

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИСХОДЫ COVID-19

*Шахмилов Алимерза Арсланбегович
Аминов Арсен Абуталибович*

Студенты

*Дагестанский государственный медицинский университет
Махачкала, Россия*

THE USE OF ANTIFUNGAL DRUGS AND THE OUTCOMES OF COVID-19

*Shakhmilov Alimerza Arslanbegovich
Aminov Arsen Abutalibovich*

Students

*Dagestan State Medical University
Makhachkala, Russia*

Аннотация. В исследование вошло 1124 госпитализированных больных COVID-19, которые были распределены на 2 группы: получавших противогрибковые средства (основная); не получавших их (контрольная). Внутри групп были выделены по 2 подгруппы в зависимости от исхода лечения: выжившие и умершие. Согласно нашим результатам, чаще всего для лечения сопутствующих грибковых заболеваний использовались триазолы (56,6%) и полиены (46,6%). Однако, триазолы увеличивали летальность больных COVID-19, а полиены способствовали ее снижению. Значимое влияние на летальность больных COVID-19 оказывали пожилой возраст пациента и наличие осложнений в виде дыхательной недостаточности, независимо от использования противогрибковых средств.

Abstracts. The study included 1124 hospitalized patients with COVID-19, who were divided into 2 groups: those who received antifungal agents (main); not receiving them (control). Within the groups, 2 subgroups were distinguished depending on the outcome of treatment: survivors and deceased. According to our results, triazoles (56.6%) and polyenes (46.6%) were used most frequently for the treatment of concomitant fungal diseases. A great influence on the lethality of patients with COVID-19 was exerted by the elderly age of the patient and the presence of complications in the form of respiratory failure, regardless of the use of antifungal agents.

Ключевые слова: COVID-19; противогрибковые средства; триазолы; полиены; летальность.

Key words: COVID-19; antifungal agents; triazoles; polyenes; lethality.

Коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19), вызванное новым коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), возникло в декабре 2019 г. в Ухане, Китай, и быстро распространилось по всему миру [1,2].

На 25 января 2022г. более 363 млн людей по всему миру подверглись заражению COVID-19, из них более 5,63 млн (1,6%) имели летальный исход [3], а в Республике Дагестан летальность составляет 4,6% [29].

Все больше данных указывает на более высокую частоту кандидемии в период COVID-19, чем в эпоху до COVID-19 [11-14].

Среди суперинфекций, которые могут возникать у пациентов с COVID-19, грибковые патогены все чаще признаются новой угрозой [17, 18].

Тяжелобольные пациенты с COVID-19, поступающие в отделения интенсивной терапии (ОИТ), подвергаются повышенному риску развития вторичных инфекций, вызванных бактериальными и грибковыми патогенами [4-10, 15, 16].

Грибок с высокой вероятностью может вызвать вспышки в больницах, требует срочного выявления и начала лечения с соблюдением контактных мер предосторожности [19]. Риск развития кандидемии увеличивается при применении кортикостероидов. [20, 21, 22].

Лечение инвазивного кандидоза у пациентов с COVID-19 аналогично лечению пациентов без COVID-19. Эхинокандины являются препаратами выбора для лечения инвазивных инфекций *Candida*, при этом флуконазол, липосомальный амфотерицин В, вориконазол, позаконазолем и изавуконазол являются альтернативами второй линии [23, 24].

Ибрескафунгерп, который структурно похож на эхинокандины, ингибирует грибковую β -1,3-глюкансинтазу с активностью против триазол-резистентных *Aspergillus.sp.* Олорофим и фосманогепикс имеют разные мишени,

которыми являются дигидрооротатдегидрогеназа грибов, важный фермент в синтезе ДНК грибов, и ингибирование грибкового фермента Gwt1, инактивирующего модификацию маннопротеинов, что является важным компонентом в поддержании целостности клеточной стенки грибов, соответственно [25, 26].

Липосомальный амфотерицин В – широко эффективный альтернативный вариант лечения, однако в отделениях интенсивной терапии почечная недостаточность часто затрудняет начало или требует отмены этого противогрибкового средства. Эта проблема особенно актуальна для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, который проявляет почечный тропизм и описывается как частая причина повреждения почек [27].

Вне случаев гематологического злокачественного новообразования вориконазол остается рекомендованным препаратом первой линии при инвазивном легочном аспергеллезе [28].

Цель исследования

Изучение влияния противогрибковых средств на исход терапии COVID-19.

Материалы и методы

Всего в исследование вошло 1124 больных COVID-19, госпитализированных в городские больницы Махачкалы за 2020-2021 гг. Больные были распределены на 2 группы: основная группа из 210 пациентов, получавших противогрибковые препараты; контрольная группа из 904 больных, не получавших эти средства. Внутри групп сформированы по 2 подгруппы, распределенные по исходу терапии: умершие и выжившие. В основной группе выписались 69 пациентов, а 141 пациент умер от COVID-19. В контрольной группе умерли 473 пациента, а выписались 441 пациент.

Математическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2010.

Результаты

В лечении грибковой суперинфекции при COVID-19 самыми популярными противогрибковыми препаратами были триазолы (56,6%) и полиены (46,6%). Сравнительный анализ показал, что в подгруппе выписанных полиены назначали больным COVID-19 в 1,6 раза чаще, чем в подгруппе умерших. Частота применения триазола в подгруппе умерших в 1,8 раза превышала таковой показатель в подгруппе выживших (рис. 1).

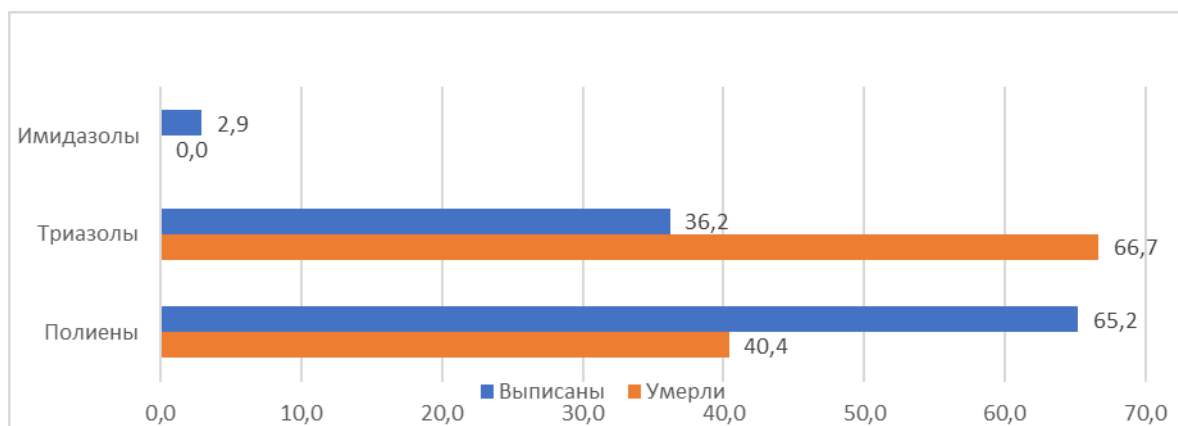


Рис. 1. Частота применения противогрибковых средств (в %) в зависимости от исхода.

Таким образом, триазолы увеличивали летальность больных COVID-19, а полиены способствовали ее снижению.

В подгруппах выписанных мужчин и женщин трудоспособный возраст от 18 до 59 встречался чаще, чем среди умерших пациентов. В то время, как в подгруппах умерших обоих полов чаще всего встречался пожилой возраст (60 лет и старше)

Возраст пациентов играл большую роль в исходе болезни в обеих группах, при этом смертность была выше у больных в возрасте от 60 лет вне зависимости от пола и приема противогрибковых препаратов (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость исхода COVID-19 от пола и возраста, получавших и не получавших противогрибковые средства (%)

Пол/возр	Основная группа		Контрольная группа	
	Умерли	Выписаны	Умерли	Выписаны
Мужчины				
До 18	1,2	0,0	0,4	4,3
18-59	20,7	66,7	22,7	55,4

60+	78,0	33,3	76,9	40,2
Женщины				
До 18	0,0	0,0	0,5	2,3
18-59	13,6	56,3	19,4	62,3
60+	86,4	43,8	80,1	35,4
Оба пола				
До 18	0,7	0,0	0,4	3,2
18-59	17,7	59,4	21,4	59,4
60+	81,6	40,6	78,2	37,4

Дыхательная недостаточность встречалась чаще (58%), чем ОРДС (9,5%) и цитокиновый шторм (1,5%). Как видно из таблицы 2, в основной группе доля больных, осложненных ДН среди умерших в 1,6 раза больше по сравнению с подгруппой выписанных. В контрольной группе это превалирование составила 1,4 раза (табл. 2).

Таблица 2

Частота осложнений среди выписанных и умерших больных COVID-19, получавших и не получавших противогрибковые препараты (%)

Осложнения	С противогрибковой терапией		Без противогрибковых	
	Умерли	Выписаны	Умерли	Выписаны
ДН	70,9	44,9	65,3	48,1
ОРДС	25,5	0,0	14,6	0,5
Цитокиновый шторм	1,4	1,4	2,3	0,7

Выводы

1. Чаще всего для лечения сопутствующих грибковых заболеваний при COVID-19 использовались триазолы (56,6%) и полиены (46,6%), однако, триазолы увеличивали летальность больных COVID-19, а полиены способствовали ее снижению.
2. Огромную роль в исходе лечения сыграл возраст больных старше 60 лет.
3. Дыхательная недостаточность являлась наиболее частым осложнением COVID-19, ухудшающим прогноз заболевания.

Библиографический список

1. Zhou P., Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. . A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. (2020) 579:270–3. 10.1038/s41586-020-2012-7
2. Munster VJ., Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A novel coronavirus emerging in China - key questions for impact assessment. N Engl J Med. (2020) 382:692–4. 10.1056/NEJMp2000929.
3. Template:COVID-19_pandemic_data <https://en.wikipedia.org/wiki> (дата обращения 29.01.2022).
4. Canning B., Senanayake R.V., Burns D., Moran E., Dedicoat M. Post-influenza aspergillus ventriculitis. Clin Infect Pract. 2020;100026. doi: 10.1016/j.clinpr.2020.100026.
5. Ripa M., Galli L., Poli A., Oltolini C., Spagnuolo V., Mastrangelo A., Muccini C., Monti G., De Luca G., Landoni G., et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: Incidence and predictive factors. Clin. Microbiol. Infect. 2021;27:451–457. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
6. Arastehfar A., Carvalho A., Nguyen M.H., Hedayati M.T., Netea M.G., Perlin D.S., Hoenigl M. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? J. Fungi. 2020;6:211. doi: 10.3390/jof6040211.
7. Clancy C.J., Nguyen M.H. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? Clin. Infect. Dis. 2020;71:2736–2743. Doi: 10.1093/cid/ciaa524.
8. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis. 2020 ciaa530.
9. Stevens M.P., Patel P.K., Nori P. Involving antimicrobial stewardship programs in COVID-19 response efforts: all hands on deck. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020;41(6):744–745.
10. Zhou P., Liu Z., Chen Y., Xiao Y., Huang X., Fang X.G. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: a matter of concern. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020;22:1–2.

11. Nucci M., Barreiros G., Guimarães L.F., Deriquehem V.A., Castiñeiras A.C., Nouér S.A. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*. 2021;64:152–156. doi: 10.1111/myc.13225.
12. Mastrangelo A., Germinario B.N., Ferrante M., Frangi C., Voti R.L., Muccini C., Ripa M., Canetti D., Castiglioni B., Oltolini C., et al. Candidemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: Incidence and Characteristics in a Prospective Cohort Compared with Historical Non-COVID-19 Controls. *Clin. Infect. Dis*. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1594.
13. White P.L., Dhillon R., Healy B., Wise M.P., Bacs M. Candidemia in Coronavirus Disease 2019: A Link to Disease Pathology or Increased Clinical Pressures? *Clin. Infect. Dis*. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1597.
14. Arastehfar A., Carvalho A., Van De Veerdonk F.L., Jenks J.D., Köhler P., Krause R., Cornely O.A., Perlin D.S., Lass-Flörl C., Hoeningl M. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)—From Immunology to Treatment. *J. Fungi*. 2020;6:91. Doi: 10.3390/jof6020091.
15. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
16. Gangneux J-P., Bougnoux M-E, Dannaoui E, Cornet M, Ralph ZJ. Invasive fungal diseases during COVID-19: we should be prepared. *J Mycol Med*. 2020;30(2):100971. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100971.
17. Hoeningl M., Invasive Fungal Disease complicating COVID-19: When it rains it pours. *Clin. Infect. Dis*. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1342.
18. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? Clancy CJ., Nguyen MH *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 17; 71(10):2736-2743.
19. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. Song Ge., Liang Guanzhao, Liu Weida. *Mycopathologia*. 2020;185(4):599–606.
20. Fekkar A., Lampros A, Mayaux J, Poignon C, Demeret S, Constantin JM, Marcelin AG, Monsel A, Luyt CE, Blaize M. Occurrence of Invasive Pulmonary Fungal Infections in Patients with Severe COVID-19 Admitted to the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Feb 1;203(3):307-317. Doi: 10.1164/rccm.202009-3400OC. PMID: 33480831; PMCID: PMC7874326.]
21. Zuo T., Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EYK, Lui GCY, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)34852-6; [Epub ahead of print].]
22. Chowdhary A., Sharma A. The lurking scourge of multidrug resistant *Candida auris* in times of COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:175–6. 10.1016/j.jgar.2020.06.003
23. Koehler P., Arendrup M.C., Arikian-Akdagli S., Bassetti M., Bretagne S., Klingspor L., Lagrou K., Meis J.F., Rautemaa-Richardson R., Schelenz S., et al. ECMM CandiReg-A ready to use platform for outbreaks and epidemiological studies. *Mycoses*. 2019;62:920–927. Doi: 10.1111/myc.12963.
24. Magnasco L., Mikulska M., Giacobbe D.R. Spread of Carbapenem-resistant gram-negatives and *Candida auris* DURING the COVID-19 pandemic in critically ill patients: one step back in antimicrobial stewardship? *Microorganisms*. 2021;9(1):95. Doi: 10.3390/microorganisms9010095. Published 2021 Jan 3.]
25. Van Daele R., Spriet I., Wauters J., Maertens J., Mercier T., Van Hecke S., Brüggemann R. Antifungal drugs: What brings the future? *Med. Mycol*. 2019;57:S328–S343. Doi: 10.1093/mmy/myz012.
26. Gintjee T.J., Donnelley M.A., Thompson G.R. Aspiring Antifungals: Review of Current Antifungal Pipeline Developments. *J. Fungi*. 2020;6:28. Doi: 10.3390/jof6010028.
27. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Spherhake J.P., Wong M.N., Allweiss L., Chilla S., Heinemann A., Wanner N., Liu S., et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med*. 2020 doi: 10.1056/NEJMc2011400.
28. Sharma A., Hofmeyr A, Bansal A, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA): an Australian case report [e-pub ahead of print]. *Med Mycol Case Rep*. 10.1016/j.mmcr.2020.06.002, accessed November 19, 2020.
29. Карта коронавируса онлайн, статистика и мониторинг заражения | Сайт Coronavirus Monitor ru. <https://coronavirus-monitorus.ru> (дата обращения 29.01.2022).