



ПОЛИЭТИОЛОГИЧНОСТИ ИНФЕКЦИЙ

Жаббарова О.И., Абдулаева М.А.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

*В статье обобщены и систематизированы научные данные о возбудителях новых респираторных инфекций, открытых в начале XXI века - метапневмо- (HMPV), бока- (HBoV) и коронавирусах (HCoV). Описаны некоторые эпидемиологические аспекты данных инфекций, в том числе особенности их сочетанных форм. Выделены группы микроорганизмов, с которыми они выступают в качестве ассоциантов: HMPV с респираторно-синцитиальными, рино-, адено-, коронавирусами; HBoV с рино-, респираторно-синцитиальными, рота-, норовирусами; HCoV с вирусами гриппа, адено- и респираторно-синцитиальными вирусами, а также с некоторыми бактериями: HMPV с *S. pneumoniae*, *H. influenzae* тип b; HBoV с *S. enteritidis*, *C. jejune*; HCoV с *M. pneumoniae*, *K. pneumoniae*. Проанализированы клиничко-эпидемиологические особенности сочетанных форм инфекций: преобладание среднетяжелого течения, риск развития осложнений, групп риска (дети раннего возраста), сезонность (осенне-зимняя). Установлена сложность верификации данных инфекций от других вирусных инфекций на основе клинической картины.*

Ключевые слова: респираторные инфекции, сочетанные инфекции

INFEKTSIYA POLIETIOLOGIYASI

Jabbarova O.I., Abdulaeva M.A.

Buxoro davlat tibbiyot institute

✓ Resume

*21-asr boshlarida kashf etilgan yangi respirator infeksiyalarning patogenlari - metapnevmo- (HMPV), boka- (HBoV) va koronaviruslar (HCoV) bo'yicha ilmiy ma'lumotlar umumlashtiriladi va tizimlashtiriladi. Ushbu infeksiyalarning ayrim epidemiologik jihatlari, jumladan, ularning kombinatsiyalangan shakllarining xususiyatlari tasvirlangan. Ular bilan bog'langan mikroorganizmlar guruhlari aniqlangan: respirator sinsitial, rino-, adeno-, koronaviruslar bilan HMPV; Rhino-, respirator-sinsitial, rota-, noroviruslar bilan HBoV; Gripp viruslari, adeno- va respirator sinsitial viruslar, shuningdek, ba'zi bakteriyalar bilan HCoV: *S. pneumoniae* bilan HMPV, *H. influenzae* turi b; *S. enteritidis*, *C. jejune* bilan HBoV; *M. pneumoniae*, *K. pneumoniae* bilan HCoV. Infeksiyalarning kombinatsiyalangan shakllarining klinik va epidemiologik xususiyatlari tahlil qilindi: o'rtacha kursning tarqalishi, asoratlar xavfi, xavf guruhlari (yosh bolalar), mavsumiylik (kuz-qish). Klinik ko'rinishga asoslanib, ushbu infeksiyalarni boshqa virusli infeksiyalardan tekshirish qiyinligi aniqlangan.*

Kalit so'zlar: respirator infeksiyalar, kombinatsiyalangan infeksiyalar

POLYETHOLOGICITY OF INFECTIONS

Jabbarova O.I., Abdulayeva M.A.

Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

The review article summarizes and systematizes scientific data on the pathogens of new respiratory infections discovered in the early XXI century - Human metapneumovirus (HMPV), Human bocavirus (HBoV), Human coronavirus (HCoV). Groups of microorganisms with which they act as associates are identified: other viruses (HMPV - HRSV, Rhinovirus, Adenovirus, HCoV; HBoV- Rhinovirus, HRSV, Rotavirus, Norovirus; HCoV - Influenza virus, Adenovirus and HRSV), and also some bacteria

(HMPV - S. pneumoniae, H. influenzae type b; HBoV - S. enteritidis, C. jejune; HCoV - M. pneumoniae, K. pneumoniae). The clinical and epidemiological features of combined forms of infections are analyzed: predominance of moderate course, with risk of complications, risk groups (young children), seasonality (autumn-winter). The complexity of verification of these infections from other viral infections based on the clinical picture is established.

Key words: respiratory infections, combined infections.

Актуальность

Риновирусы (РВ) и коронавирусы (КВ) являются основными возбудителями так называемых простудных заболеваний (англ. common cold), для которых характерно поражение верхних отделов респираторного тракта и легкое либо среднетяжелое течение [1]. По данным Национального института аллергии и инфекционных болезней (г. Бетесда, США), эти вирусы ответственны как минимум за половину всех случаев простуды у детей и взрослых [2]. Однако анализ новых научных данных свидетельствует о все возрастающей роли этих патогенов в этиологии тяжелых заболеваний дыхательных путей вплоть до развития пневмонии [2]. Следует отметить, что такие современные молекулярно-биологические методы анализируют геномы, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и секвенирование, позволяют осуществлять тонкую генетическую характеристику различных возбудителей. Благодаря таким методам стало возможным дифференциальное выявление видов РВ и КВ, циркулирующих в человеческой популяции [3].

Целью данной статьи было обобщение клиникoэпидемиологических особенностей коронавирусной инфекции по данным научных публикаций для акцентирования внимания специалистов на вопросы полиэтиологичности данных заболеваний. Изучение распространенности в Узбекистане и разработка профилактических мероприятий, методические указания для населения инфекций.

Материалы и методы

Инфекция протекает в основном в средней степени тяжести и сопровождается кашлем, насморком, лихорадкой, головными болями. Тяжелые формы заболевания встречаются в основном у детей первых лет жизни и пожилых лиц с иммунодефицитами [4]. Первый опыт изучения метапневмовирусной инфекции в нашей стране показал, что по тяжести течения подавляющее большинство случаев (92,2%) было отнесено к ОРВИ средней степени тяжести. При этом выявлен ряд осложнений: обструктивный бронхит в 13,7% случаев, пневмония - 2%, острый бронхит - 13,7% и отит - 3,9% [5]. На основании клинической картины верифицировать НМРВ-инфекцию и дифференцировать её от других ОРВИ очень трудно.

Установлено, что метапневмовирус является частой причиной (второе место после респираторно-синцитиального вируса) острого бронхита у детей первого года жизни и вирусиндуцированной одышки у детей раннего возраста, а также служит пусковым механизмом, инициирующим обострение бронхиальной астмы у взрослых. Также метапневмовирусная инфекция может вызывать острый средний отит, обструктивный ларингит, пневмонию, фебрильные судороги [6,7].

Поскольку входными воротами для возбудителей вирусных инфекций является респираторный тракт, первичную иммунную реакцию обеспечивают макрофаги и секреторный иммуноглобулин А (^А). В ряде исследований было установлено, что сочетанная инфекция (суперинфицирование) развивается чаще именно у детей с низким содержанием сывороточного и секреторного ^А [3]. Вместе с этим можно согласиться с мнением других авторов, что пока сведения носят фрагментарный характер и до настоящего времени нет четкого понимания патогенеза практически при всех сочетанных инфекциях [8].

Изучение иммунного ответа при НМРВ-инфекции показывает, что к пятому году жизни почти все дети имеют антитела к этому вирусу. Имеются также данные о реинфекции у детей раннего возраста. Подобные наблюдения, а также случаи метапневмовирусной инфекции у взрослых, дают возможность предположить, что, несмотря на широкое распространение среди детей, реинфекции могут иметь место в последующие годы жизни вследствие снижения специфического иммунитета и/или заражения новыми вариантами вируса.

Хотя метапневмовирус идентифицирован относительно недавно, в настоящее время интенсивно развиваются исследования по созданию живых аттенуированных вакцин [9].

По данным ряда исследователей, среди обследованных 1 655 пациентов с острыми респираторными инфекциями метапневмовирусная инфекция выявлена у 6% [7]. При этом сочетанные формы ОРВИ были представлены различными

В одном случае в материале идентифицировано 3 различных вируса, вызывающих ОРВИ. В структуре сочетанности возбудителей выявлено: HMPV + риновирус, HMPV + аденовирус, HMPV + бокавирус, HMPV + вирус парагриппа, HMPV + риновирус + бокавирус. Практически те же результаты приводятся в другой работе кроме одного дополнения, что метапневмовирусная инфекция имеет место и в сочетании с вирусом гриппа [8].

Несмотря на сравнительно небольшое количество публикаций по сочетанности HMPV с другими возбудителями, на сегодня можно отметить весьма большой список патогенов, с которыми он выступает в качестве ассоцианта, в основном - с вирусами, а также в ряде случаев и с бактериями (*H. influenzae* тип b (Hib), *S. pneumoniae*). В большинстве своем HMPV регистрируется с одним, в единичных случаях с двумя возбудителями, и пока мы имеем одну работу, в которой представлено одновременно с HMPV пять ассоциантов.

По степени частоты участия метапневмовируса в сочетании с другими вирусами приводятся разноречивые сведения. Так, в исследованиях отечественных ученых с учетом ранжирования первое место занимает риновирус, второе - бокавирус и третье - РС-вирус [9]. Риновирус также необходимо рассматривать как значимый респираторный патоген, часто встречающийся в сочетании с респираторно-синцитиальным и прочими вирусами - возбудителями ОРВИ [7]. Кроме того, риновирус вместе с бокавирусом является важным ассоциантом сочетанных инфекций респираторного тракта человека.

По данным зарубежных авторов, доля сочетанной инфекции, вызванной HMPV и РС-вирусом, составляет 45-75% и сопровождается более тяжелым течением бронхоолита.

С эпидемиологической точки зрения важно понимать роль метапневмовируса в возникновении заболевания в различных возрастных группах населения. Так установлено, что наибольшее видовое разнообразие ОРВИ приходится на возрастную группу детей до 7 лет, с максимумом в группе от 2 до 4 лет (дети, посещающие детские дошкольные учреждения) [2]. По мнению авторов, это можно объяснить тем, что в этом возрасте у ребенка происходит активное формирование иммунной системы. Общая ее незрелость, склонность к гипореспонсивному иммунному ответу, отсутствие иммунной памяти, преобладание T112-пути иммунного ответа, не сформированность местной системы иммунного ответа для дыхательных путей (лимфоэпителиальной глоточной системы) - ключевые факторы для большей восприимчивости детей к острым респираторным инфекциям. Проведенных эпидемиологических исследований выявлено не менее 8 кластеров заболевания, что позволяет считать доказанной возможность передачи инфекции от человека к человеку [8]. Передача вируса членам семей, заболевших и медицинским работникам зафиксирована в 1-2 % случаев, что ниже, чем для других респираторных коронавирусов, выделенных от человека, в том числе и вируса тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). Согласно последним данным, при вторичных контактах, т.е. у людей, заразившихся от первичного случая, заболевание протекает легче [3].

Наиболее вероятный путь передачи инфекции от человека к человеку - респираторный, что потенциально определяет возможность возникновения эпидемической вспышки с высокой летальностью. Случаи MERS в Англии, Франции, Германии, Италии и Тунисе отмечены у людей, посещавших Ближний Восток. Глобальный характер миграции людей в наше время может стать причиной появления MERS и на других континентах. Далее была проведена клиническая оценка роли разных видов РВ и КВ в этиологии ОРВИ различной степени тяжести. Показателем тяжелой формы заболевания служил факт госпитализации больного (стационарные пациенты), тогда как на дому проходили лечение преимущественно пациенты с легкой или среднетяжелой формой (амбулаторные пациенты). Из общего числа образцов были выделены случаи смешанной инфекции, в том числе 4 случая сочетания КВ с другим респираторным вирусом и 11 подобных случаев с РВ. Отмечены сочетания РВ и КВ как друг с другом, так и с другими респираторными вирусами - бокавирусами, вирусом гриппа всего выявлено 82 случаев ОРВИ, сопровождавшихся риновирусной (n = 52) или коронавирусной (n = 25) моноинфекцией, из которых на РВ-инфекцию приходилось 16 случаев госпитализации (31%), а на КВ-инфекцию - 13 (52%). Распределение видов РВ и КВ в образцах от групп амбулаторных и стационарных пациентов с разделением на взрослых и детей представлено в табл. 2 и 3.

Полученные нами результаты были сопоставлены с опубликованными данными по проблеме. В работе J.E. Linder и соавт. показано, что РВ-С ассоциированы с возникновением более тяжелых

заболеваний дыхательной системы по сравнению с РВ видов А и В [7]. Кроме того, предполагается, что РВ-С вызывают более серьезные приступы бронхиальной астмы у детей, зачастую требующие лечения в условиях стационара, по сравнению с другими видами РВ и другими респираторными вирусами [1]. Различия в патогенности и тропности к разным отделам. Полученные нами результаты не противоречат приведенным выше данным, но ввиду небольшого размера выборки не позволяют делать серьезные выводы о различиях в патогенности различных видов РВ и КВ.

Этиологическим агентом респираторного синдрома является коронавирус, выделенный от человека. Согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов MERS-CoV является представителем группы С рода Betacoronavirus, подсемейства Coronavirinae, семейства Coronaviridae, порядка Nidovirales [2,3].

Как и другие коронавирусы, MERS-CoV может мутировать в направлении адаптации к клеткам человека. Во время эпидемии ТОРС в 2002-2003 гг. установлено, что мутации, направленные на адаптацию возбудителя в человеческой популяции, группируются в области гена поверхностного гликопротеина, включая области, отвечающие за связывание с рецептором человека ACE2. Вполне вероятно, что геном MERS-CoV может подвергнуться мутациям, которые усилят его способность передаваться от человека к человеку и реплицироваться в инфицированных индивидах. Установлено, что мутация в гене S гликопротеина, приводящая к замене всего лишь одной аминокислоты в положении 1015 (аспарагинтреонин), обеспечивает существенное расширение спектра чувствительных культур клеток.

При инфицировании человека MERS-CoV реплицируется в гладких эпителиальных клетках дыхательных путей (НАЕ), альвеолярных пневмоцитах II типа, микрососудистых эндотелиальных клетках, легочных фибробластах, причем наиболее эффективная репликация происходит в клетках НАЕ и культуре легочных фибробластов, затем следуют пневмоциты II типа и наименее эффективно вирус реплицируется в микрососудистых эндотелиальных клетках. При идентичных условиях вирус ТОРС эффективно реплицировался только в культурах клеток НАЕ. При инфицировании наблюдается быстро повышающийся синтез вирусной РНК и высвобождение вирусного потомства в высокой концентрации, что обуславливает цитопатическое действие (ЦПД). Уровень накопления возбудителя в клетках НАЕ достигает величин от $1,0 \cdot 10^6$ до $1,0 \cdot 10^7$ БОЕ/мл спустя 30 ч после инфицирования [8].

В настоящее время имеются данные об экспериментальном инфицировании макак резусов [30]. У них развивалась несмертельная пневмония средней тяжести, однако отсутствовали тяжелый респираторный синдром и почечные проявления, что делает необходимыми дополнительные исследования по поиску экспериментальных моделей. В силу этого охарактеризованные системы репликации MERS-CoV в культуре клеток будут основой изучения свойств вируса и его взаимодействия с хозяином, включая иммунный ответ.

Кроме поиска адекватных лабораторных моделей проведено сравнительное изучение устойчивости MERS-CoV в окружающей среде [3]. Она сопоставима с таковой для возбудителя ТОРС.

В настоящее время не существует специфических средств для лечения MERS-CoV инфекции, пригодных для клинического применения. Для этого возбудителя была продемонстрирована *in vitro* антивирусная активность циклоспорина А и рибавирина. Для ряда препаратов установлена противовирусная активность в опытах *in vitro*, при отсутствии таковой - в опытах *in vivo*. Противовирусная эффективность в опытах *in vivo* не показана даже для плазмы реконвалесцентов. Есть сообщения об отрицательном и даже вредном действии рибавирина и кортикостероидов [8].

Особенностью инфекционного процесса, вызванного MERS-CoV, является то, что вирус не индуцирует образование интерферона и других цитокинов в эпителиальных клетках дыхательных путей человека и культурах клеток [5,] Утрата способности к индукции синтеза интерферона может затормозить специфическое вирусопосредованное ингибирование цитоплазматических ригидоподобных факторов путем элиминации вирусных макромолекулярных белков внутри мембранных структур. Это свойство позволяет MERS-CoV реплицироваться в клетках хозяина до инициации иммунного ответа, что приводит к высоким концентрациям вируса в органах. С другой стороны, высокая чувствительность MERS-CoV к интерферону указывает на то, что введение интерферона I и III типов может эффективно снижать уровень репликации возбудителя в эпителии человеческих дыхательных путей, что определяет перспективы использования интерферона для профилактики и лечения заболевания MERS

Выводы

Таким образом, появление новой инфекции, вызванной MERS-CoV, обуславливает необходимость дальнейшего углубленного изучения характеристик возбудителя с целью выбора перспективных направлений разработки средств выявления и идентификации нового патогена, профилактики и лечения, что позволит предпринять эффективные противоэпидемические мероприятия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Abdullaeva M.A. Pathomorphological Changes that Develop in the Wall of the Aorta Under the Influence of Radiation //CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. Volume: 02 Issue: 04 | Jul-Aug 2021 ISSN: 2660-4159 C Page 198-203.
2. Абдуллаева М.А., Косимова Д.С. Evaluation of the quality of life of patients with cirrhosis after surgical prevention of bleeding from varicose veins of the esophagus // International journal for innovative engineering and management research 2020, 9(11), 185-189 Ҳиндистон
3. Manasova I.S., Distance Education: ILLusions and Expectations // IDDLE EUROHEAN SCIENTIFIC BULLETIN. Voleme:20 Jan 2022 ISSN: 2694-9970.- Page 184-186
4. 4.Ibrohimov K.I., Features of Labor in Agriculture //CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. Voleme: 02 Issue:07| Jan-Feb 2022 ISSN: 2660-4159. Page 87-91
5. Salomova H.J. Ecological - Hygienic Aspects and safety parameters of the Use of the zaragen insecticide in Agriculture // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2020 – 10 (4). - P. 267-269.
6. Manasova I.S., Kosimov Kh.O. Hygienic aspects of the possibility of using the new insecticide Seller in agriculture // International Journal of Psychosocial Rehabilitation. - 2020.- R. 336-342.
7. Manasova I.S., Mansurova M.Kh., Youth's Look For A Healthy Lifestyle // Central asian journal of medical and natural sciences. Volume: 02 issue: 02 March – april 2021 ISSN; 2660-4159. P.149-153.
8. Manasova I.S., Doktor Axborotnomasi. Analysis of students opinions on the basic components of healthy lifestyle 2021, No. 1 (98) ISSN 2181-466X.
9. Rakhimova G.Sh., Kadirova L.V. “The condition of some endocrine glands of white rats after an experimental traumatic brain injury. The new day in medicine”. – 2021. - № 5(37), p. 189-191.
10. Кадырова Л.В., Рахимова Г.Ш. «Некоторые Аспекты Состояния Эндокринных Желёз Белых Крыс После Черепно-Мозговой Травмы» CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. – 2021. – С. 254-257.
11. Кадирова Л.В., Тўраев У.Р., Абдуллаева М.А. Changes of Indicators of Immune Status in Patients with Nonspecific AortoArteritis on the Base of Combined Therapy // The Pharmaceutical and Chemical Journal. 2020. - №7(1) .-P. 35-38.
12. Абдуллаева М.А. Цитокиновый профиль у больных неспецифическим аортоартериитом на фоне терапии. // Биология ва тиббиёт муаммолари. 2019. - №116. – С.7-10.
13. Наврузова У.О., Каримова Г.К., Ихтиярова Г.А.- Современные диагностика патологии шейки матки // Тиббиёт ва спорт -2020 №1. С. 74-773.
14. Наврузова У.О., Хамидова Н.Қ., Юсупов Ш.А.- European journal of pharmaceutical and medical research Journal. 2019 №3. С-108-113.
15. Косимова Д.С., Каримова Н.Н. Акушерские кровотечения: ранние и отдаленные результаты. //Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг долзарб муоммолари. – Республика илмий – амалий анжумани материаллари. Бухоро, №1 2015. – С. 75-76 .
16. Косимова Д.С., Ихтиярова Г.А. Гемодинамические изменения у родильниц перенесших тяжелую преэклампсию и ее реабилитация. //Монография. Бухоро 2015й 2156.
17. Negmatullayeva M.A., Navruzova U.O., Inoyatov A.SH., Jabboroba O.I. Ways to solve the incidence of covid-19 as a global problem //Annals of the Romanian for cell biology.2021

Поступила 09.04.2022