

1. Lescure F.X., Bouadma L., Nguyen D. et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020. Vol.20. P.697–706. doi:10.1016/S1473-3099(20)30200-0.
2. Alanio A., Dellièrè S., Fodil S. Prevalence of putative invasive pulmonary *aspergillosis* in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020. Vol.8. P.e48–9. doi:10.1016/S2213-2600(20)30237-X.
3. Koehler P., Cornely O.A., Böttiger B.W. et al. COVID-19 associated pulmonary *aspergillosis*. *Mycoses.* 2020. Vol.63. P.528–34. doi:10.1111/myc.13096.
4. Blaize M., Mayaux J., Nabet C. et al. Fatal invasive *aspergillosis* and coronavirus disease in an immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis.* 2020. Vol.26. P.1636–7. doi:10.3201/eid2607.201603.
5. Prattes J., Valentin T., Hoenigl M. et al. Invasive pulmonary *aspergillosis* complicating COVID-19 in the ICU - A case report. *Med Mycol Case Rep.* 2020. Epub ahead of print. doi:10.1016/j.mmcr.2020.05.001.
6. Antinori S., Rech R., Galimberti L. et al. Invasive pulmonary *aspergillosis* complicating SARS-CoV-2 pneumonia: A diagnostic challenge. *Travel Med Infect Dis.* 2020. Vol.101752. Epub ahead of print. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101752.
7. Rutsaert L., Steinfert N., Van Hunsel T. et al. COVID-19-associated invasive pulmonary *aspergillosis*. *Ann Intensive Care.* 2020. Vol.10. P.71. doi:10.1186/s13613-020-00686-4.
8. Wang J., Yang Q., Zhang P. et al. Clinical characteristics of invasive pulmonary *aspergillosis* in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Crit Care.* 2020. Vol.24. P.299. doi:10.1186/s13054-020-03046-7.
9. Meijer E.F., Dofferhoff A.S., Hoiting O. et al. Azole-resistant COVID-19-associated pulmonary *aspergillosis* in an immunocompetent host: a case report. *J Fungi (Basel).* 2020. Vol.6. P.79. doi:10.3390/jof6020079.
10. Ghelfenstein-Ferreira T., Saade A., Alanio A. et al. Recovery of a triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* in respiratory specimen of COVID-19 patient in ICU - A case report. *Med Mycol Case Rep.* 2020. Epub ahead of print. doi:10.1016/j.mmcr.2020.06.006.

11. Santana M.F., Pivoto G., Alexandre M.A.A. et al. Confirmed invasive pulmonary *Aspergillosis* and COVID-19: the value of postmortem findings to support antemortem management. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020. Vol.53. P.e20200401. doi:10.1590/0037-8682-0401-2020.
12. Bartoletti M., Pascale R., Cricca M. et al. PREDICO study group. Epidemiology of invasive pulmonary *aspergillosis* among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. ciaa1065; Epub ahead of print. doi:10.1093/cid/ciaa1065.
13. Nasir N., Farooqi J., Mahmood S.F. et al. COVID-19-associated pulmonary *aspergillosis* (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses*. 2020. Vol.63. P.766–70. doi:10.1111/myc.13135.
14. Van Biesen S., Kwa D., Bosman R.J. et al. Detection of invasive pulmonary *aspergillosis* in COVID-19 with non-directed bronchioalveolar lavage. *Am J Respir Crit Car Med*. 2020. [Epub ahead of print].
15. Flikweert A.W., Grootenboers M.J.J.H., Yick D.C.Y. et al. Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive *aspergillosis*, a case series. *J Crit Care*. 2020. Vol.59. P.149–55. doi:10.1016/j.jcrc.2020.07.002.
16. Falces-Romero I., Ruiz-Bastián M., Díaz-Pollán B. et al. SARS-CoV-2 Working Group. Isolation of *Aspergillus* spp. in respiratory samples of patients with COVID-19 in a Spanish Tertiary Care Hospital. *Mycoses*. 2020. Vol.63. P.1144–8. doi:10.1111/myc.13155.
17. Helleberg M., Steensen M., Arendrup M.C. Invasive *aspergillosis* in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2020. Vol.S1198-743X(20)30474-2. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.047.
18. White P.L., Dhillon R., Cordey A. et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis*. 2020. Vol.ciaa1298. doi:10.1093/cid/ciaa1298.
19. Delliére S., Dudoignon E., Fodil S. et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary *aspergillosis* in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020. Vol.27(5). P.790.e1-790.e5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.005.
20. Lamothe F., Glampedakis E., Boillat-Blanco N. et al. Incidence of invasive pulmonary *aspergillosis* among critically ill COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020. Vol.S1198-743X(20)30412-2.
21. Meijer E.F., Dofferhoff A.S., Hoiting O. et al. COVID-19-associated pulmonary *aspergillosis*: a prospective single-center dual case series. *Mycoses*. 2021. Vol.64(4). P.457-464. doi: 10.1111/myc.13254.
22. Fekkar A., Lampros A., Mayaux J. et al. Occurrence of invasive pulmonary fungal infections in patients with severe COVID-19 admitted to the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021. Vol.203(3). P.307-317. doi: 10.1164/rccm.202009-3400OC.
23. Netea M.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Domínguez-Andrés J. et al. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020. Vol.181(5). P.969–977. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.042.

24. Mitaka H., Kuno T., Takagi H. et al. Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary *aspergillosis*: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2021. doi: 10.1111/myc.13292.
25. Van Arkel A.L.E., Rijpstra T.A., Belderbos H.N.A. et al. COVID-19-associated pulmonary *aspergillosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. <https://doi.org/10.1164/reem.202004-10381e>.
26. Blot S.I., Taccone F.S., Van den Abeele A.M. et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary *aspergillosis* in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. Vol.186(1). P.56–64. doi: 10.1164/rccm.201111-1978OC.
27. Patterson T.F., Thompson G.R., 3rd, Denning D.W. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of *aspergillosis*: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016. Vol.63(4). P:e1–e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
28. Шагдилеева Е.В., Зайцева Е.А., Шадривова О.В. и др. Хронический аспергиллез легких у пациентов после перенесенной COVID-19: описание клинических случаев и обзор литературы. *Проблемы медицинской микологии*. 2020. Т.22. №4. С.8-14.
29. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A., et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary *aspergillosis*: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol.S1473-3099 (20) 30847-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
30. Prakash H., Chakrabarti A. Epidemiology of *mucormycosis* in India. *Microorganisms*. 2021. Vol.9(3). P.523. doi: 10.3390/microorganisms9030523.
31. Prakash H., Ghosh A.K., Rudramurthy S.M. et al. A prospective multicenter study on *mucormycosis* in India: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med. Mycol*. 2019. Vol.57. P.395–402. doi: 10.1093/mmy/myy060.
32. Patel A., Kaur H., Xess I. et al. A multi-centre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of *mucormycosis* in India. *Clin. Microbiol. Infect*. 2020. Vol.26. P.944.e9–944.e15. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.021.
33. Jeong W., Keighley C., Wolfe R. et al. The epidemiology and clinical manifestations of *mucormycosis*: A systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin. Microbiol. Infect*. 2019. Vol.25. P.26–34. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011.
34. Song G., Liang G., Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia*. 2020. P.1–8. doi: 10.1007/s11046-020-00462-9.
35. Skiada A., Lass-Floerl C., Klimko N. et al. Challenges in the diagnosis and treatment of *mucormycosis*. *Med Mycol*. 2018. Vol.56(suppl 1). P.93–101. doi: 10.1093/mmy/myx101.
36. Dadwal S.S., Kontoyiannis D.P. Recent advances in the molecular diagnosis of *mucormycosis*. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018. Vol.18(10). P.845–854. doi: 10.1080/14737159.2018.1522250.
37. Sen M., Lahane S., Lahane T. P. et al. Mucor in Viral Land: A tale of two pathogens. *Indian J Ophthalmol*. 2021. Vol.69(2). P.244-252. doi: 10.4103/ijo.IJO_3774_20.

38. Werthman-Ehrenreich A. *Mucormycosis* with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021. Vol.42. P.264.e5-264.e8. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.032.
39. Mekonnen Z.K., Ashraf D.C., Jankowski T. et al. Acute Invasive Rhino-Orbital *Mucormycosis* in a Patient With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021. Vol.37(2). P.e40-e80. doi: 10.1097/IOP.0000000000001889.
40. Garg D., Muthu V., Sehgal I. S. et al. Coronavirus disease (Covid-19) associated *mucormycosis* (CAM): case report and systematic review of literature. *Mycopathologia*. 2021. P.1–10. doi: 10.1007/s11046-021-00528-2.
41. Hanley B., Naresh K.N., Roufousse C. et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020. Vol.1(6). P.e245–e253. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4.
42. Monte Junior E.S.D., Santos M., Ribeiro I.B. et al. Rare and fatal gastrointestinal *mucormycosis* (*Zygomycosis*) in a COVID-19 patient: a case report. *Clin Endosc*. 2020. Vol.53(6). P.746–749. doi: 10.5946/ce.2020.180.
43. Pasero D., Sanna S., Liperi C. et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary *mucormycosis*. *Infection*. 2020. doi:10.1007/s15010-020-01561-x.
44. Apicella M., Campopiano M.C., Mantuano M. et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020. Vol.8(9). P.782–792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
45. Ibanez-Martinez E., Ruiz-Gaitan A., Peman-Garcia J. Update on the diagnosis of invasive fungal infection. *Rev Esp Quimioter*. 2017. Vol.30(Suppl 1). P.16–21.
46. Hage C.A., Carmona E.M., Epelbaum O. et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol.200(10). P.1326. doi: 10.1164/rccm.201906-1185ST.
47. Salehi M., Ahmadikia K., Badali H. et al. Opportunistic Fungal Infections in the Epidemic Area of COVID-19: A Clinical and Diagnostic Perspective from Iran. *Mycopathologia*. 2020. Vol.185(4). P.607-611. doi: 10.1007/s11046-020-00472-7.
48. Nucci M., Barreiros G., Guimares L. et al. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*. 2021. Vol.64(2). P.152-156. doi: 10.1111/myc.13225.
49. Chowdhary A., Tarai B., Singh A. et al. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April-July 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020. Vol.26(11). P.2694-2696. doi: 10.3201/eid2611.203504.
50. Prestel C., Anderson E., Forsberg K. et al. *Candida auris* Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit - Florida, July-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021. Vol.70(2). P.56-57. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e3.
51. Almeida J.N., Brandao I.B., Francisco E.C. et al. Axillary Digital Thermometers uplifted a multidrug-susceptible *Candida auris* outbreak among COVID-19 patients in Brazil. *Mycoses*. 2021. doi: 10.1111/myc.13320.

52. Macauley P., Epelbaum O. Epidemiology and Mycology of Candidaemia in non-oncological medical intensive care unit patients in a tertiary center in the United States: Overall analysis and comparison between non-COVID-19 and COVID-19 cases. *Mycoses*. 2021. Vol.64(6). P.634-640. doi: 10.1111/myc.13258.
53. Bishburg E., Okoh A., Nagarakanti S.R. et al. Fungemia in COVID-19 ICU patients, a single medical center experience. *J Med Virol*. 2021. Vol.93(5). P.2810-2814. doi: 10.1002/jmv.26633.
54. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016. Vol.62(4). Vol.e1–e50. doi: 10.1093/cid/civ933.
55. Antinori S., Bonazzetti C., Gubertini G. et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev*. 2020. P.102564–102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102564.
56. Peman J., Ruiz-Gaitan A., Garcia-Vidal C. et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev Iberoam Micol*. 2020. Vol.37(2). P.41-46. doi: 10.1016/j.riam.2020.07.001.
57. Kelly S., Waters L., Cevik M. et al. *Pneumocystis pneumonia*, a COVID-19 mimic, reminds us of the importance of HIV testing in COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2020. Vol.20(6). P.590-592. doi: 10.7861/clinmed.2020-0565.
58. Jeican I.I., Inisca P., Gheban D. et al. COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* pulmonary coinfection - the first case confirmed through autopsy. *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol.57(4). P.302. doi: 10.3390/medicina57040302.
59. Viceconte G., Buonomo A.R., Lanzardo A. et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in an immunocompetent patient recovered from COVID-19. *Infect Dis (Lond)*. 2021. Vol.53(5). P.382-385. doi: 10.1080/23744235.2021.1890331.
60. Nanjappa S.G., Heninger E., Wüthrich M. et al. Protective antifungal memory CD8 + T cells are maintained in the absence of CD4 + T cell help and cognate antigen in mice. *J Clin Invest*. 2012. doi: 10.1172/JCI58762.
61. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al.: Targets of T-cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020. Vol.181(7). P.1489–1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
62. De Biasi S., Meschiari M., Gibellini L. et al.: Marked T-cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun* 2020. Vol.11(1). P.1–17. doi: 10.1038/s41467-020-17292-4.
63. Zheng M., Gao Y., Wang G. et al.: Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020. Vol.17(5). P.533–5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
64. Krauth D.S., Jamros C.M., Rivard S.C. et al. Accelerated progression of disseminated *coccidioidomycosis* following SARS-CoV-2 infection: a case report. *Mil Med*. 2021. Vol.usab132. doi: 10.1093/milmed/usab132.
65. Brown J., Benedict K., Park B.J. et al. *Coccidioidomycosis*: epidemiology. *Clin Epidemiol*. 2013. Vol.5(1). P.185–97. doi: 10.2147/CLEP.S34434.

66. Chang C.C., Senining R., Kim J. et al. An acute pulmonary *coccidioidomycosis* coinfection in a patient presenting with multifocal pneumonia with covid-19. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2020. Vol. 8. P.1-3. doi: 10.1177/2324709620972244.
67. Messina F.A., Marin E., Caceres D.H. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Patient with Disseminated *Histoplasmosis* and HIV—A Case Report from Argentina and Literature Review. *J. Fungi*. 2020. Vol.6. P.275. doi: 10.3390/jof6040275.
68. Basso R.P., Poester V.R., Benelli J.L. et al. COVID-19-Associated *Histoplasmosis* in an AIDS Patient. *Mycopathologia*. 2020. Vol.186. P.109–112. doi: 10.1007/s11046-020-00505-1.
69. Bertolini M., Mutti M.F., Barletta J.A. et al. COVID-19 Associated with AIDS-Related Disseminated *Histoplasmosis*: A Case Report. *Int. J. STD AIDS*. 2020. Vol.31. P.1222–1224. doi: 10.1177/0956462420957518.
70. Wheat L.J., Azar M.M., Bahr N.C. et al. *Histoplasmosis*. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2016. Vol.30. P.207–227. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.009.
71. Azar M.M., Hage C.A. Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of *Histoplasmosis*. *Clin. Chest. Med.* 2017. Vol.38. P.403–415. doi: 10.1016/j.ccm.2017.04.004.
72. De Macedo P.M., Freitas A.D., Bartholo T.P. et al. Acute pulmonary *histoplasmosis* following covid-19: novel laboratorial methods aiding diagnosis. *J Fungi (Basel)*. 2021. Vol.7(5). P.346. doi: 10.3390/jof7050346.
73. Martinez R. New Trends in *Paracoccidioidomycosis* epidemiology. *J Fungi (Basel)*. 2017. Vol.3(1). P.1. doi: 10.3390/jof3010001.
74. Shikanai-Yasuda M.A., Mendes R.P., Colombo A.L. et al. Brazilian guidelines for the clinical management of *paracoccidioidomycosis*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017. Vol.50(5). P.715–740. doi:10.1590/0037-8682-0230-2017.
75. de Macedo P.M., Almeida-Paes R., Freitas D.F. et al. Acute juvenile *Paracoccidioidomycosis*: A 9-year cohort study in the endemic area of Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017. Vol.11(3). P.e0005500 doi:10.1371/journal.pntd.0005500.
76. Mendes R.P., Cavalcante R.S., Marques S.A. et al. *Paracoccidioidomycosis*: Current Perspectives from Brazil. *Open Microbiol J*. 2017. Vol.11. P.224–282. doi:10.2174/1874285801711010224.
77. de Macedo P.M., Freitas D.F.S., Varon A.G. et al. COVID-19 and acute juvenile *paracoccidioidomycosis* coinfection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020. Vol.14(8). P.e0008559. doi: 10.1371/journal.pntd.0008559.
78. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. P.395(10229). P.1033–1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
79. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol*. Epub 2020 Apr 6. doi:10.1038/s41577-020-0305-6.
80. Ventoulis I., Sarmourli T., Amoiridou P. et al. Bloodstream infection by *Saccharomyces cerevisiae* in two COVID-19 patients after receiving supplementation of *Saccharomyces* in the ICU. *J Fungi*. 2020. Vol.6. P.98. doi: 10.3390/jof6030098.

