

DOI: 10.34921/amj.2022.2.023

Filenko B.M., Royko N.V., Starçenko İ.İ., Proskurnya S.A., Nikolenko D.Y.**COVID-19 VƏ AĞCIYƏR ASPERGİLYOZU KOİNFeksiYASININ
KLİNİK-MORFOLOJİ ANALİZİ***Poltava Dövlət Tibb Universitetinin Seksion kursla birgə patoloji anatomiya kafedrası,
Poltava, Ukrayna*

Xülasə. Məqalədə COVID-19-la assosiasiya etmiş ağciyər aspergilyozu olan və xəstənin həyatda olduğu dövrdə diaqnozu qoyulmayan praktik müşahidənin klinik-morfoloji analizinin nəticələri haqqında məlumat verilmişdir. COVID-19-la assosiasiya edən ağciyər aspergilyozu genis yayılmış ağırlaşmalardan biridir. Lakin bir çox hallarda ağciyər aspergilyozunun COVID-19-la assosiasiya etmiş forması həm klinik əlamətlərinin aydın olmamasına, həm də həkimlərin bu haqda məlumatsızlığına görə diaqnostikadan kənarda qalır. Müşahidə edilmiş xəstədə sağ ağciyərin aşağı hissəsində rentgenoloji müayinədə destruksiya əlamətlərinə malik infiltrat nəzərə çarpmışdır. Bu, bakterial infeksiya ilə əlaqəli destruktiv pnevmoniya kimi dəyərləndirilmişdir. Lakin xəstədə II tip şəkərli diabet olmasına baxmayaraq, aspergilyozu istisna etmək üçün əlavə müayinə metodları tətbiq edilməmişdir. Bundan əlavə, Aspergillus tipli göbələkciklərin ağciyər toxumasına daxil olmasına bronxial epitelin qoruyucu xassəsinin pozulması və ozeltamivir tipli dərman preparatlarının təsiri də şərait yarada bilər. Müəlliflərin fikrincə, COVID-19-un diaqnostika, müalicə və profilaktika strategiyasının hazırlanması zamanı invaziv ağciyər aspergilyozunun yaranması riski olan xəstələrdə bu xəstəliklərin qarşılıqlı təsirinin tədqiqinin əhəmiyyəti vardır.

Açar sözlər: koinfeksiya, invaziv aspergilyoz, COVID-19, ölümdənsonrakı diaqnostika

Ключевые слова: коинфекция, инвазивный аспергиллез, COVID-19, посмертная диагностика

Keywords: coinfection, invasive aspergillosis, COVID-19, postmortem diagnostics

Филенко Б.М., Ройко Н.В., Старченко И.И., Проскурня С.А., Николенко Д.Е.**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОИНФЕКЦИИ COVID-19
И АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЕГКИХ***Кафедра патологической анатомии с секционным курсом Полтавского государственного
медицинского университета, Полтава, Украина*

Представленный клинико-морфологический анализ случая из практики ставит целью исследовать и описать информацию о COVID-19-ассоциированном аспергиллезе легких не диагностированном при жизни. COVID-19 ассоциированный легочный аспергиллез является довольно распространенным осложнением. Однако большинство случаев аспергиллеза легких ассоциированного с COVID-19 не диагностируются из-за трудностей его верификации и отсутствия клинической осведомленности врачей. В данном случае у пациентки рентгенологически субплеврально в нижней части правого легкого обнаружен инфильтрат с признаками деструкции, что было расценено как деструктивная пневмония в результате присоединения бактериальной инфекции. Но для исключения аспергиллеза не было проведено дополнительных методов исследования несмотря на то, что пациентка была иммунологически скомпрометирована наличием у нее сахарного диабета II типа. Кроме того, проникновению *Aspergillus* могло способствовать нарушение защитных свойств бронхиального эпителия, применение лекарственных препаратов, таких как озельтамивир. Новые исследования позволят оценить клинические взаимодействия и определения групп риска пациентов с инвазивным легочным аспергиллезом при тяжелом течении COVID-19, что важно в разработке стратегий диагностики, лечения и профилактики.

Несмотря на достижения современной медицины, пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжает угрожать обществу в результате высокой смертности населения [1, 2]. Значительное количество исследователей сообщают о сопутствующих инфекциях при COVID-19, вызванных вирусами и бактериями, однако данные о коинфекции SARS-CoV-2 и аспергиллеза ограничены, а прогноз при сочетании этих двух возбудителей крайне неблагоприятный [3].

Аспергилез – оппортунистическая инфекция, вызванная сапрофитными конидиальными грибами рода *Aspergillus* (*A. fumigates*, *A. niger*, *A. flavus* и др.), основной средой обитания которой является почва. Несмотря на ежедневное вдыхание спор *Aspergillus*, болезнь развивается только у людей с измененной иммунной системой или хронической патологией легких [4, 5].

Среди висцеральных поражений чаще развивается бронхолегочный аспергиллез, при котором выделяют три основные формы: аллергический бронхолегочный аспергиллез, хронический легочный аспергиллез и инвазивный легочный аспергиллез (ИЛА). Клиническое проявление заболевания в значительной степени зависит от взаимодействия между грибом и хозяином. Однако, вследствие широкого использования химиотерапевтических и иммуносупрессивных препаратов все более часто встречается дублирование этих форм, что проявляется широким спектром клинических проявлений [6].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез, встречающийся преимущественно у пациентов с бронхиальной астмой или муковисцидозом, обусловлен реакцией гиперчувствительности легких на ингаляцию *Aspergillus* [7]. Хронический легочный аспергиллез характеризуется локальной инвазией легких с формированием аспергиллемы и наблюдается преимущественно у пациентов с хроническим заболеванием легких [8]. Инвазивный легочный аспергиллез является тяжелым заболеванием с острым или подострым течением, которое может быть выявлено у пациентов с нейтропенией, тяжелым иммунодефицитом, хронической обструктивной болезнью легких,

сахарным диабетом, при применении глюкокортикоидов и антибиотиков широкого спектра. Однако может развиваться также у пациентов без нейтропении и иметь различные клинические проявления, часто ошибочно диагностируемые клиницистами, как другие инфекционные заболевания [9].

Представленный клинико-морфологический анализ случая из практики ставит целью исследовать и описать информацию о COVID-19 ассоциированном аспергиллезе легких не диагностированный при жизни.

Случай из практики. Больная Ш., 60 лет, доставлена в больницу бригадой экстренной медицинской помощи в тяжелом состоянии. При осмотре: сознание заторможенное, температура тела 36,2°, частота дыхания – 23/мин., SpO₂ – 74%. Из анамнеза известно, что пациентка заболела остро за 5 дней до госпитализации. У нее появилась общая слабость, ломота в теле, головная боль, исчезло ощущение запахов и вкуса. За медицинской помощью больная не обращалась, лечилась самостоятельно. В связи с ухудшением состояния госпитализирована в инфекционное отделение Центральной районной больницы. Экспресс-тест на SARS-CoV-2, проведенный в приемном отделении, был положительный.

Лабораторные исследования показали повышение уровня мочевины (361,7 мг/дл), креатинина (8,95 мг/дл) и С-реактивного белка (13 мг/л); глюкоза крови – 29,3 ммоль/л; лейкоциты – $7,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 279×10^9 /л, гемоглобин – 117 г/л, нейтрофилы – 83%, лимфоциты 13%. ПЦР-тест методом rRT-PCR на SARS-CoV-2 – положительный. Рентгенограмма органов грудной клетки: диффузное затемнение в обоих легких до 75%, в нижней доле правого легкого обнаружен узловатый инфильтрат с деструкцией. Компьютерная томография (КТ) не проводилась. Посев крови на рост бактерий был отрицательным. Больная консультирована консилиумом врачей в составе инфекциониста, реаниматолога-анестезиолога, невропатолога, эндокринолога, кардиолога.

По результатам обследования был поставлен клинический диагноз: Острая респираторная вирусная болезнь COVID-19. Внегоспитальная субтотальная деструктивная пневмония – IV клиническая группа. Субкомпенсированный сахарный диабет II типа. Вторичная дисциркуляторно-дисметаболическая энцефалопатия II-III степени. Вторичная кардиопатия. Острая сердечная недостаточность.

Больной было назначено лечение в соответствии с установленным диагнозом:

озельтамивир (150 мг/сут), азитромицин (500 мг/сут), цефтриаксон (2 г/сут), фуросемид (60 мг/сут) и эноксапарин (40 мг/сут). Кортикостероидные препараты не использовались.

Несмотря на терапевтические мероприятия, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность, в связи с чем была переведена на искусственную вентиляцию легких. На седьмой день стационарного лечения на фоне интенсивной терапии у больной констатирована клиническая смерть, реанимационные мероприятия были безуспешными, пациентка скончалась. Проведено санкционированное вскрытие трупа умершей (форма информированного согласия и разрешение на публикацию данного случая были подписаны законными представителями).

Во время вскрытия макроскопически отмечалась гиперемия слизистой оболочки гортани, трахеи, главных и долевых бронхов. В их просветах обнаруживалось небольшое количество беловатой полупрозрачной слизи. Легкие не деформированы, вишневого цвета с участками уплотнения (Рис. 1 а). Ткань обоих легких на разрезе тусклая, маловоздушная, суховатая. С поверхности разреза стекало небольшое количество кровянистой жидкости. Субплеврально в нижней доле правого легкого обнаружен очаг размером 4×5 см, буро-серого цвета с наслоениями фибрина на плевре. На разрезе данный участок был дряблой консистенции, серо-черного цвета с наличием полости с рыхлой стенкой (Рис. 1 б). Фрагмент ткани взят для микробиологического исследования.

Микроскопические изменения в легочной ткани характеризовались выраженным полно-

кровием сосудов и капилляров межальвеолярных перегородок. В альвеолах отмечается диффузная лейкоцитарная инфильтрация с нитями и глыбками фибрина, скоплениями слущенного эпителия, отежной жидкости с примесью эритроцитов. На стенках межальвеолярных перегородок и респираторных бронхиол наблюдается организация масс фибрина в виде гиалиновых мембран (рис. 2 а). Стенки бронхов с выраженным полнокровием сосудов слизистой оболочки и умеренной лимфолейкоцитарной инфильтрацией. В бронхах мелкого калибра обнаруживается базально-клеточная гиперплазия эпителия (рис. 2, б) с очаговой плоскоклеточной метоплазией. Просветы единичных бронхов среднего калибра обтурированы клубками мицелия гриба рода *Aspergillus* (Рис. 2 в). Субплеврально определяются полости с пристеночными скоплениями септированного мицелия, который дихотомически разветвляется под острым углом, имеет неравномерную окраску при окрашивании гематоксилином и эозином и окружены конидиями коричневого цвета. От мицелия в перпендикулярном направлении отходят булавовидные ответвления – конидиеносцы (Рис. 2 г). Стенки полости и близлежащая зона – с некрозами и обильной лейкоцитарной инфильтрацией. Мицеллы гриба также обнаруживаются в отдельных сосудах мелкого и среднего калибра. Лабораторно было идентифицировано *A. fumigatus*.

Другие патоморфологические данные подтвердили наличие заболеваний у пациентки, диагностированные при жизни.

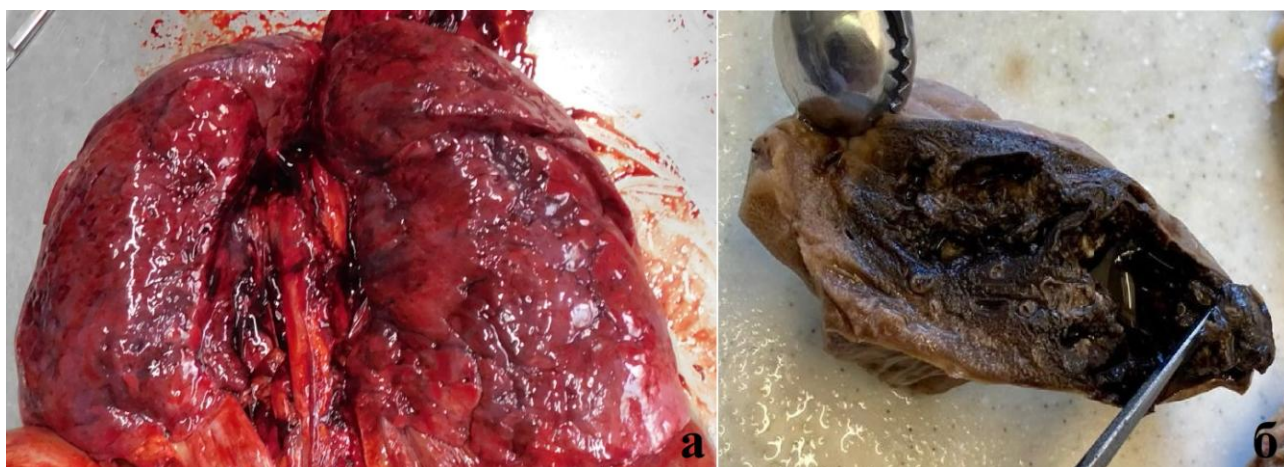


Рис. 1. Макроскопические изменения легких больной Ш.: **а** – общий вид легких; **б** – патологически измененный фрагмент легкого, фиксированный в 10% растворе нейтрального формалина.

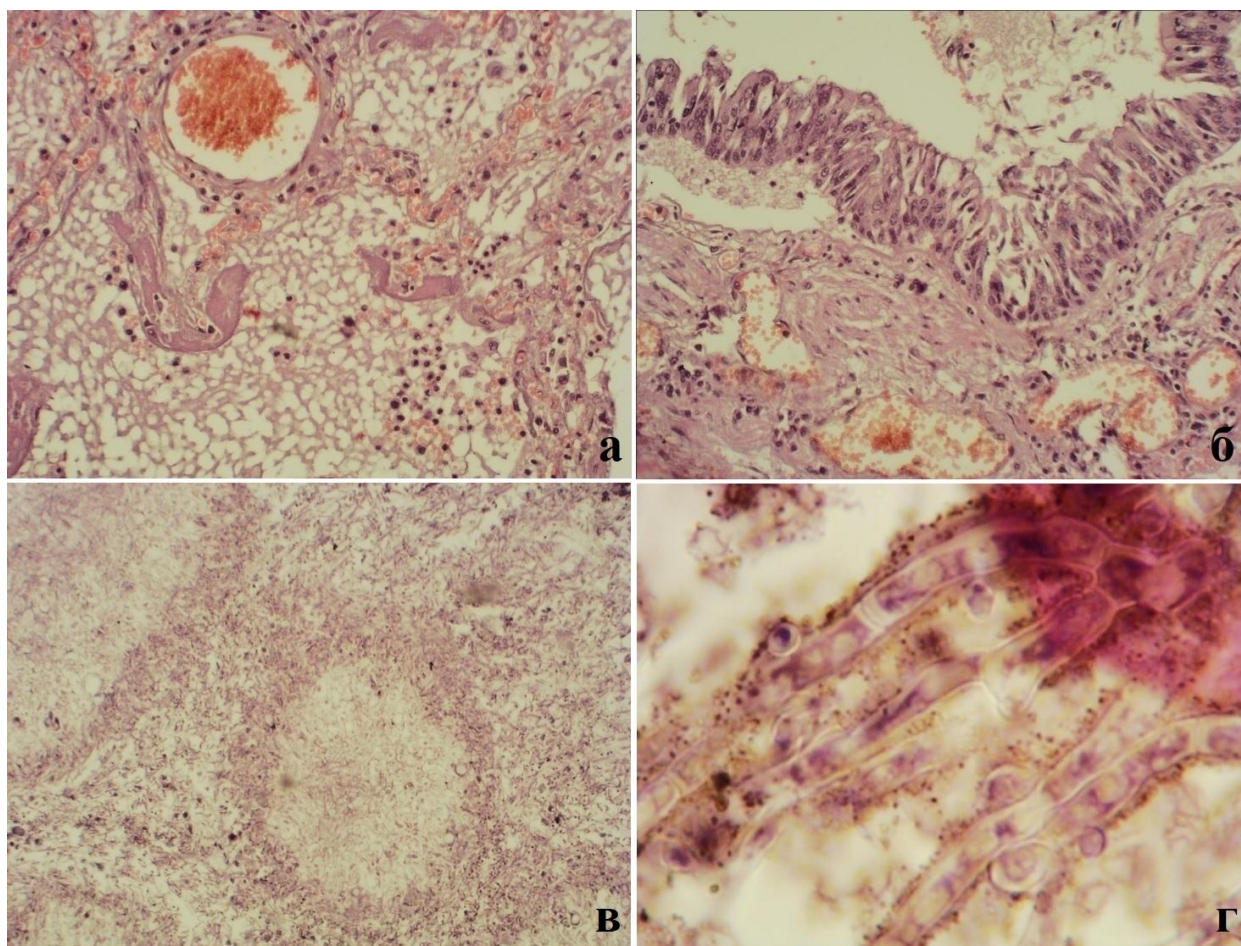


Рис. 2. Микроскопическая картина изменений в легких больной Ш.: а – изменения в альвеолах, увеличение $\times 100$; б – базальноклеточная гиперплазия эпителия бронха, увеличение $\times 100$; в – клубки мицелия, увеличение $\times 100$; г – гифы гриба рода *Aspergillus*, увеличение $\times 1000$.

Обсуждение. COVID-19 ассоциированный легочный аспергиллез является довольно распространенным осложнением, особенно в отделениях интенсивной терапии [10, 11]. Однако, большинство случаев аспергиллеза легких ассоциированного с COVID-19 не диагностируются из-за трудностей его верификации и отсутствия клинической осведомленности. Основной проблемой остается диагностика легочного аспергиллеза у пациентов с тяжелым течением COVID-19, поскольку эффективность диагностических биомаркеров *Aspergillus* остается неоптимальной. А именно, выявление галактоманна в сыворотке крови обычно отрицательное даже у пациентов с доказанным легочным аспергиллезом при COVID-19.

Данный анализ рассматривает случай легочного аспергиллеза у пациентки с тяжелым течением COVID-19 с отсутствием

четких клинических признаков ИЛА на протяжении всего периода госпитализации. По нашему мнению, пациентка была иммунологически скомпрометирована наличием у нее сахарного диабета II типа. Кроме того, проникновению *Aspergillus* может способствовать нарушение защитных свойств бронхиального эпителия [13]. Также необходимо учитывать, что применение лекарственных препаратов, таких как озельтамивир, потенциально могут блокировать нейраминидазу, повышая восприимчивость пациентов к ИЛА [14]. Использование кортикостероидов может способствовать развитию инвазивного аспергиллеза легких.

Проявления аспергиллеза могут варьировать от воспалительной реакции дыхательных путей до некроза легочной ткани с формированием полостей [15]. В данном случае у пациентки рентгенологически

субплеврально в нижней части правого легкого обнаружен инфильтрат с признаками деструкции, что было расценено как деструктивная пневмония в результате присоединения бактериальной инфекции. Для уточнения диагноза необходимо провести бронхоскопию и забор материала для бактериологического исследования, что имеет высокую специфичность при проведении бронхоальвеолярного лаважа. Ранее же назначение противогрибковых препаратов может улучшить клинический результат [15, 16]. Однако процедура не была проведена с учетом тяжести состояния пациентки и из-за повышения риска передачи COVID-19.

Aspergillus fumigatus является наиболее распространенным патогеном, вызывающим инвазивный аспергиллез и одним из наиболее изученных видов рода *Aspergillus* [17]. Тем не менее, все еще остаются вопросы относительно патогенеза развития COVID-19 ассоциированного аспергиллеза

легких. По современным представлениям, наибольшее значение в развитии инвазивного аспергиллеза при COVID-19 имеет влияние интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-10) и чувствительность Т-клеток. Последующие исследования патогенеза могут способствовать усовершенствованию методов лечения, в том числе с использованием иммуномодуляторов. [18].

Выводы. В данном клиническом случае не было проведено КТ-исследование легких, определение галактоманна и посева на грибок бронхиального аспирата, в результате чего не был диагностирован аспергиллез и, соответственно, не назначена вовремя противогрибковая терапия. Новые исследования позволят оценить частоту возникновения инвазивного легочного аспергиллеза при тяжелом течении COVID-19, их клинического взаимодействия и определения групп риска пациентов, что важно в разработке стратегий диагностики, лечения и профилактики.

REFERENCES

1. Sovhyria S.M., Filenko B.M., Royko N.V., Starchenko I.I., Pyatybratov A.Yu., Kyslyy V.F. COVID-19-related pathological changes in the kidneys: own observations and literature review // *Azerbaijan Medical Journal*. 2022; (1): 125–130.
2. Sultanova M.J. Chest x-ray in COVID-19 pneumonia: Radiological appearances and clinical correlation // *Azerbaijan Medical Journal*. 2021;2:69–74.
3. Lai C-C, Yu W-L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(1):46-53. Doi: 10.1016/j.jmii.2020.09.004.
4. Cadena J., Thompson 3rd G.R., Patterson T.F. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment // *Infectious disease clinics of North America*. 2021;35(2):415-434.
5. Latgé J-P., Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;33(1):e00140-18. Doi:org/10.1128/CMR.00140-18.
6. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis // *Respiratory Medicine*. 2018;141:121-131. Doi:10.1016/j.rmed.2018.06.029.
7. Muthu V., Sehgal I.S., Prasad K.T., Dhooria S., Garg M., Aggarwal A.N., et al. Epidemiology and outcomes of allergic bronchopulmonary aspergillosis in the elderly // *Mycoses*. 2022;65:71-78. Doi:10.1111/myc.13388.
8. Despois O., Chen S.C., Gilroy N., Jones M., Wu P., Beardsley J. Chronic Pulmonary Aspergillosis: Burden, Clinical Characteristics and Treatment Outcomes at a Large Australian Tertiary Hospital // *Journal of Fungi*. 2022;8(2):110. Doi:10.3390/jof8020110.
9. Liu L., Gu Y., Wang Y., Shen K., Su X. The Clinical Characteristics of Patients With Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis // *Frontiers in medicine*. 2021;8:2. Doi:10.3389/fmed.2021.631461.
10. Salehi M., Khajavirad N., Seifi A., Salahshour F., Jahanbin B., Kazemizadeh H., et al. Proven *Aspergillus flavus* pulmonary aspergillosis in a COVID- 19 patient: A case report and review of the literature // *Mycoses*. 2021;64(8):809-816. Doi: 10.1111/myc.13255.
11. Intra J., Sarto C., Beck E., Tiberti N., Leoni V., Brambilla P. Bacterial and fungal colonization of the respiratory tract in COVID-19 patients should not be neglected // *Am. J. Infect. Control*. 2020;48(9):1130-1131.
12. Rutsaert L., Steinfert N., Van Hunsel T., Bomans P., Naesens R., Mertens, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis // *Annals of Intensive Care*. 2020;10(1):1-4.
13. Филенко Б.М., Бабенко В.І., Ройко Н.В., Проскурня С.А., Старченко І.І., Беляєва А.О. Морфологічні прояви COVID-19 асоційованої пневмонії // *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022;7(2):112-116.
14. Van De Veerdonk Jr. F., Dewi I., Cunha C. Inhibition of Host Neuraminidase Increases Susceptibility to Invasive Pulmonary Aspergillosis // *Open Forum Infect Dis*. 2018;26(5/1):36. doi: 10.1093/ofid/ofy209.083. PMID:

PMC6252941.1.

15. Marr K.A., Platt A., Tornheim J.A., Zhang S.X., Datta K., Cardozo C., et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease // *Emerging Infect. Dis.* 2021;27(1):18-25. Doi: 10.3201/eid2701.202896.
16. Kakamad F.H., Mahmood S.O., Rahim H.M., Abdulla B.A., Abdullah H.O., Othman S. et al. Post covid-19 invasive pulmonary Aspergillosis: A case report // *International Journal of Surgery Case Reports.* 2021;82:105865. Doi:10.1016/j.ijscr.2021.105865.
17. Latge J-P., Chamilosa G. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019 // *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(1):e00140-18. Doi:10.1128/CMR.00140-18.
18. Toc D.A., Costache C., Botan A., Mihaila R.M., Colosi I.A., Buksa S.B., Chiorescu RM. Mixed Etiology COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) – A Case Report and Brief Review of the Literature // *Journal of Fungi.* 2021;7(10):877. Doi:10.3390/jof7100877.

Filenko B.M., Roiko N.V., Starchenko I.I., Proskurnya S.A., Nikolenko D.Y.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF PULMONARY ASPERGILLOSIS COINFECTION IN COVID-19

*Poltava State Medical University, Department of Pathological Anatomy with Autopsy course,
Poltava, Ukraine*

Summary. The article provided the information about the results of clinical-morphological analysis of the practical observation with pulmonary aspergillosis associated with COVID-19 and undiagnosed when the patient was alive. The pulmonary aspergillosis associated with COVID-19 is one of the widespread complications. However, in numerous cases, the pulmonary aspergillosis associated with COVID-19 is not diagnosed due to its unclear signs and lack of information about it. An infiltrate with signs of destruction was noted during X-ray examination of the lower part of the right lung of the observed patient. It was evaluated as destructive pneumonia associated with bacterial infection. However, despite the patient had type II diabetes, no additional examination methods were applied to exclude aspergillosis. Disruption of the protective properties of the bronchial epithelium and the effect of oseltamivir type drugs may also contribute to the entry of aspergillus fungi into the lung tissue. According to the authors, during the development of diagnosis, treatment and prevention strategy of COVID-19 in the patients with pulmonary aspergillosis it is important to study the interaction of these diseases.

Автор для корреспонденции:

Борис Миколаевич Филенко – доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Полтавского государственного медицинского университета, Полтава, Украина

E-mail: borysfylenko@gmail.com