



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЙ ПРИ COVID-19

Атоева М.А., Хайитов А.Х.

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

✓ Резюме

В данной статье рассмотрены основные патогенетические механизмы развития бактериальной коинфекции при острых респираторных инфекциях и при коронавирусной инфекции. Подробно проанализированы отдельные механизмы, включающие нарушение мукоцилиарного клиренса, снижение активности местных факторов защиты слизистой оболочки дыхательных путей и нарушение выработки антител. Представлены современные данные по влиянию коронавирусной инфекции на иммунную системы и системы выработки интерферонов, что способствует наслоению бактериальной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, вирусно-бактериальные коинфекции, патогенетические механизмы, COVID-19.

PATHOGENETIC BASES OF VIRAL AND BACTERIAL COINFECTIONS IN COVID-19

Atoeva M.A., Khayitov A. Kh.

Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan

✓ Resume

This article discusses the main pathogenetic mechanisms for the development of bacterial co-infection in acute respiratory infections and in coronavirus infection. Separate mechanisms were analyzed in detail, including impaired mucociliary clearance, decreased activity of local protective factors of the respiratory mucosa, and impaired antibody production. Modern data on the effect of coronavirus infection on the immune system and interferon production systems are presented, which contributes to the layering of a bacterial infection.

Keywords: coronavirus infection; viral-bacterial co-infections; pathogenic mechanisms, COVID-19.

COVID-19 PANDEMIYASI DAVRIDA VIRUSLI - BAKTERIAL KOINFEKTSIYALARNING PATOGENETIK ASOSLARI

Atoeva M.A., Xayitov A. X.

Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston

✓ Rezyume

Ushbu maqolada o'tkir respirator infeksiyalar va koronavirus infeksiyalarida bakterial koinfektsiyalar rivojlanishining patogenetik mexanizmlari o'rganildi. Mukosiliar klirens buzilishini o'z ichiga oladigan jarayonlar, nafas yo'li shilliq qavatlarining mahalliy himoya faktorlari va antitelolar ishlab chiqarilishi buzilishining alohida mexanizmlari to'liq tahlil qilindi. Koronavirus infeksiyaning immune tizimi va interferonlar ishlab chiqarish tizimiga ta'siri bakterial koinfektsiyalarga sabab bo'lishi to'g'risidagi zamonaviy ma'lumotlar keltirilgan.

Kalit so'zlar: koronavirus infeksiyasi, virusli-bakterial koinfektsiya, patogenetik mexanizmlar, COVID-19



Актуальность

В настоящее время известно, что вирусные инфекции могут ослаблять иммунитет хозяина, открывая путь для развития вирусно-бактериальных коинфекций. Новая коронавирусная инфекция, COVID-19, является еще одним примером подобной инфекции, поскольку у большинства госпитализированных пациентов с COVID-19 развивалась вторичная бактериальная инфекция. При некоторых тяжелых формах COVID-19 у пациентов наблюдались повышенные уровни связанных с бактериальной инфекцией биомаркеров и воспалительных цитокинов, что свидетельствует о потенциальной бактериальной коинфекции в результате нарушения регуляции иммунной системы. Кроме того, развитие резистентности могло стать дополнительным бременем для системы оказания медицинской помощи в целом, так как коинфекция при коронавирусной пневмонии нагружает медицинские учреждения сверх их возможностей и ресурсов [1,2,9,12].

Предрасположенность к бактериальной коинфекции при вирусной инфекции дыхательных путей. Как правило, вирусная инфекция наносит структурный и функциональный ущерб дыхательным путям при заражении и развитии патологического процесса. В зависимости от типа вируса гистопатология поражений могут относительно отличаться от легких степеней до более тяжелых. Эти патологические изменения включают изменение секреции слизи, гибель клеток, их гиперплазию, снижение мукоцилиарного клиренса слизистых оболочек, снижение кислородного обмена, нарушение секреции сурфактанта и др. Каждый из этих процессов обусловлен различными молекулярными механизмами, в зависимости от вида вируса, а также степенью иммунного ответа реакции организма на инфекционный агент. Было отмечено, что вирусные инфекции способствуют бактериальной контаминации дыхательных путей посредством различных механизмов [3,7,13].

В частности, было доказано, что вирусы гриппа могут усиливать контаминацию слизистой оболочки носоглотки бактерией *S. pneumoniae*. Однако, затем было обнаружено, что лишь определенные подтипы опосредуют развитие бактериального среднего отита и синусита. Эти данные могут объяснять, почему уровень бактериальной инфекции высок в сезоны гриппа. Было обнаружено, что рецепторы фермента нейраминидазы вируса гриппа представлены на клетках человеческого организма, и они используются для адгезии бактерий, так как имеют сиалидазную способность, которая способствует изменению углеводных фрагментов на эпителиальных клетках. Этот фермент также способен повышать вероятность прикрепления бактерий к клеткам за счет стимуляции трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), который ответственен за регуляцию интегринов и фибронектина. Интегрины и фибронектин действуют как рецепторы для бактерий. Кроме того, интерфероны (ИФН), которые индуцируются под влиянием вируса гриппа могут вызывать снижение концентрации хемокина С-С и экспрессию лиганда-2 (CCL2), что приводит к неспособности рекрутировать макрофаги, необходимых для клиренса пневмококков, тем самым усиливая колонизацию *S. pneumoniae in vivo* [1,2,4,10,15].

Также было обнаружено, что вирус гриппа предрасполагает хозяина к развитию пневмонии, вызванной *S. aureus*, где вирусная и бактериальная нагрузки увеличиваются во время коинфекции. Было высказано предположение, что вирусная нагрузка увеличивается после бактериальной коинфекции из-за повышенной скорости выделения вируса из инфицированных клеток. Также бактериальная нагрузка может быть повышенной в результате нарушения функции альвеолярного отростка макрофаги [6,7].

Кроме того, другие вирусы, поражающие верхние дыхательные пути, повышают способность бактерий к прикреплению к первичным и иммортализованным эпителиальным клеткам в различной степени. Такие различия определяются типами эпителиальных клеток и их реакцией на вирус парагриппа-3, респираторный синцитиальный вирус и/или вирус гриппа. Novotny и соавт. показали, что аденовирус и респираторный синцитиальный вирус стимулируют экспрессию межклеточных молекула адгезии 1 (ICAM-1) в эпителиальных клетках дыхательных путей. ICAM1 действует как рецептор для ворсинок типа 4 (T4P) нетипируемого *H. influenzae* (NTHI), тем самым способствуя связыванию этого патогена с клетками, экспрессирующими эти молекулы. Кроме того, респираторный синцитиальный вирус повышает связывающую способность *P. aeruginosa* к нормальным эпителиальным клеткам, а также клеткам, пораженным муковисцидозом. Подобные механизмы часто используются

бактериями, чтобы увеличить их вирулентность по отношению к клеткам. Исследования показали, что после инфицирования респираторным синцитиальным вирусом, скорость связывания эпителиальных клеток серотипов *S. pneumoniae* увеличивается в 2–10 раз. Точно так же титры антител против *S. pneumoniae* повышаются в слизистой оболочке носоглотки, пораженной респираторной синцитиальной вирусной инфекцией, риновирусом и внебольничной пневмонией. Степень колонизации носоглотки *S. pneumoniae* также выше при сопутствующей вирусной инфекции верхних дыхательных путей или при вирусе иммунодефицита человека [1,2,4,8,14,16].

Бактериальная коинфекция может изменять некоторые иммунные свойства слизистой оболочки, что ведет к его неэффективности в плане контроля репликации бактерий в данной области. Ниже обсуждаются некоторые ключевые моменты, связанные с влиянием вирусной инфекции на фагоцитарную активность. Сокращение численности альвеолярных макрофагов вирусом гриппа облегчает бактериальную коинфекцию. Отслеживания меченых красителем альвеолярных макрофагов показало, что 90% резидентных альвеолярных макрофагов были потеряны в первые недели после заражения гриппом, тогда как 95% первоначальных бактерий удалялись в течение 3 часов альвеолярными макрофагами у организмов, не зараженных гриппом. Также было высказано предположение, что на активность фагоцитов, наряду с пролиферацией клеток может оказывать влияние вирусная инфекция. Вирус гриппа вызывает выраженное снижение уровней цитокинов и хемокинов, что приводит к снижению скорости рекрутирования и стимуляция нейтрофилов. Он также может подавлять фагоцитарный бактериальный клиренс, опосредованный никотинамидадениндинуклеотидфосфатом (НАДФН), тем самым повышая восприимчивость к вторичным бактериальным инфекциям [12,13].

Как упоминалось ранее, нарушение регуляции провоспалительных цитокинов, вызванное вирусной инфекцией, играют существенную роль в восприимчивости клетки к вторичной бактериальной инфекции. Теперь известно, что ИФН 1 типа обладает противовирусным и иммуностимулирующим действием и может оказывать отрицательное воздействие на клетки организма человека, когда его экспрессия является неуместной и чрезмерной. Сообщалось, что интерфероны играют фундаментальную роль в продукции противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 и ИЛ-6, а также ингибирование провоспалительных цитокинов, связывающих врожденный иммунитет с адаптивными иммунными реакциями, таких как ИЛ-17 и ИЛ-23. Они также снижают активность макрофагов, дендритных клеток, естественных клеток-киллеров, наряду с количеством CD4- и CD8-положительных Т-клеток, что приводит к нарушению эрадикации бактерий [5,6,9].

Кроме того, существует ряд независимых от процесса фагоцитоза механизмов, посредством которых вирусная инфекция может предрасполагать организм человека к вторичной бактериальной коинфекции. Регуляция секреции противомикробных пептидов (AMP), таких как липокалин-2 и кателицидин, регенерирующий островковый белок 3 бета (REG3B) и кальпротектин, может нарушаться в верхних дыхательных путях при воздействии вирусов.

Респираторная синцитиальная вирусная инфекция способна уменьшать экспрессию человеческого β -дефензина-3, названного шиншилловым бета-дефензином 1, при использовании в естественных условиях. Следует отметить, коинфекция при респираторной синцитиальной вирусной инфекции способна стимулировать бактериальную нагрузку нетипируемой синегнойной палочкой (NTHi) в носоглотке в 10–100 раз. Интраназальная доставка антишиншилового бета-дефензина 1 и человеческой рекомбинантной формы бета-дефензина 1 шиншиллы показала, что нарушение доступности хотя бы одного врожденного иммунного эффектора может оказывать значительное влияние на бактериальную нагрузку, так как вирусная инфекция имеет огромное значение при инфицировании *H. Influenzae* [1,2,4,8,13]. Некоторые механизмы, с помощью которых респираторные вирусные инфекции могут предрасполагать организм пациентов к бактериальной инфекции представлены в таблице 1.

Механизмы, предрасполагающие к развитию бактериальной коинфекции при респираторных вирусных инфекциях

Механизм	Описание
Повышение бактериальной адгезии опосредованной вирусом	Вирусы способны вызывать изменения поверхности слизистой оболочки, повышая степень бактериальной адгезии
Деструкция клеток ферментами вирусов	Вирусные ферменты разрушают гликопротеины слизистой оболочки, преимущественно те, которые препятствуют прикреплению бактерий
Снижение мукоцилиарного клиренса	Вирусы способны снижать мукоцилиарный клиренс, что ведет к снижению выработки бактерицидных факторов
Снижение хемотаксиса	Вирусы способны снижать активность факторов хемотаксиса, что ведет к снижению защитных реакций клеток к бактериям
Прямое влияние на функцию фагоцитов и альвеолярных макрофагов	Вирусы нарушают иммунные механизмы, такие как фагосомно - лизосомальная фузия и внутриклеточное уничтожение бактерий
Индукция незрелых фагоцитов	Вирусы способны нарушать функцию макрофагов и замещать их незрелыми фагоцитами
Снижение уровня сурфактанта	Вирус поражает пневмоциты, ответственные за выработку сурфактанта
Индукция дисбиоза в слизистой оболочке нижних дыхательных путей	Дисбиоз в слизистой оболочке может нарушать иммунный ответ при действии инфекционных агентов
Дисрегуляция иммунной системы	Вирусы способны снижать количество альвеолярных макрофагов посредством активации апоптоза
Снижение антибактериальных свойств в дыхательном эпителии	Респираторные вирусные инфекции способствуют развитию бактериальной коинфекции путем снижения местных иммунных механизмов в дыхательных путях
Иммуносупрессия	Характерно для отдельных типов вирусов, таких как ВИЧ
Синергизм при одновременном течении вирусной и бактериальной инфекции	Вирусы и бактерии способны взаимно повышать патогенное действие друг друга при коинфекции

Влияние коронавирусной инфекции на иммунную систему. При действии SARS-CoV-2 на организм человека развивается двухступенчатая реакция иммунная реакция при нетяжелом варианте заболевания, сущность которой состоит в том, чтобы уничтожить вирус и предотвратить прогрессирование заболевания в тяжелую форму. В связи с этим, тактика лечения подобных форм заболевания сводится к тому, чтобы усилить иммунные реакции путем использования антисывороток и пегилированного IFN α , что имеет решающее значение при таком варианте течения инфекции. Чтобы обеспечить защитную иммунную реакцию на ранней стадии, необходимо чтобы организм был в хорошем общем состоянии и иметь благоприятный генетический фон, что даст возможность обеспечить приемлемую противовирусную реакцию. Хорошо известно, что генетические особенности могут обуславливать специфические изменения в иммунной системе в ответ на различные микробные возбудители. Течение пандемии позволило достаточно глубоко изучить течение процесса элиминации вируса и воспалительные реакции, развивающиеся при инфицировании SARS-CoV-2 [11,15,16].

В частности, ученые обратили внимание на тот факт, что SARS-CoV-2 развил особый механизм «побега», чтобы избежать действия со стороны IFN в инфицированных клетках организма. Кроме того, стало ясно, что большая часть воспалительных реакций при COVID-19 регулируются воспалительными цитокинами и хемокинами, такими как IL-6, интерферон- γ -индуцируемый белок-10 (IP-10), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1). Также стало известно, что проникновение клеток воспаления таких как макрофаги, в инфицированные

ткани хозяина и подавление синтеза противовирусных интерферонов типа I является одним из выраженных защитных свойств вируса SARS-CoV-2, а также других коронавирусов. Было доказано, что происходит нарушение образования интерферона типа I в клетках, инфицированных SARS-CoV-2, но в то же время действие интерферона способно подавлять рост SARS-CoV-2. Это доказывает, что эти вирусы разработали специфические механизмы для преодоления действия IFN в инфицированных клетках. Интерфероны типа I редко встречаются в организме больные атипичной пневмонией, а SARS-CoV-2 чувствителен к пегилированному IFN- α , как было доказано на мышинных моделях *in vivo*. Исследования также показали, что подавление синтеза интерферона I типа в организме, инфицированным SARS-CoV-2, опосредовано инактивацией белка IRF-3 (фактор регуляции интерферона 3), транскрипционного фактора, контролирующего выработку интерферона [3,7,9,13,17].

Кроме того, другие вспомогательные белки SARS-CoV действуют как мощные антагонисты интерферона через различные механизмы. Например, N-белки ингибируют экспрессию интерферонов, тогда как открытая рамка считывания 3b и 6 белков угнетают сигнальный путь и экспрессию интерферонов. Кроме того, белки с открытой рамкой считывания могут остановить транслокацию преобразователя сигнала и активатора транскрипции 1 (STAT1). Открытая рамка для чтения 3b белка является челночным белком, препятствующим стимуляции интерферона типа I, который запускается индуцируемым ретиновой кислотой геном 1 (RIG-I) и митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS). Комплекс SARS-CoV, названный папаиноподобной протеазой, способен ингибировать фосфорилирование и ядерную транслокацию IRF-3, что приводит к нарушению активации интерферона I типа. Кроме того, инфицированные клетки SARS-CoV могут стимулировать экспрессию протеинкиназы R (PKR) и PKR-подобных киназ эндоплазматического ретикула (PERK) [3,4,5,6,10,12].

Заключение

Понимание механизмов, лежащих в основе синергизма между COVID-19 и бактериальной инфекцией, прокладывает путь к разработке новых методов снижения уровня смертности у пациентов с COVID-19 и бактериальной коинфекцией. В текущей ситуации должен быть реализован надлежащий системный анализ пациентов с COVID-19, осложненным бактериальной коинфекцией для того чтобы определить необходимые группы антибиотиков для повышения выживаемости пациентов и ограничение распространения резистентных к лекарственным препаратам бактерий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Атоева М.А., Баратова М.С. Роль ОРВИ и гриппа в формировании осложнений сердечно - сосудистых заболеваний // *Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии: Сб. науч. статей участников Междун. научно - практ. конф. Уфа, - 2018.- С. 35 - 43.*
2. Abbas M., Robalo Nunes T., Martischang R., Zingg W., Iten A., Pittet D. et al. Nosocomial transmission and outbreaks of coronavirus disease 2019: the need to protect both patients and healthcare workers. // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2021. – 10. - 7.
3. Bakaletz L.O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. // *Curr Opin Microbiol.* – 2017. – 35. – P. 30–35.
4. Cole J., Barnard E. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare acquired infections with multidrug resistant organisms. // *Am J Infect Control.* – 2021. – 49. - 653e4.
5. Davis B., Rothrock A.N., Swetland S., Andris H., Davis P., Rothrock S.G. Viral and atypical respiratory co-infections in COVID-19: a systematic review and metaanalysis. // *J Am Coll Emerg Phys Open.* - 2020.
6. Gomez G.B., Mahé C., Chaves S.S. Uncertain effects of the pandemic on respiratory viruses. // *Science.* – 2021. - Vol. 372, Issue 6546. - P. 1043–1044.
7. Hendaus M.A., Jomha F.A. Covid-19 induced superimposed bacterial infection. // *J Biomol Struct Dyn.* – 2020. - 1–10.
8. Katiyar R., Agarwal V., Chowdhary S. et al. Incidence of human rhinovirus coinfection with *Staphylococcus aureus* among HIV patients suffering from flu like illness. // *Int J Pharm Sci Res.* – 2017. – 8. – P. 4441–4446.

9. Katsurada N., Suzuki M., Aoshima M., Yaegashi M., Ishifuji T. et al. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: A prospective multicentre observational study. // *BMC Infect Dis.* – 2017. – 17. - 755.
10. Mazur N.I., Martínón- Torres F., Baraldi E. et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. // *Lancet Respir Med.* – 2015. – 3. – P. 888–900.
11. Metzger D.W., Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. // *J Immunol (Baltimore, MD: 1950).* – 2013. – 191. – P. 2047–2052.
12. Mulcahy M.E., McLoughlin R.M. Staphylococcus aureus and influenza A virus: Partners in coinfection. // *mBio.* – 2016. – 7. - e02068–e02016.
13. Ochi F., Tauchi H., Jogamoto T. et al. Sepsis and pleural empyema caused by Streptococcus pyogenes after influenza a virus infection. // *Case Rep Pediatr.* – 2018. - 4509847.
14. Palacios G., Hornig M., Cisterna D. et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. // *PloS One.* – 2009. – 4. - e8540–e8540.
15. Rawson T.M., Moore L.S., Zhu N. et al. Bacterial and fungal coinfection i individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. // *Clin Infect Dis.* - 2020.
16. Ritchie A.I., Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: A double-edged sword? // *Lancet.* – 2020. – 395. - 1111.
17. Rowe H.M., Meliopoulos V.A., Iverson A. et al. Direct interactions with influenza promote bacterial adherence during respiratory infections. // *Nat Microbiol.* – 2019. – 4. – P. 1328–1336.

Поступила 09.08.2022