

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ И КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОВ

^{1,3}Злобин Д.Э., ^{2,3}Монаенкова М.К., ^{2,3}Молочков А.В.,
³Рудакова В.Ю., ⁴Абухалтам Ахмад Д.А.

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
Москва, e-mail: dr.dmrzlobin@gmail.com;

²ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва,
e-mail: mar.monaenkova@gmail.com, antmd@yandex.ru;

³ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», Москва, e-mail: violetta.rudakova22@mail.ru;

⁴ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, e-mail: doctorahmadabuhaltam1989@gmail.com

Цель исследования: оценить риск манифестации папилломавирусной инфекции и кандидозной инфекции в течение реконвалесцентного периода новой коронавирусной инфекции COVID-19. В рамках одноцентрового ретроспективного исследования были проанализированы данные 96 иммунокомпетентных пациентов (50 женщин и 46 мужчин), госпитализированных в отделение дерматологии в период с декабря 2020 по декабрь 2021 года. Все пациенты ранее перенесли COVID-19, подтверждённый методом полимеразной цепной реакции или компьютерной томографией. Клиническое обследование включало осмотр кожных покровов, лабораторные методы диагностики вируса папилломы человека и грибов рода *Candida*, а также анкетирование. Определили, что у части пациентов данные инфекции впервые проявлялись после перенесённой коронавирусной инфекции, причём в ряде случаев имело место сочетанное течение. У 43,8% пациентов выявлены кожные проявления ВПЧ-инфекции, у 32,3% - кандидозные поражения кожи, а у 24% - сочетанное течение инфекций. Наиболее частыми локализациями были кисти, стопы и кожные складки. Полученные данные указывают на возможное постковидное нарушение иммунной регуляции, способствующее манифестации дерматологических заболеваний. Результаты подчёркивают важность систематического дерматологического наблюдения за пациентами в постковидном периоде и своевременной диагностики инфекционных процессов, которые могут впервые возникнуть или рецидивировать вследствие изменения иммунного статуса после коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, папилломавирус, кандидоз, риск возникновения, инфекция.

IMPACT OF PREVIOUS CORONAVIRUS INFECTION ON THE RISK OF PAPILLOMAVIRUS AND CANDIDAL INFECTIONS AMONG IMMUNOCOMPETENT PATIENTS

^{1,3} Zlobin D.E., ^{2,3} Monaenkova M.K., ^{2,3} Molochkov A.V.,
³ Rudakova V.Yu., ⁴ Abuhaltam Ahmad D.A.

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University),
Moscow, e-mail: dr.dmrzlobin@gmail.com;

² M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, e-mail: mar.monaenkova@gmail.com; antmd@yandex.ru;

³ State University of Education, Moscow;

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow e-mail: doctorahmadabuhaltam1989@gmail.com

Aim of the study: to assess the risk of manifestation of human papillomavirus (HPV) infection and candidiasis during the convalescent period of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Single-center retrospective study, data from 96 immunocompetent patients (50 women and 46 men) hospitalized in the Department of Dermatology between December 2020 and December 2021 were analyzed. All patients had a previous history of COVID-19, confirmed by polymerase chain reaction (PCR) or computed tomography (CT). The clinical assessment included skin examination, laboratory testing for human papillomavirus and *Candida* species, as well as a patient questionnaire. It was found that in a number of patients, these infections first manifested after

recovering from COVID-19, and in some cases, a combined course of both infections was observed. Cutaneous manifestations of HPV infection were identified in 43.8% of patients, candidal skin lesions in 32.3%, and a combination of both infections in 24%. The most common sites of localization were the hands, feet, and skin folds. The obtained data suggest a possible post-COVID immune dysregulation, which may contribute to the manifestation of dermatological conditions. The results emphasize the importance of systematic dermatological monitoring of patients during the post-COVID period and the timely diagnosis of infectious conditions, which may either emerge for the first time or recur as a result of immune status alterations following COVID-19 infection.

Keywords: novel coronavirus infection, papillomavirus, candidiasis, risk of development, infection.

Введение

Пандемия COVID-19 стала одним из наиболее значимых глобальных событий в современной медицине, затронув многие аспекты здоровья людей, в том числе оказав влияние на иммунную систему [1]. Накопленные за последние годы данные свидетельствуют о сохраняющихся у части пациентов иммунных и метаболических нарушениях, объединенных под термином «постковидный синдром». Постковидный синдром - состояние, возникающее у пациентов, перенесших COVID-19, и характеризующееся повторным возникновением специфических симптомов спустя 4 недели и более после первоначальной инфекции. Патологические изменения могут затрагивать различные системы органов (дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, эндокринную и т.д.) [2]. Длительное воспаление и дисрегуляция иммунитета могут способствовать развитию вторичных инфекционных осложнений, в том числе активизировать латентные вирусы и грибковые патогены [3].

Одной из ключевых особенностей коронавируса-2 (SARS-CoV-2), вызывающего тяжёлый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), является способность нарушать равновесие в системе «гуморальный - клеточный» иммунный ответ, что подтверждается снижением числа CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов (положительные по кластеру дифференцировки 8 Т-лимфоциты) при тяжёлом течении COVID-19 [4]. Кроме того, у пациентов, перенёсших инфекцию, нередко выявляют стойкие сдвиги цитокинового профиля (повышение интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и других провоспалительных цитокинов) [5]. Эти изменения могут приводить к повышенной восприимчивости к оппортунистическим и условно-патогенным микроорганизмам, особенно при наличии дополнительных неблагоприятных факторов (стресс, гормональный дисбаланс и др.) [6].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) известен своей способностью длительно персистировать в организме, преимущественно в латентной форме, и типичные проявления возникают у пациента только в условиях нарушения иммунной защиты организма [7]. В настоящее время описано свыше 200 генотипов ВПЧ; они вызывают широкий спектр клинических проявлений: от доброкачественных новообразований кожи (бородавки, папилломы, кондиломы) до предраковых и раковых изменений слизистых оболочек [8]. Согласно современным данным, активизация ВПЧ нередко связана с изменениями в регуляции Т-клеточного звена иммунитета, что может усиливаться на фоне перенесённых

вирусных заболеваний, в том числе COVID-19 [9]. Наиболее частыми дерматологическими проявлениями при ВПЧ считаются вульгарные бородавки, а в области слизистых - генитальные кондиломы [10].

Кандидоз, вызываемый грибами рода *Candida* (чаще всего *Candida albicans*), также рассматривается как условно-патогенная инфекция, которая способна колонизировать слизистые оболочки и кожу, не вызывая симптомов у здоровых людей [11]. Однако снижение иммунологической клеточной толерантности, нарушение механизмов местной резистентности, изменение pH и сухость слизистых оболочек могут привести к развитию типичной клинической картины кандидозного поражения: урогенитальные, оральные и кожные поражения [12]. В контексте пандемии COVID-19 интерес к кандидозу возрос, поскольку ряд исследователей зафиксировали рост числа эпизодов грибковых инфекций у лиц, перенёсших инфекцию, вызываемую SARS-CoV-2, особенно на фоне применения системных глюкокортикостероидов и антибиотиков [13].

Дополнительным фактором риска выступают постковидные изменения образа жизни и питания, в частности сокращение двигательной активности, психоэмоциональный стресс, возможное несбалансированное питание и приём большого числа лекарственных препаратов [14]. Все эти факторы могут усугублять иммунодефицитное состояние и провоцировать развитие как ВПЧ-ассоциированных, так и кандидозных инфекций.

Суммируя данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований, можно сделать вывод, что влияние пандемии COVID-19 являлось критичным периодом для возрастания числа обострений инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами (включая ВПЧ и грибы рода *Candida*) [15]. Механизм этого явления включает несколько компонентов: прямое повреждение иммунокомпетентных клеток SARS-CoV-2, гипервоспаление, вызывающее истощение Т-лимфоцитов, и нарушения в микробиоме при агрессивной антибактериальной и противовирусной терапии [16; 17].

Цель исследования заключалась в оценке риска манифестации папилломавирусной и кандидозной инфекции у пациентов, перенёсших COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проведенное исследование является одноцентровым ретроспективным, в него вошли пациенты, госпитализированные в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в период с декабря 2020 г. по декабрь 2021 г. Критериями включения являлись следующие параметры:

- возраст 18–65 лет;
- подтверждённый диагноз COVID-19 (по результатам теста с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) или данных исследования компьютерной томографии (КТ));
- отсутствие в анамнезе предшествующих эпизодов ВПЧ-инфекции с кожными

проявлениями (бородавки, папилломы, кондиломы) и кандидозной инфекции.

Критериями исключения служили:

- иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция и другие формы иммунодефицита, длительный приём иммуносупрессивных препаратов);
- онкологические заболевания в активной стадии;
- тяжёлые сопутствующие патологии в стадии декомпенсации (системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет с недостигнутыми целевыми уровнями гликемии и др.);
- наличие поведенческих факторов, повышающих риск ВПЧ-инфекции (например, частая смена половых партнёров);
- индекс массы тела (ИМТ) > 30 (метаболический синдром).

В исследование были включены 96 пациентов (средний возраст $37,44 \pm 7,05$, min 25, max 52), госпитализированных в отделение дерматологии по поводу основного кожного заболевания, с подтверждённым в анамнезе диагнозом COVID-19. В исследование вошли 50 больных женского пола, 46 мужского пола. Средний возраст мужской группы составил $35,8 \pm 8,7$ года, женской - $37,2 \pm 9,1$ года.

Во время госпитализации пациентов по поводу основного кожного заболевания проводилось анкетирование, в ходе которого пациенты указывали сведения о дате и характере перенесённой новой коронавирусной инфекции, используемых методах лечения (в амбулаторных условиях или в условиях стационарной помощи). Если у пациента в анамнезе была лабораторно верифицированная новая коронавирусная инфекция, его приглашали к участию в исследовании. После получения согласия проводился клинический осмотр кожных покровов, при необходимости - дерматоскопическое исследование, и подробный сбор анамнеза. В процессе выяснили, беспокоили ли пациентов появление бородавок, папиллом, эритематозных пятен в области кожных складок и т.п. после выздоровления от COVID-19. Также осуществляли сбор данных о наличии сопутствующих заболеваний, вредных привычках, образе жизни, индексе массы тела.

Установление диагноза ВПЧ-инфекции основывалось на клинической картине (наличие вульгарных бородавок, папиллом, остроконечных кондилом). Также учитывались имеющиеся у пациента данные результаты анализов ПЦР-методом качественной оценки ВПЧ-инфекции и результаты кожных соскобов, культурального или ПЦР-исследования на наличие грибковой флоры. Кандидоз кожи и слизистых регистрировался при наличии характерной клинической картины (эритематозные, эрозивные очаги на коже или слизистых) и подтверждении грибковой этиологии (микроскопия, культуральный метод), значимым считался титр *Candida spp.* выше 10^3 КОЕ/мл.

Сбор и анализ данных. Клинические, лабораторные и анамнестические сведения

вносились в единый реестр исследования. Первичная статистическая обработка данных включала методы описательной статистики (средние значения, медиана, стандартные отклонения). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.3 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера - Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

По итогам клинического и лабораторного обследования:

- у 42 (43,8%) пациентов впервые зафиксированы дерматологические проявления, характерные для ВПЧ (группа А);
- у 31 (32,3%) - признаки кандидозной инфекции кожи (группа В);
- в 23 (23,9%) случаях отмечено сочетанное поражение ВПЧ и кандидозом (группа С).

Средний срок появления первых кожных симптомов после выздоровления от COVID-19 составил $3,8 \pm 1,2$ месяца. Пациенты групп А и В в большинстве случаев жаловались на локальные поражения (бородавки, папилломы на кистях и стопах, эритематозные очаги в кожных складках и т.д.), в то время как в группе С нередко наблюдалось более распространённое поражение.

Сопоставление групп по возрасту и полу статистически значимых различий не выявило ($p = 0,21$). При этом в группе А чаще были мужчины (58%), тогда как в группе В преобладали женщины (55%). В группе С половой состав оказался примерно равным. Сравнительный анализ индекса массы тела среди групп не показал существенных различий ($p = 0,38$).

В таблице представлены сводные данные о распространённости кожных проявлений и их локализации в каждой группе. Наиболее частые локализации при ВПЧ - тыльная поверхность кистей, подошвы; при кандидозе - кожные складки (паховые, подмышечные), межпальцевые промежутки, реже - периоральная зона.

Частота встречаемости папилломавирусной и кандидозной инфекции у пациентов,
перенёвших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)

Пациенты, перенёвшие COVID-19		Абс.	%	95% ДИ
Вид инфекционного процесса	Вирус папилломы человека	42	43,8	33,6 – 54,3
	Кандидоз	31	32,3	23,1 – 42,6
	Сочетанное поражение	23	24,0	15,8 – 33,7
Локализация очагов поражений	Кисти	24	25,0	16,7 – 34,9
	Стопы	32	33,3	24,0 – 43,7
	Складки	30	31,2	22,2 – 41,5
	Прочие локализации	10	10,4	5,1 – 18,3

Примечание: составлено авторами.

Таким образом, у пациентов, перенёвших COVID-19, отмечается повышенный риск дебюта ВПЧ-ассоциированных и кандидозных поражений кожи. При этом часть случаев (23,9%) характеризуется сочетанной инфекцией, что может указывать на общие патогенетические механизмы, связанные с нарушением постковидной иммунной регуляции.

Полученные результаты показали, что у 43,8% пациентов, перенёвших COVID-19, впервые зафиксированы кожные проявления, характерные для ВПЧ-инфекции, а у 32,3% - кандидозные поражения кожи. Интересно, что в 23,9% случаев отмечено сочетанное поражение, что может указывать на многофакторное снижение противоинфекционного иммунитета в постковидном периоде. При этом у всех пациентов в анамнезе отсутствовали эпизоды ВПЧ и кандидозной инфекции до перенесённой коронавирусной инфекции. Сходная тенденция повышенной чувствительности к условно-патогенным микроорганизмам после COVID-19 отмечалась и в других исследованиях [4; 5], где у переболевших наблюдались более частые рецидивы или первичная манифестация латентных инфекций.

Хотя в настоящем исследовании не оценивались конкретные иммунологические

параметры (уровни CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, цитокинов и др.), ряд авторов указывает на то, что при тяжёлом или среднетяжёлом течении COVID-19 возможно истощение Т-клеточного пула и дисбаланс провоспалительных цитокинов [4; 5]. По-видимому, именно постковидная перестройка иммунной системы у некоторых пациентов создаёт «окно возможностей» для активизации скрытых (ранее латентных) патогенов, включая ВПЧ и грибы рода *Candida*. Так, по данным Chen и соавт. [3], существенное снижение лимфоцитарного звена иммунитета приводит к увеличению риска вторичных и оппортунистических инфекций. Отмеченные наблюдения (особенно высокий процент сочетанной патологии), согласуются с этой гипотезой, указывая на возможную кумулятивную роль различных патогенов при снижении иммунного «надзора».

Сравнивая данные с результатами других исследований, можно отметить, что встречаемость первичного кандидоза в период реконвалесценции после COVID-19 возрастает в среднем на 10–15% по сравнению с доковидными показателями [13; 14]. Авторы получили более высокие цифры (32,3%), что, вероятно, объясняется особенностями выборки пациентов (все больные - из дерматологического стационара) и отсутствием тяжёлых иммунодефицитных состояний. Кроме того, факт, что почти четверть обследованных страдала сочетанной инфекцией (ВПЧ и кандидоз), косвенно подтверждает мнение ряда авторов о том, что постковидный синдром может сопровождаться множественными нарушениями местного и системного иммунитета [6; 9; 12].

Отечественные исследователи из Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова представили результаты собственного исследования, посвящённого проблеме рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в условиях пандемии COVID-19 [18]. В работе подчёркивается, что перенесённая коронавирусная инфекция приводит к нарушению локального иммунитета слизистых оболочек и дисбалансу микробиома, что существенно повышает риск развития кандидозной инфекции. Полученные нами данные о повышенной частоте кандидозных кожных поражений после COVID-19 согласуются с выводами российских коллег, дополнительно подтверждая значение постковидной иммунной дисрегуляции как фактора манифестации оппортунистических инфекций.

В то же время важно подчеркнуть, что авторы не проводили детальный иммунологический анализ (например, не измеряли уровни IL-6, TNF-α или субпопуляции Т-клеток), поэтому не можем окончательно доказать связь выявленных дерматологических поражений именно с этими механизмами. Данная работа ограничивается клиническим наблюдением за пациентами, перенёсшими COVID-19, и регистрацией новых или рецидивирующих дерматозов. В будущих исследованиях необходимо включать оценку иммунных маркеров, чтобы более объективно подтвердить (или опровергнуть) роль

цитокинового дисбаланса и изменений Т-клеточного звена в формировании дерматологических осложнений после коронавирусной инфекции.

Таким образом, проведённое авторами исследование позволило изучить многофакторное влияние пандемии COVID-19 на ключевые звенья иммунной системы, в частности противовирусную защиту и неспецифическую резистентность врождённого иммунитета, рассматривая кандидозную и папилломавирусную инфекции в качестве типичных моделей для анализа подобных процессов. Помимо этого, актуальность исследования роли COVID-19 как фонового фактора в развитии ВПЧ и кандидозной инфекции обуславливается необходимостью своевременного выявления и лечения пациентов с новыми эпизодами данных заболеваний, а также разработки профилактических рекомендаций для пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию. В настоящее время вопрос о масштабах и механизмах этой проблемы остаётся открытым и требует дальнейшего научного изучения.

Заключение

В ходе настоящего исследования установлено, что у иммунокомпетентных пациентов, перенёсших COVID-19, в течение первого года отмечается тенденция манифестации ВПЧ-инфекции и кандидозной инфекции, причём нередко случаи их сочетанного течения. Предполагаемым механизмом служит комплексное нарушение иммунной регуляции, обусловленное постковидными изменениями, а также факторами, связанными с пандемией COVID-19. Полученные результаты подчёркивают важность систематического дерматологического наблюдения за пациентами после выздоровления от COVID-19, своевременной диагностики и профилактики инфекций, которые могут рецидивировать или впервые манифестировать на фоне постковидного иммунодефицита.

Список литературы

1. Muralidar S., Ambi S. V., Sekaran S., Krishnan U. M. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2 // *Biochimie*. 2020. Vol. 179. P. 85–100. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.09.018.
2. Fuentes-Aspe R., Huaiquilaf-Jorquera S., Oliveros M. J., Soto Á. Characteristics of the coronavirus disease 2019: A review of emerging literature // *Medwave*. 2021. Vol. 21. № 5. P. e8206. DOI: 10.5867/medwave.2021.05.8206.
3. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., Zhang N., Wang X.C., Yang X.P., Dong X.Q., Zheng Y.T.

Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients // *Cell Mol Immunol*. 2020. Vol. 17. № 5. P. 541–543. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3.

5. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J Clin Invest*. 2020. Vol. 130. № 5. P. 2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244.

6. Carsetti R., Zaffina S., Piano Mortari E., Terreri S., Corrente F., Capponi C., Palomba P., Mirabella M., Cascioli S., Palange P., Cuccaro I., Milito C., Zumla A., Maeurer M., Camisa V., Vinci M. R., Santoro A., Cimini E., Marchioni L., Nicastrì E., Palmieri F., Agrati C., Ippolito G., Porzio O., Concato C., Onetti Muda A., Raponi M., Quintarelli C., Quinti I., Locatelli F. Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases // *Front. Immunol*. 2020. Vol. 11. P.610300. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610300.

7. de Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. Vol. 47. P. 2–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.

8. Guan P., Howell-Jones R., Li N., Bruni L., de Sanjosé S., Franceschi S., Clifford G.M. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer // *Int J Cancer*. 2012. Vol. 131. № 10. P. 2349–2359. DOI: 10.1002/ijc.27485.

9. Menezes F.D.S., Fernandes G.A., Antunes J.L.F., Villa L.L., Toporcov T.N. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies // *Oral Oncol*. 2021. Vol. 115. P. 105177. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.105177.

10. Brianti P., De Flaminio E., Mercuri S.R. Review of HPV-related diseases and cancers // *New Microbiol*. 2017. Vol. 40. № 2. P. 80–85.

11. de Almeida B.L., Agnelli C., Guimarães T., Sukiennik T., Lima P.R.P., Salles M.J.C., Breda G.L., Queiroz-Telles F., Mendes A.V.A., Camargo L.F.A., Morales H.M.P., Dias V.M. C.H., da Silva Junior A.R., de Almeida Junior J.N., Picone C.M., de Araújo E.D.M.P.A., Abdala E., Rossi F., Colombo A.L., Magri M.M.C. Candidemia in ICU Patients: What Are the Real Game-Changers for Survival? // *J. Fungi (Basel)*. 2025. Vol. 11. № 2. 152. DOI: 10.3390/jof11020152.

12. Pappas P.G., Lionakis M.S., Arendrup M.C., Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J. Invasive candidiasis // *Nat Rev Dis Primers*. 2018. Vol. 4. P. 18026. DOI: 10.1038/nrdp.2018.26.

13. Costantini C., van de Veerdonk F.L., Romani L. Covid-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: The Other Side of the Coin // *Vaccines (Basel)*. 2020. Vol. 8. № 4. P. 713. DOI: 10.3390/vaccines8040713.

14. Peçanha T., Goessler K. F., Roschel H., Gualano B. Social isolation during the COVID-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease // *Am J*

Physiol Heart Circ Physiol. 2020. Vol. 318. №. 6. P. H1441–H1446. DOI: 10.1152/ajpheart.00268.2020.

15. Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? // JAMA Intern Med. 2020. Vol. 180. №. 9. P. 1152–1154. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.

16. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N., Pryce R., Williamson B.N., Anzick S.L., Barbian K., Judson S.D., Fischer E.R., Martens C., Bowden T.A., de Wit E., Riedo F.X., Munster V.J. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer // Cell. 2020. Vol. 183. № 7. P. 1901–1912. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.049.

17. Инюткина А.А., Никулина В.П., Годков М.А. Особенности иммунного ответа при COVID-19 // Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2023. Т. 12. № 1. С. 122–129. DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-122-129.

18. Назарова Н.М., Гусаков К.И., Павлович С.В., Довлетханова Э.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз на фоне пандемии COVID-19: алгоритм ведения пациенток // Медицинский совет. 2021. № 13. С. 177–184. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-13-177-184.