

# COVID-19 IR GRYBELINĖ INFEKCIJA – DAŽNIAUSI IŠŠŪKIAI

Rolanda Valčiukaitė-Žilinskienė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

**Įvadas.** Pirmą kartą nuo 1918 m. pasireiškusio Ispaniškojo gripo pasaulis dar kartą patyrė visuomenės sveikatos krizę. 2019 m. prasidėjus COVID-19 infekcijai, jau 2020 m. kovo 11 dieną Pasaulio Sveikatos Organizacija (PSO) paskelbė pasaulinę pandemiją [1]. Pastebėta, jog mirštamumas nuo COVID-19 infekcijos padidėja pacientams, sergantiems sunkiu ūminiu respiraciniu sindromu (SARS) bei gretutine grybeline plaučių infekcija [2].

Daugelis grybelių yra natūrali žmogaus mikrobiomo dalis, tačiau imunosupresuotiems pacientams tai gali būti viena iš pagrindinių oportunistinių ligų priežasčių [3]. 2022 m. pateiktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, kurioje įtrauktos aštuonios studijos (N = 2246), tiriančios grybelinių koinfekcijų pasireiškimą, sergant COVID-19, nustatyta, jog dažniausiai koinfekcijas sukelia *Aspergillus* (3,71 proc.), *Candida* (2,39 proc.) bei kiti, kaip, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* (0,39 proc.) [4]. Šio straipsnio tikslas – supažindinti su COVID-19 infekcijos gydymui skiriamų antibiotikų ir gliukokortikoidų įtaka grybelinių koinfekcijų išsivystymui bei aptarti šių infekcijų pasireiškimą, diagnostiką bei gydymą.

**Etiologija.** Pagrindiniai invazyvios aspergiliozės ir kandidozės rizikos veiksniai: invazinės procedūros (pvz., intubacija), ilgalaikė

dirbtinė ventiliacija, hipoksemija, imunosupresija, lėtinės plaučių ligos, cukrinis diabetas, žmogaus imunodeficit virusas (ŽIV), organų transplantacija, vėžys, chemoterapija, ilgalaikis gydymas gliukokortikoidais bei antibiotikais [3, 5].

Gairėse rekomenduojama skirti gliukokortikoidus esant sunkiai respiracinei COVID-19 infekcijai bei esant dirbtinės ventiliacijos poreikiui. Nerekomenduojama skirti šių vaistų visais atvejais, kai yra lengva COVID-19 forma arba kai taikoma tik deguonies terapija [6, 7, 8]. Mokslinių tyrimų duomenimis, gliukokortikoidai sumažina kritiškai sunkių pacientų mirštamumą nuo COVID-19 infekcijos, taip pat sutrumpina dirbtinės ventiliacijos poreikį [9]. Gliukokortikoidai gali būti gyvybę gelbstintys vaistai, tačiau juos reikia skirti apgalvotai ir atsakingai. Tai patvirtina RECOVERY tyrimas (6425 tiriamieji), kuriame nustatyta, kad kortikosteroidų vartojimas sumažina ventiliuojamų ligonių (nuo 41,4 proc. iki 29,3 proc.) bei pacientų, kuriems skiriamas papildomas deguonis, mirštamumą (nuo 26,2 proc. iki 23,3 proc.), tačiau mirštamumas nesumažėja papildomo deguonies negaunantiems pacientams [10]. Nors šie vaistai ir mažina ventiliuojamų pacientų mirčių skaičių nuo COVID-19 infekcijos, tačiau sukelia imunosupresiją bei hiperglikemiją, o tai sudaro puikias sąlygas išsivystyti antrinei grybelinei infekcijai [11]. 2021 m. Niujorke atliktas kohortinis tyrimas, kuriame pacientai, sergantys COVID-19, buvo suskirstyti į dvi grupes (vienoje grupėje skirti gliukokortikoidai (N = 169), kitoje – ne (N = 57)), nustatyta, jog

steroidus gaunančioje grupėje grybelinės koinfekcijos pasireiškė daug dažniau (12,3 proc.) lyginant su gydymo negaunančia grupe (0,6 proc.). Taip pat 2021 m. atlikta metaanalizė, kuri patvirtino, jog pacientams, sergantiems COVID-19 infekcija, kuriems nėra papildomo deguonies poreikio, skiriant gliukokortikoidus, liga greičiau progresuoja į sunkią formą, prailgėja karščiavimo, hospitalizacijos laikotarpis bei padidėja pacientų mirštamumas [12].

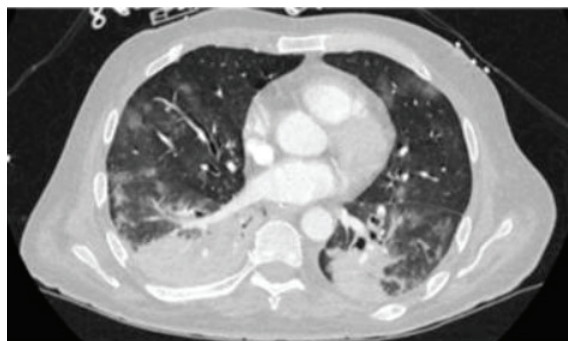
Sergant COVID-19 infekcija, rekomenduojama skirti antibiotikus įtariant bakterinės kilmės pneumoniją bei ją patvirtinus [7]. 2021 m. atliktame retrospektyviajame kohortiniame tyrime vertintas antibiotikų skyrimas COVID-19 sergantiems pacientams (N – 14,907) bei nustatyta, jog net trečdaliui pacientų antibiotikai skirti nesant indikacijų (4769 tiriamieji; 34,2 proc.) [13]. Ilgalakis plataus veikimo antibiotikų vartojimas padidina grybelinių infekcijų riziką [14]. Tyrimų duomenimis aspergiliozė pasireiškė dažniau pacientams, sergantiems COVID-19, kuriems skirti plataus veikimo antibiotikai, piperacilinas su tazobaktamu bei meropenemas [15, 16].

**Klinikinis pasireiškimas.** COVID-19 ir grybelinės infekcijos simptomai persidengia tarpusavyje, šioms ligoms būdingas karščiavimas, kosulys, dusulys [17]. Pagrindiniai dažniausiai pasireiškiančių COVID-19 grybelinių koinfekcijų simptomai pateikiami 1 lentelėje [11].

**Diagnostika.** Kompiuterinė tomografija (KT) atlieka svarbų vaidmenį, nustatant grybelines plaučių infekcijas, tačiau nėra patogenoninių grybelinės infekcijos požymių. Invazinei aspergiliozei būdingi mazgeliai, peribronchiniai infiltratai, šakelės su pumpurėliais vaizdas (1 pav.) [18]. Taip pat būdingas aureolės simptomas – pirmosiomis savaitėmis švelnus patamsėjimas aplink židinių ar pritemimą (matinio stiklo juostelės), kurio centre vėliau susidaro pusrutulio formos oro tarpelis [19].

Grybelinių infekcijų diagnostikos auksinis standartas – mikroskopija bei pasėlis (iš skreplių, bronchoalveolinio lavažo (BAL) skysčio arba biopsinės plaučių medžiagos) [3, 19]. Kitas metodas – galaktomanų (GM) didelės koncentracijos (optinis tankis > 0,5) aptikimas kraujyje arba BAL skystyje, arba *Aspergillus* aptikimas polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu kraujyje, arba BAL skystyje [19, 20] caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2, 21]. Jautresnis tyrimo metodas yra GM nustatymas BAL skystyje, o ne kraujyje, nes pirmiausia *Aspergillus* invazija vyksta kvėpavimo takuose ir tik vėliau grybelis migruoja į kraujagysles, todėl bronchų skystyje susidaro didesnė GM koncentracija [22] a consensus on the most appropriate diagnostic threshold of the BAL GM test is still unclear. Moreover, there is uncertainty as to whether BAL is a safe procedure in patients with hematological malignancies (HM).

**Gydymas.** Pirmojo pasirinkimo vaistas, veikiantis sistemškai prieš grybus, sergant COVID-19 infekcija – amfotericinas B [3]. Taip pat galima skirti azolus (vorikonazolį, pokanozolį, ivakonazolį), fluoropirimidinus ir echinokandinus (mikafunginą, kaspofunginą).



**1 pav.** Kompiuterinė tomograma. Invazinė aspergiliozė sergant COVID-19 infekcija. Plaučiuose matomas matinio stiklo vaizdas, susiliejanti konsolidacijos zonos. Šaltinis: White PL, Springer J, Wise MP et al. A Clinical Case of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA), Illustrating the Challenges in Diagnosis (Despite Overwhelming Mycological Evidence). *J Fungi* 2022; 8(1): 81.

**1 lentelė.** Dažniausiai pasireiškiančios COVID-19 grybelinės koinfekcijos bei jų skirtumai.

Sukelėjas	Infekcija	Simptomai, persidengiantys su COVID-19 infekcija	Simptomai nebūdingi COVID-19 infekcijai
<i>Aspergillus genera</i>	Aspergiliozė	Dusulys, kosulys, karščiavimas, nuovargis, sloga, galvos skausmas, krūtinės skausmas, uoslės sutrikimas	Švokštimas, hemoptizė
<i>Candida auris</i>	Kandidozė	Karščiavimas, šaltkrėtis, skonio praradimas, gerklės skausmas	Odinofagija, burnos grybelis, makšties kandidozė
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Kriptokokozė	Kosulys, dusulys, karščiavimas, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, sumišimas, galvos skausmas	Jautrumas šviesai
<i>Mucor</i>	Mukormikozė	Galvos skausmas, sloga, karščiavimas, kosulys, krūtinės skausmas, dusulys, pykinimas, vėmimas	Vienos veido pusės patinimas, juodos spalvos išbėrimai nosies, burnos gleivinės srityse, kraujavimas iš virškinamojo trakto

**2 lentelė.** Sistemiskai veikiančių vaistų nuo grybų dozavimas suaugusiesiems

Vaistas	Vienkartinė dozė	Vartojimo būdas	Intervalas tarp dozių, val.
<i>Amphotericinum B</i>	Jautrumo testas 1 mg. Pradinė dozė 0,25–0,5 mg/kg, vėliau kasdien didinama po 0,1–0,5 mg/kg iki 0,6–1,0 mg/kg.* Bendra kurso dozė – 1–5 g	IV	24
<i>Caspofunginum</i>	Pradinė dozė 70 mg, vėliau 50 mg	IV	24
<i>Micofunginum</i>	100–150 mg/kg	IV	24
<i>Anidulafunginum</i>	Pirmą parą 200 mg, vėliau 100 mg	PO	24
<i>Fluconazolum</i>	Pradinė dozė 400 mg, vėliau 200 mg	PO, IV	24
<i>5-Fluorocytosinum</i>	50–100 mg/kg	PO, IV	6
<i>Itraconazolum</i>	200 mg	PO	12–24
<i>Ivaconazolum</i>	Pirmas dvi paras 200 mg parenteriniu būdu, vėliau 200 mg geriamasis	IV, PO	8
<i>Ketoconazolum</i>	200–400 mg	PO	24
<i>Pesaconazolum</i>	200 mg 400 mg	PO PO	6 12
<i>Voriconazolum</i>	Pirmą parą 6 mg/kg, vėliau 4 mg/kg Pirmą parą 400 mg, vėliau 200–300 mg	IV PO	12 12

**Paiškinimai.** Vaistų dozės nurodytos ligoniams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi. PO – per os, IV – į veną. \* Premedikacijai skiriama antihistamininių vaistų, antipiretikų ir 50 mg hidrokortizono į veną.

na, anidulafunginą) [3]. Dažniausiai vartojamų priešgrybinių vaistų dozavimas pateikiamas 2 lentelėje [19].

Gliukokortikoidų vartojimas, esant sisteminėi grybelinei infekcijai, yra kontraindikuotinas [5, 23]. Vis dėlto dėl tolesnio kortikosteroidų vartojimo mokslinėje literatūroje randamos prieštaringos nuomonės. Viena vertus kortikosteroidai padidina superinfekcijų riziką, sergant COVID-19 infekcija (šansų santykis – 3,7), tačiau kartu ir sumažina ventiliuojamų ligonių mirštamumą [3, 24]. Todėl dėl tolesnio gliukokortikoidų vartojimo reikėtų spręsti individualiai.

**Apibendrinimas.** Sisteminės grybelinės koinfekcijos padidina mirštamumą nuo COVID-19 infekcijos. Pastebėta, jog gliukokortikoidai mažina ventiliuojamų COVID-19 infekcija sergančių pacientų mirštamumą, bet didina grybelinių koinfekcijų riziką. Taip pat vis dar susiduriama su problema, kad dažnai skiriami antibiotikai ne pagal rekomendacijas tai taip pat padidina grybelinių infekcijų riziką. Pagrindiniai šių infekcijų diagnostikos metodai: pasėlis bei GM nustatymas BAL skystyje ar kraujyje, o gydymas priešgrybeliniais vaistais – amfotericinu B. Mokslinių tyrimų duomenimis, nėra bendro sutarimo dėl tolesnio gliukokortikoidų skyrimo, esant grybelinei infekcijai, todėl kiekvieną klinikinį atvejį reikėtų spręsti individualiai.

## Literatūra

1. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev Iberoam Micol.* 2020; 37(2): 41–46.
2. Peng J, Wang Q, Mei H et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging* 2021; 13(6): 7745–7757.
3. Naveen KV, Saravanakumar K, Sathiyaseelan A et al. Human Fungal Infection, Immune Response, and Clinical Challenge-a Perspective During COVID-19 Pandemic. *Appl Biochem Biotechnol* 2022.
4. Soltani S, Zandi M, Faramarzi S et al. Worldwide prevalence of fungal coinfections among COVID-19 patients: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Osong Public Health Res Perspect* 2022; 13(1): 15–23.
5. Ezeokoli OT, Gcilitshana O, Pohl CH et al. Risk Factors for Fungal Co-Infections in Critically Ill COVID-19 Patients, with a Focus on Immunosuppressants. *J Fungi* 2021; 7(7): 545.
6. Hospitalized Adults: Therapeutic Management. COVID-19 Treatment Guidelines, 2022 m. Adresas: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
7. Pilvinis V, Pranskūnas A, Macas A ir kt. COVID-19 praktinės gydymo ir slaugos rekomendacijos 2020; 1–46.
8. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19, 2022.
9. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; 324(13): 1330–1341.
10. Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8):693–704.
11. Amin A, Vartanian A, Poladian N et al. Root Causes of Fungal Coinfections in COVID-19 Infected Patients. *Infect Dis Rep* 2021; 13(4): 1018–1035.
12. Sahu AK, Mathew R, Bhat R et al. Steroids use in non-oxygen requiring COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *QJM Int J Med* 2021; 114(7): 455–463.
13. Calderón-Parra J, Muiño-Miguez A, Bendala-Estrada AD et al. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *Plos one*;16(5): e0251340.
14. Drummond RA, Desai JV, Ricotta EE, Swamydas M et al. Long-term antibiotic exposure promotes mortality after systemic fungal infection by driving lymphocyte dysfunction and systemic escape of commensal bacteria. *Cell Host Microbe* 2022; ISSN 1931–3128.
15. Mitaka H, Perlman DC, Javaid W et al. Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19: An observational study from New York City. *Wiley Public Health Emergency Collection* 2020; 63(12): 1368–1372.
16. Helleberg M, Steensen M, Arendrup MC et al. Invasive aspergillosis in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(1): 147–148.

17. Fungal Diseases and COVID-19, Centers for Disease Control and Prevention, 2022.
18. Raveendran S, Lu Z et al. CT findings and differential diagnosis in adults with invasive pulmonary aspergillosis. *Radiol Infect Dis*. 2018; 5(1): 14–25.
19. Danila E, Zablockis R, Gruslys V ir kt. Klinkinė pulmonologija. Penktasis papildytas leidimas (II tomas). Vilnius: Vaistų žinios 2021; 746–791.
20. Song G, Liang G, Liu W et al. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia* 2020; 1–8.
21. Leeflang MMG, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J et al. Measurement of serum galactomannan to detect invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12.
22. Cefalo M, Puxeddu E, Sarmati L et al. Diagnostic Performance and Safety of Bronchoalveolar Lavage in Thrombocytopenic Haematological Patients for Invasive Fungal Infections Diagnosis: A Monocentric, Retrospective Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019; 11(1): e2019065.
23. Johnson DB, Lopez MJ, Kelley B et al. Dexamethasone. *StatPearls* 2022.
24. Søvik S, Barratt-Due A, Kåsine T et al. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation. *J Infect* 2022; 85(1): 57–63.