

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

УДК:

На правах рукописи

**СУБХОНОВОЙ САРВИНОЗ КОМИЛОВНЫ
«МИКРОБИОЦИНОЗ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПРИ
НАСЛОЕНИИ ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С COVID-
19».**

**Диссертация для получения академической степени магистра
5А 510107-Инфекционные болезни.**

Научный руководитель: PhD.Эргашева М.Я

Самарканд 2023 год

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

UDC:

As a manuscript

SUBKHONOVA SARVINOZ KOMILOVNA
"MICROBIOCINOSIS OF THE RESPIRATORY TRACT WHEN
OVERLAYING SECONDARY INFECTION IN PATIENTS WITH
COVID-19".

Dissertation for an academic master's degree

5A 510107-Infectious diseases.

Scientific adviser: PhD.Ergasheva M.Y

Samarkand 2023

АННОТАЦИЯ

Актуальность данной работы обусловлена тем, что эпидемия новой коронавирусной инфекции в кратчайшие сроки переросла в пандемию, охватившую более 200 стран мира. Влияние коронавируса оказывается разрушительным не только на легкие, но и на другие органы человека. Пневмония, часто наблюдаемая при этой инфекции, может прогрессировать в острый респираторный дистресс синдром. Многие исследователи отмечают, что микрофлора верхних дыхательных путей играет важную роль в развитии осложнений при пневмонии и острых респираторных заболеваниях, которые являются наиболее распространенными заболеваниями человека.

Цель: Изучить клинику у больных с COVID-19 обусловленных наслоением вторичной инфекции дыхательных путей.

Выводы: При характеристике клинического течения COVID-19 инфекция у взрослых выявлено, что поступали в основном больные в возрасте 51 - 70 лет. Параллельно у этой группы пациентов отмечается в основном средне-тяжелая форма с поражением легкого с подтвержденной пневмонией. Другой характеристикой COVID-19 инфекции является то, что у больных без сопутствующих заболеваний болезнь протекала без осложнений. Лейкоцитоз, нейтрофиллез, лимфоцитопения, уровни D-димера, ПКТ и СРБ, которые были в значительной степени связаны с тяжестью COVID-19, были прогностическими биомаркерами для прогнозирования тяжести заболевания.

Проведения бактериологического посева у больных с COVID-19 при наслоении вторичной инфекции дает возможность определения этиологии для прогнозирования бактериальных осложнений а также определения их чувствительность к антибиотикам, что позволит уменьшить их количество и длительность течения заболевания.

Обнаружения прокальцитонина может быть связана с присоединением вторичной инфекции, а также ее высокие концентрации дает возможность предсказать о тяжести течения заболевания.

ANNOTATSIYA

Ushbu ishning dolzarbligi yangi koronavirus infeksiyasi epidemiyasi eng qisqa vaqt ichida dunyoning 200 dan ortiq mamlakatlarini qamrab olgan pandemiyaga aylangani bilan izohlanadi. Koronavirusning ta'siri nafaqat o'pkaga, balki insonning boshqa organlariga ham ta'sir qiladi. Ushbu infeksiya bilan tez-tez uchraydigan pnevmoniya o'tkir respirator distress sindromiga o'tishi mumkin. Ko'pgina tadqiqotchilar yuqori nafas yo'llarining mikroflorasi insonning eng keng tarqalgan kasalliklari bo'lgan pnevmoniya va o'tkir respirator kasalliklarda asoratlarning rivojlanishida muhim rol o'ynashini ta'kidlaydilar.

Maqsad: COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda nafas yo'llariga ikkilamchi infeksiya qo'shilganda klinik kechish xususiyatlarini o'rganish .

Xulosa: Kattalardagi COVID-19 infeksiyasining klinik kechishini tavsiflashda, asosan, 51-70 yoshli bemorlar yotqizilgani ma'lum bo'ldi. Bunga parallel ravishda, bemorlarning ushbu guruhida, asosan, tasdiqlangan pnevmoniya bilan o'pkaning o'rtacha og'ir shakli mavjud. COVID-19 infeksiyasining yana bir xususiyati shundaki, qo'shma kasalliklari bo'lmagan bemorlarda kasallik asoratsiz davom etadi.

.COVID-19 og'ir darajada kechishi bilan sezilarli darajada bog'liq bo'lgan leykotsitoz, neytrofiloz, limfotsitopeniya, D-dimer, PCT va CRP darajalari kasallikning og'ir kechishini bashorat qilish uchun bashorat qiluvchi biomarkerlar hisoblanadi.

Ikkilamchi infeksiya qo'shilganda COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda bakteriologik tahlilni o'tkazish bakterial asoratlarni bashorat qilish uchun etiologiyasini aniqlashga, shuningdek ularning antibiotiklarga sezgirligini

aniqlashga imkon beradi, bu ularning soni va kasallikning davomiyligini kamaytiradi.

Prokalsitoninning aniqlanishi ikkilamchi infektsiyaning qo'shilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin va uning yuqori konsentratsiyasi kasallikning og'irligini taxmin qilish imkonini beradi.

ANNOTATION

The relevance of this work is due to the fact that the epidemic of a new coronavirus infection in the shortest possible time grew into a pandemic that covered more than 200 countries of the world. The impact of coronavirus is devastating not only on the lungs, but also on other human organs. The pneumonia often seen with this infection can progress to acute respiratory distress syndrome. Many researchers note that the microflora of the upper respiratory tract plays an important role in the development of complications in pneumonia and acute respiratory diseases, which are the most common human diseases.

Purpose: To study the clinic in patients with COVID-19 caused by the layering of a secondary respiratory tract infection.

Extracts: When characterizing the clinical course of COVID-19 infection in adults, it was revealed that mainly patients aged 51-70 years were admitted. In parallel, in this group of patients, there is mainly a moderate form with lung involvement with confirmed pneumonia. Another characteristic of COVID-19 infection is that in patients without comorbidities, the disease proceeded without complications.

Leukocytosis, neutrophilosis, lymphocytopenia, D-dimer, PCT, and CRP levels, which were significantly associated with COVID-19 severity, were predictive biomarkers for predicting disease severity.

Conducting bacteriological culture in patients with COVID-19 with a layering of a secondary infection makes it possible to determine the etiology to predict bacterial complications, as well as to determine their sensitivity to antibiotics, which will reduce their number and duration of the disease.

The detection of procalcitonin may be associated with the addition of a secondary infection, and its high concentrations make it possible to predict the severity of the course of the disease.

Научный руководитель:

Доцент.PhD. Эргашева М.Я

Резидент магистратуры 3-курса

Субхонова С.К.

ОГЛАВЛЕНИЕ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	8
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1. Клинико-лабораторная характеристика больных с COVID-19 на фоне пневмонии (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
§ 1.1. Коронавирусная инфекция этиопатогенез, клинико-лабораторные характеристики	14
§ 1.2. Состояние микрофлоры дыхательных путей у больных с коронавирусной инфекцией	27
§ 1.3. Роль прокальцитонина при оценки тяжести течения Covid-19 осложненной пневмонией	38
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
§ 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных	45
§ 2.2. Методы исследования	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
§ 3.1. Результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования	55
§ 3.2. Результаты микробиологических методов исследования микрофлоры респираторного тракта.	61
§ 3.3. Результаты биомаркеров воспаления в частности прокальцитонина до и после антибиотикотерапии.	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	71
ВЫВОДЫ	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	74
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	75

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДН	дыхательная недостаточность
МНО	международное нормализованное отношение
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ТОРС (SARS)	тяжелый острый респираторный синдром
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
COVID-19	инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2
MERS	Ближневосточный респираторный синдром
SARS-CoV-2	новый коронавирус, вызвавший вспышку инфекции в 2019-2020 гг.
SpO₂	S уровень насыщенности крови кислородом (сатурация)
СРБ	С-реактивный белок
MDR	штаммы с множественной резистентностью

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации

Изменение окружающей среды, потепление климата, увеличение плотности населения высокая миграционная активность населения и другие факторы провоцируют появление и распространение новых инфекций по всему миру. Появление в декабре 2019 года заболеваний, вызванных новым коронавирусом («coronavirus disease 2019»), уже вошло в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением новой инфекции является пневмония, а также у значительной части пациентов — респираторный дистресс-синдром. [45]

Возбудитель инфекции — новый коронавирус SARS-CoV-2, который ранее не выявлялся, был идентифицирован китайскими исследователями 7 января 2020 г. [32] Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением новой инфекции является пневмония, а также у значительной части пациентов — респираторный дистресс-синдром. [45]. У 25 % пациентов развивается тяжелая пневмония, которая часто прогрессирует до респираторного дистресс-синдрома у взрослых, чаще всего у пациентов старше 50 лет, с наличием сопутствующих заболеваний, например диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы, хронического гепатита и др. [14,52]. Многие авторы отмечают, что микрофлора верхних дыхательных путей играет важную роль в этиологии осложнений при гриппе и острых респираторных заболеваниях (ОРЗ), которые по распространённости находятся на первом месте среди всех болезней человека [23]. Микробиоценоз относится к сообществу микроорганизмов, включая бактерии,

вирусы, грибы и простейшие, которые живут в организме хозяина . Микробиоценоз играет основную роль в формировании легочного иммунитета, а здоровое легкое содержит огромное количество микрофлоры. Микробы повышают врожденный и адаптивный иммунитет (локально-специфический в легких и системный), высвобождают факторы, которые способствуют дыхательной функции, и предотвращают вторжение в легкие патогенов [80,20]. Эти микроорганизмы в случаях интенсивной колонизации слизистых оболочек и/ или при снижении резистентности организма человека, в том числе, под воздействием острой вирусной инфекции, способны стать причиной развития бактериальной инфекции дыхательных путей [2]. Современные классификации пневмоний предусматривают обязательное установление этиологии, поскольку этиологический диагноз во многом определяет течение болезни и наиболее рациональный вид ее лечения [69, 70]. На сегодняшний день лишь очень немногие исследования изучали микробиоценоз респираторного тракта и легких у пациентов с COVID-19. У пациентов как с COVID-19, так и с внебольничной пневмонией было много патогенных и комменсальных бактерий, что указывало на степень микробного дисбактериоза при обоих болезненных состояниях . В целом информации о составе микробиоценоза респираторного тракта и легких у пациентаов с COVID-19 изучено недостаточно. Чтобы более точно узнать состав и роль микробиоценоза легких в серьезности инфекций SARS-CoV-2, необходимы дальнейшие исследования. [11,12]. В связи с вышеизложенным, чрезвычайно актуальным представлялось, прежде всего, изучение клинико-лабараторных особенностей коронавирусной инфекции. В свете недавних событий не менее важным являлся вопрос терапии коронавирусной инфекции.

Данное диссертационное исследование будет способствовать выполнению задач предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан Концепция развития системы здравоохранения Республики Узбекистан на 2019-2025 годы (Приложение N 1 к Указу Президента РУз от 07.12.2018 г. N УП-5590), Постановление Президента Республики Узбекистан от 06.05.2019 г. N ПП-4310 "О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки, Постановление Президента Республики Узбекистан от 25.05.2021 г. N ПП-5124 "О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения", Указ Президента Республики Узбекистан N УП-6221 от 05.05.2021 г. "О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников", Постановление Президента Республики Узбекистан от 23.02.2021 г. N ПП-5000 "О мерах по эффективной организации цифровизации в сфере здравоохранения".

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научных исследований Самаркандского государственного медицинского университета № 012000262 «Создание и внедрение современных технологий профилактики, диагностики и лечения травм, хирургических болезней и опухолей» (2019–2023г.).

Цель исследования. Изучить клинику у больных с COVID-19 обусловленных наслоением вторичной инфекции дыхательных путей.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. Изучить особенности клинического течения и динамику лабораторных показателей при COVID-19, осложнённой пневмонией.

2. Оценка микробиоцинозов дыхательных путей при пневмониях ассоциированных с COVID-19.

3. Роль прокальцитонина при оценке тяжести течения COVID-19 осложненной пневмонией.

Научная новизна. Будет дана характеристика клинического течения у больных с COVID-19 при наслоении вторичной инфекции в г. Самарканде. В работе будет проведено сопоставление клинических проявлений у больных с Covid-19 без изменений со стороны органов дыхательной системы и пациентов с пневмонией ассоциированной Covid-19 . Будет дана роль значимости прокальцитонина при оценке тяжести течения болезни и эффективности использования антибиотикотерапии.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Все результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Практическая значимость научной работы.

Практическая ценность работы заключается в обосновании целесообразности использования полученных данных о микросимбиозе верхних дыхательных путей с учетом чувствительности к антибактериальной терапии при Covid-19 для прогнозирования бактериальных осложнений, что позволит уменьшить длительность течения заболевания.

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность курса инфекционных болезней Самаркандского медицинского института, отделения воздушно-капельных и реанимации областной клинической больницы инфекционных заболеваний г. Самарканда.

Апробация результатов исследования. Основные тезисы и положения диссертации доложены и обсуждены на XX научно-практических конференциях, в том числе 4 международных конференциях:

Опубликованность результатов исследования.

По материалам диссертации опубликованы 4 журнальных статей, 5 тезисов соответствующие требованиям ВАК РУз.

Структура и объем диссертации. Диссертация, изложенная на 84 страницах компьютерного набора, состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 18 рисунками. Список использованной литературы представлен 150 источниками, из них 55 опубликованы авторами из стран СНГ, 95 опубликованы авторами из стран Европы, Северной Америки и Юго-Восточной Азии.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С COVID-19 НА ФОНЕ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§ 1.1. Коронавирусная инфекция этиопатогенез, клинико- лабораторные характеристики.

Коронавирусы (семейство *Coronaviridae*) являются распространенными патогенами человека и животных. Четыре коронавируса являются эндемичными для человека (человеческий коронавирус NL63 (HCoV-NL63), HCoV-229E, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1) и обычно поражают верхние дыхательные пути, вызывая симптомы простуды. За последние два десятилетия три зоонозных коронавируса (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и SARS-CoV-2) заразили людей после распространения из животных резервуаров. [2,3,4,5]. SARS-CoV возник в Китае и вызвал эпидемию в 2003 году, тогда как MERS-CoV в настоящее время вызывает периодические вспышки на Ближнем Востоке. SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, был впервые обнаружен в Ухане, Китай, в конце 2019 года у группы пациентов с пневмонией. [6]. Эти три вируса могут размножаться в нижних дыхательных путях и вызывать потенциально смертельный острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

SARS-CoV-2, который имеет сходство последовательностей с SARS-CoV на 79%, принадлежит к роду Sarbecovirus. [7]. Этот вирус кодирует набор структурных белков (мембранный белок, белок нуклеокапсида, белок оболочки и шиповидный гликопротеин), неструктурных белков (большинство из которых составляют вирусный комплекс репликации и

транскрипции) и вспомогательных белков. Структурные белки вместе с липидным бислоем, полученным от хозяина, образуют оболочечный вирион (или вирусную частицу), который доставляет вирусную геномную РНК в клетку. Дополнительные белки незаменимы для репликации , но часто обладают иммуноуклоняющей активностью. [8]. Основной детерминантой тропизма коронавируса является шиповидный гликопротеин, который образует тримеры на поверхности вирионов[9] . Спайковый белок состоит из двух субъединиц: субъединицы S1, которая связывается с входным рецептором хозяина, превращающим ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2[6]), и субъединицы S2, которая обеспечивает слияние мембран. Эти две субъединицы разделены сайтом S1-S2, который содержит мотив расщепления фурином и расщепляется в вируспродуцирующей клетке. После связывания с АПФ-2 на клетке-мишени шиповидный белок расщепляется трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2 в S2'-сайте[10,11,12.] . Это расщепление активирует тримеры субъединицы S2 для слияния липидных бислоев вируса и хозяина, высвобождая вирусный рибонуклеопротеиновый комплекс в клетку. Другой путь проникновения, который может быть использован вирусом, это эндосома, в которой катепсины могут расщеплять спайковый белок , но этот путь неэффективно используется в первичных эпителиальных клетках[13]. Предполагается, что другие корцепторы (например, нейропилин 1) и протеазы (например, катепсин L, TMPRSS11D и TMPRSS13) также участвуют в проникновении SARS-CoV-2[14,15,16,17.] , но их соответствующие вклад в патогенез SARS-CoV-2 остается неясным[12] .

Первыми клетками-мишенями SARS-CoV-2 во время естественной инфекции у людей, вероятно, будут мультиреснитчатые клетки в носоглотке или трахее или поддерживающие клетки обонятельной слизистой оболочки носа[18,19,20] . После проникновения геном SARS-

CoV-2 с положительным смыслом непосредственно инициирует продукцию вирусных белков, включая белки репликазы, которые образуют фабрики репликации из мембран эндоплазматического ретикулума [21,22]. Эти фабрики репликации содержат двухмембранные везикулы, в которых происходит транскрипция, защищая интермедиаты транскрипции двухцепочечной РНК (dsRNA) от обнаружения цитоплазматическими рецепторами распознавания образов (PRRs). Считается, что основным цитоплазматическим PRR, способным обнаруживать SARS-CoV-2, является MDA5[23,24], который распознает длинные дцРНК и инициирует сигнальный каскад, способствующий транскрипции интерферонов типа I и типа III. Интерфероны и хемокины также продуцируются соседними эпителиальными клетками и местными иммунными клетками (например, нейтрофилами и макрофагами) в ответ на обнаружение SARS-CoV-2 с использованием эндосомальных Toll-подобных рецепторов (TLR) или паракринных эффектов локально продуцируемых интерферонов[25,26,27]. Интерфероны сигнализируют аутокринным и паракринным образом, чтобы вызвать противовирусное клеточное состояние посредством продукции интерферон-стимулированных генов, которые могут иметь прямые или косвенные (привлечение иммунных клеток) противовирусные функции. В то же время выработка цитокинов также способствует развитию адаптивных В- и Т-клеточных ответов, которые помогают избавиться от вируса. Если вирус не элиминируется за счет врожденных или адаптивных реакций, он может распространиться в нижние дыхательные пути путем вдыхания вирусных частиц из верхних дыхательных путей или путем постепенного распространения по трахеобронхиальному дереву. В качестве альтернативы начальным очагом инфекции могут быть нижние дыхательные пути. В конечном итоге это может привести к инфицированию альвеол, вызывая воспаление и ограничивая газообмен. Было показано, что в альвеолах SARS-CoV-2 в первую очередь поражает

клетки альвеолярного типа 2 (АТ2) как *in vivo*, так и *in vitro*[28,29,30]. В то время как клетки альвеолярного типа 1 (АТ1) покрывают большую часть альвеолярной поверхности и опосредуют газообмен, клетки АТ2 секретируют легочные сурфактанты, необходимые для смазки легких, что снижает поверхностное натяжение в альвеолах во время дыхания. Кроме того, клетки АТ2 являются клетками-предшественниками клеток АТ1 в легком взрослого человека[31].

Пандемия COVID-19 продолжает вызывать огромный глобальный кризис в области здравоохранения, унесший более 3,5 миллионов жизней. Общий уровень летальности от COVID-19 составляет ~1%, и около 3-20% людей с COVID-19 нуждаются в госпитализации[32,33], из которых значительная часть (~ 10-30%) требует интенсивной терапии[34,35], что создает большую нагрузку на системы здравоохранения. В настоящее время не разработано никаких конкретных методов лечения COVID-19, что подчеркивает наше ограниченное понимание патогенеза COVID-19.

Клинические данные COVID-19.

Вирус COVID-19 передается воздушно-капельным и аэрозольным путем, а средний инкубационный период составляет 4–5 дней до появления симптомов[36,37]. Хотя в некоторых случаях инфекция протекает бессимптомно, у большинства пациентов наблюдаются легкие или умеренные респираторные заболевания, кашель, лихорадка, головная боль, миалгия и диарея[38]. Тяжелое течение заболевания обычно начинается примерно через 1 неделю после появления симптомов. Наиболее частым симптомом тяжелого заболевания является одышка (одышка), которая является результатом гипоксемии [39,40]. Вскоре после появления одышки и гипоксемии у пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Эти пациенты обычно соответствуют критериям ОРДС[41,42], который определяется как тяжелая гипоксемия и двусторонние рентгенографические затемнения, возникающие в течение 7 дней после воздействия известных предрасполагающих факторов, которые не полностью объясняются сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью[43]. ОРДС представляет собой форму повреждения легких, которая характеризуется воспалением, утечкой из легочных сосудов и, как следствие, потерей аэрированной легочной ткани. У пациентов с COVID-19 с гипоксической дыхательной недостаточностью имеются признаки системного гипервоспаления, включая высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО, а также повышенные концентрации маркеров воспаления, включая D-димер, ферритин и С-реактивный белок (CRP) [44,45]. Сывороточные уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF во время госпитализации являются сильными и независимыми предикторами выживания пациентов[45]. Тяжелая форма COVID-19 может также привести к внелегочным заболеваниям, включая желудочно-кишечные симптомы и острое поражение сердца, почек и печени, в дополнение к сердечным аритмиям, рабдомиолизу, коагулопатии и шоку[46]. Хотя РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в нескольких органах на низких уровнях [47], в значительной степени неизвестно, в какой степени эти проявления являются результатом прямой инфекции. Очевидно, что SARS-CoV-2 также может заражать кишечник, а желудочно-кишечные симптомы возникают относительно часто, однако неизвестно, как кишечная инфекция способствует развитию тяжелого течения COVID-19. Имеются также доказательства выделения вирусной РНК с фекалиями и продуктивной инфекции кишечных энтероцитов[48]. в , которые экспрессируют более высокие уровни АПФ-2, чем респираторные клетки. Кроме того, поддерживающие клетки являются основной мишенью для SARS-CoV-2 в обонятельной слизистой оболочке носа, что может быть

причиной аносмии, связанной с COVID -19[45]. Хотя появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что тяжелая форма COVID-19 является воспалительным заболеванием, поражающим многие органы, основной причиной COVID-19 является репликация вируса в легких, поэтому в этом обзоре основное внимание уделяется патофизиологии ОРДС, связанного с COVID-19.

Пожилой возраст, ожирение и мужской пол являются общепризнанными факторами риска развития тяжелой формы COVID-19[49]. Общие сопутствующие заболевания включают гипертонию, сердечную недостаточность, сердечную аритмию, диабет, почечную недостаточность и хроническое заболевание легких[50]. Кроме того, существует генетическая предрасположенность к развитию тяжелой формы COVID-19, что может быть весьма информативным для понимания патофизиологии SARS-CoV-2. Полногеномные ассоциативные исследования выявили связанные локусы, содержащие варианты *DPP9* и *FOXP4*[51,], которые связаны с легочным фиброзом, а также варианты генов хемокиновых рецепторов *CXCR6* и *CCR9* (для которых *CCR1* и *CCR2* являются фланкирующие гены) к тяжелому COVID-19 [52,]. Кроме того, генетическая предрасположенность к тяжелому COVID-19 связана с генами, участвующими в TLR3 -зависимой и TLR7-зависимой индукции и амплификации интерферона I типа и в обнаружении интерферона I типа [53]. Эти данные указывают на важную роль передачи сигналов интерферона в борьбе с SARS-CoV-2. Это подтверждается исследованиями, которые обнаружили, что нейтрализующие аутоантитела к интерферону- α (IFN α) связаны с тяжелым течением COVID-19 [54]. Эти антитела присутствуют примерно у 4% неинфицированных лиц старше 70 лет и, по оценкам, являются причиной примерно 20% смертей, связанных с COVID-19 [55].

Механизмы ранней инфекции верхних дыхательных путей и распространения в легкие

Ранние проявления инфекции могут иметь большое влияние на развитие тяжелого заболевания. Первыми клетками-мишенями SARS-CoV-2 во время естественной инфекции у людей, вероятно, будут мультиреснитчатые клетки дыхательных путей АПФ-2 + TMPRSS2 + в носоглотке или трахее [56]. Назальные реснитчатые клетки экспрессируют высокие уровни АПФ-2 и TMPRSS2 на апикальной мембране (несмотря на низкие уровни мРНК) [57,58]. Это уже было предсказано на основании результатов исследований SARS-CoV и того, насколько легко эти клетки могут быть инфицированы SARS-CoV-2 в дифференцированных на границе раздела воздух-жидкость двухмерных культурах дыхательных путей человека[59,]. В большинстве случаев COVID-19 инфекция, вероятно, устраняется на этой стадии за счет индукции интерферона типа I или типа III и индукции В- и Т-клеточного ответа; однако в некоторых случаях вирус может распространиться на нижние дыхательные пути. SARS-CoV-2 может проникать глубоко в легкие при вдыхании вирусных частиц из верхних дыхательных путей, постепенно распространяться путем инфицирования клеток дыхательных путей дистально вдоль трахеобронхиального дерева или первоначально непосредственно заражать клетки нижних дыхательных путей. Из исследований *in vitro* с использованием 2D-дифференцированных органоидов на границе раздела воздух-жидкость был сделан вывод, что реснитчатые клетки в нижних дыхательных путях являются основной мишенью SARS-CoV-2, в то время как булавовидные клетки могут также иногда инфицироваться[60]. В 3D органоидах дистальных отделов дыхательных путей булавовидные клетки были идентифицированы как основные вирусные клетки-мишени, но эти органоиды относительно плохо перmissive к инфекции и состоят в основном из клеток-предшественников с небольшим количеством зрелых реснитчатых клеток

[61]. Инфекция секреторных клеток дыхательных путей, по-видимому, редка *in vivo* [62], по крайней мере, в верхних дыхательных путях. В целом интерфероновый ответ, запускаемый в инфицированных эпителиальных клетках дыхательных путей, относительно демпфирован по сравнению с ответом, вызываемым инфекцией вирусом гриппа А [63].

Инфекция реснитчатыми клетками ведет к потере реснитчатых ресничек в реконструированных бронхиальных эпителиальных клетках человека, что может нарушать восходящий поток слизи в ветвящихся дыхательных путях [45]. , возможно, способствуя диссеминации вируса в альвеолы. Как только вирус достигает альвеол, кажется, что клетки АТ2 там восприимчивы к инфекции, поскольку они экспрессируют АПФ-2 и TMPRSS2; при вскрытии было обнаружено, что они содержат вирусную РНК [64]. Однако отсутствие доступного материала о ранних стадиях заболевания ограничивает наше понимание ранних стадий альвеолярной инфекции. Исследования органоидов клеток АТ2 ^{позволяют} моделировать эту фазу [65,66,67,]. Эти исследования показали, что клетки АТ2, выращенные *in vitro* в виде органоидов, экспрессируют АПФ-2 и TMPRSS2 на своих апикальных мембранах, но экспрессируют небольшое количество мРНК кодирующих генов, не требуя дифференцировки. Инфекция SARS-CoV-2 в этих клетках приводила к индукции интерферонового ответа типа I и типа III. Одно исследование также отметило, что клетки АТ2 могут терять экспрессию своего маркерного гена АТ2 в ответ на инфекцию и могут приобретать экспрессию маркерных генов базальных клеток, напоминая переходные клетки АТ2, описанные *in vivo*[68].

Помимо интерфероновых ответов, также моделировали апоптоз инфицированных клеток АТ2 и индукцию воспалительных реакций. Аналогичные результаты были получены с использованием модели

первичной альвеосферы [69]. Другим важным аспектом, моделируемым в этих системах, является снижение экспрессии генов сурфактанта в клетках АТ2, которое также наблюдается *in vivo* на поздних стадиях заболевания [70]. Эти данные указывают на то, что индукция интерферона, апоптоз, воспаление и потеря продукции сурфактанта и идентичность АТ2 являются прямыми эффектами репликации вируса. Недавние результаты, касающиеся недавно появившегося варианта Omicron, подтверждают центральную роль инфекции АТ2 в патогенезе SARS-CoV-2. Вариант Omicron, по-видимому, вызывает меньше госпитализаций и утратил способность эффективно реплицироваться в органоидах клеток АТ2, тогда как он эффективно реплицируется в органоидах дыхательных путей [71]. Вскоре альвеолярные модели могут быть улучшены путем имитации соотношения клеток АТ2 и клеток АТ1, обнаруженных в альвеолах человека, и выращивания клеток на границе раздела воздух-жидкость, что позволит моделировать утечку. Такие системы могут также включать эндотелиальные клетки или специфические субпопуляции иммунных клеток для изучения вклада конкретных типов клеток в патогенез SARS-CoV-2. Органоиды человека также можно использовать для изучения роли конкретных генов в патогенезе SARS-CoV-2 с использованием систем CRISPR

Роль интерферонов в диссеминации и их применение в лечении

Распространение SARS-CoV-2 в нижние отделы легких может быть результатом плохого или эффективно ингибированного ответа интерферона типа I или типа III. Помимо аутоантител к интерферону [72,73,74,] и врожденных дефектов передачи сигналов интерферона [75,76], у пациентов с тяжелой формой COVID-19 действительно наблюдалась низкая индукция местных и системных

интерфероновых ответов [76] , и это, по-видимому, общее явление, связанное со старением , включая уменьшение количества функциональных плазматоидных DCs. Одно исследование дополнительно отметило, что экспрессия сигнальных белков mTOR снижена в плазматоидных DCs, указывая на то, что они могут иметь нарушенную передачу сигналов интерферона I типа [75,]. Хотя дети могут заразиться SARS-CoV-2 и выделять вирус в количестве, сравнимом с уровнем, выделяемым взрослыми , у них редко развивается смертельная болезнь. Недавно исследование охарактеризовало транскрипционный ландшафт одиночных клеток в верхних дыхательных путях у детей и взрослых и обнаружило, что дети демонстрируют более высокие базальные уровни соответствующих PRR, RIG-I и MDA5 в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, макрофагах и DC. Кроме того, у детей наблюдались более сильные врожденные противовирусные реакции на инфекцию SARS-CoV-2, чем у взрослых. Примечательно, что на исходном уровне у детей было меньше носовых реснитчатых клеток, но больше бокаловидных клеток и нейтрофилов. Одноклеточное секвенирование клеток назального эпителия пациентов с COVID-19 показало обширную индукцию интерфероновых ответов типа I и типа III у пациентов с легким заболеванием, тогда как клетки пациентов с тяжелым заболеванием практически не обладали противовирусной способностью, несмотря на более высокую местную воспалительную миелоидную активность. популяции клеток и эквивалентные вирусные нагрузки [77]. Исследования *in vitro* показали, что SARS-CoV-2 является слабым индуктором интерферона из-за того, что SARS-CoV-2 защищает свою РНК от обнаружения хозяином с помощью мембранных фабрик репликации и экспрессии вирусных белков, которые активно блокируют ключевые компоненты передачи сигналов RIG-I-подобных рецепторов [78,]. С другой стороны, SARS-CoV-2 в большей степени ослабляется предварительной обработкой интерфероном I типа, чем

SARS-CoV. По сравнению с вирусом гриппа А, SARS-CoV-2, по-видимому, индуцирует меньше интерферона типа I, но не может противодействовать фосфорилированию STAT1 при предварительной обработке интерфероном типа I, что приводит к прекращению репликации SARS-CoV-2. Точно так же в модели бронхоальвеолярной инфекции SARS-CoV-2 предварительная обработка низкими концентрациями интерферона типа III значительно снижала репликацию SARS-CoV-2 [79]. В этой модели интерфероны III типа были эффективны против репликации SARS-CoV-2 даже при добавлении через 24 часа после заражения.

Из исследований SARS-CoV на мышах мы знаем, что устойчивая репликация вируса, сопровождаемая отсроченным ответом на интерферон типа I, приводит к индукции чрезмерных воспалительных реакций и последующей иммунопатологии легких [80]. Работа, проведенная на мышинных коронавирусах, показала, что плазмацитоидные ДК и интерферон типа I, производный от плазмоцитоидных ДК, имеют решающее значение для контроля коронавирусной инфекции [81]. Plasmacytoid DCs специализируются на быстрой продукции больших количеств интерферона типа I в ответ на вирусы и, как полагают, особенно важны для контроля вирусных инфекций легких [82]. Недавнее исследование SARS-CoV-2 *in vitro* показало, что эти клетки являются преобладающим источником IFN α , который высвобождается в ответ на межклеточный контакт с инфицированными эпителиальными клетками (через комплекс α L β 2 интегрин–ICAM1) в TLR7-зависимый способ [83]. Это исследование также продемонстрировало, что реактивность плазмацитоидных ДК коррелирует с тяжестью заболевания и особенно ухудшается у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Кроме того, у пациентов с легкой формой COVID-19 в ранние сроки были обнаружены высокие уровни IFN α и IFN λ в крови, тогда как уровни IL-6

были повышены у лиц с тяжелыми инфекциями. У мышей, инфицированных SARS-CoV, раннее введение интерферона типа I улучшало иммунопатологию [84], аналогично результатам, полученным с пегилированным IFN α у макак, инфицированных SARS-CoV, и у мышей, инфицированных MERS-CoV [85]. У мышей, инфицированных SARS-CoV, отсроченный ответ интерферона типа I был связан с повышенным накоплением воспалительных моноцитов-макрофагов, что приводило к повышенным уровням воспалительных цитокинов, утечке из сосудов и нарушению вирус-специфических Т-клеточных ответов [86]., что напоминает секвенирование одиночных клеток. данные пациентов с COVID-19 [87,88,89,]. Истощение воспалительных моноцитов-макрофагов с помощью лечения моноклональными антителами снижало уровни воспалительных цитокинов (CCL2, TNF и IL-6) в легких и приводило к защите от летального заболевания, показывая, что эти клетки играют важную роль в патогенезе, вызванном коронавирусом. . Напротив, недавнее исследование мышей, инфицированных SARS-CoV-2, показало, что мыши, лишенные рецептора CCR2, который опосредует хемотаксис моноцитов, имели более высокую вирусную нагрузку в легких, повышенную диссеминацию вируса в легких и повышенный воспалительный цитокиновый ответ [90]. Это указывает на то, что моноциты могут быть защитными на ранних этапах и патологическими позже во время разрешения инфекции при COVID-19, подобно нейтрофилам. Эти данные согласуются с данными, полученными на мышах, инфицированных SARS-CoV-2, которые были защищены от смерти и цитокинового шока после нейтрализации TNF и IFN γ . Это исследование также показало, что комбинация этих двух цитокинов вызывает воспалительную гибель иммунных клеток, известную как паноптоз.

В целом, кажется, что интерфероны типа I и типа III защищают от тяжелой пневмонии, вызванной коронавирусом, при правильном выборе времени их экспрессии или введения. Учитывая, что SARS-CoV-2 эффективно ингибирует ранние реакции интерферона типа I и типа III, воспалительные реакции, индуцированные в определенных типах клеток, могут лежать в основе тяжелого заболевания. Перекрестная регуляция между интерферонами типа I или типа III и сигнальными системами IL-1 β может потенциально дополнительно вызывать воспалительные реакции в отсутствие соответствующих интерфероновых реакций _ [91].

§ 1.2 Особенности микрофлоры дыхательных путей у больных с коронавирусной инфекцией.

SARS-CoV-2 может остро повреждать эпителиальный барьер и способствовать инвазии других патогенов. [84]. Более того, вирусные респираторные инфекции, такие как вирус гриппа и коронавирус человека, могут приводить к вторичным бактериальным и/или грибковым инфекциям, что приводит к высокой смертности среди пациентов, особенно в группах высокого риска. [85]. Систематический обзор показал, что бактериальная коинфекция относительно редко встречается у госпитализированных пациентов с COVID-19. [93]. Однако возникновение и характеристики бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19 остаются недостаточно изученными.

Бактериальная микрофлора верхних дыхательных путей (ВДП) могут препятствовать возникновению инфекции респираторными патогенами на поверхности слизистой оболочки и распространению в нижние дыхательные пути (НДП) [94] и играют важную роль в здоровье человека. Высказывались опасения по поводу биомаркеров кишечного и респираторного микробиома у пациентов с COVID-19. Например, по сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с COVID-19 наблюдалось относительно более высокое количество условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* и *Actinomyces*. [95].² Более того, согласно предыдущим исследованиям, вирусно-бактериальные отношения влияли на вирусную нагрузку [96,], острую тяжесть иммунитета хозяина и восприимчивость к патогенам [100]. Однако мало что известно о взаимодействии между микробиомом дыхательных путей (РТ) и тяжестью течения COVID-19, и отсутствуют соответствующие биомаркеры, подтверждающие прогноз заболевания.

Микробиом представляет собой совокупность микроорганизмов, включая бактерии, грибы, вирусы и простейшие, которые находятся в определенной микросреде на теле человека или внутри него и активно участвуют в клеточном метаболизме и функциях [110]. Имеются данные о том, что взаимодействие между микробами и человеком играет решающую роль в определении состояния здоровья или заболевания в организме человека благодаря вкладу микробиомов в улучшение или ухудшение иммунных и метаболических функций [99]. Таким образом, понимание взаимодействия хозяин-микроб и дисбиоза микробиома может быть полезным для диагностики и введения соответствующего лечения заболеваний. Из-за высокой экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), рецептора вируса SARS-CoV-2, в дыхательных и желудочно-кишечных трактах [97], некоторые новые научные и клинические исследования указывают на дисбактериоз кишечника и респираторный микробиом при инфекции COVID-19 [98,99]. Например, анализ микробиома стула 15 пациентов во время госпитализации в Гонконге показал, что у пациентов с COVID-19 наблюдается заметно сниженное бактериальное разнообразие и повышенное количество условно-патогенных, таких как *Rothia*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Actinomyces* и *Veillonella* [101]. С другой стороны, инвазия вируса SARS-CoV-2 в легкие для начала заболевания COVID-19 связана с инфекцией легких и последующими иммунными реакциями, при которых микробиом легких может играть важную роль в инициации, развитии, и ответе на терапевтические агенты. В этом обзоре будет обобщен дисбиоз легочного микробиома при различных заболеваниях легких и его взаимодействие с иммунными клетками и реакциями. Мы сосредоточились на изменениях микробиома легких у пациентов, инфицированных COVID-19, и на том, как эти изменения можно использовать для улучшения результатов лечения.

Дисбактериоз микробиома легких при инфекционных заболеваниях дыхательных путей

Исследования, основанные на традиционных культуральных системах, показали, что бронхиальное дерево у здоровых людей стерильно [102,103]. В настоящее время появление технологий высокопроизводительного секвенирования и независимых от культуры методов, таких как секвенирование гена 16S рРНК, показало, что бронхиальное дерево не стерильно даже у здоровых людей. Легкие представляют собой микробную экосистему с набором микроорганизмов, как жизнеспособных, так и нежизнеспособных, колонизирующих бронхиальное дерево и паренхиматозные ткани и необходимых для здоровья, включая иммунорегуляцию, целостность эпителия и устойчивость к колонизации [104]. В здоровых легких были идентифицированы основные роды: *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Haemophilus* и *Veillonella* [105,106]. По сравнению с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), который содержит $10^{11-10^{12}}$ бактерий на грамм ткани, микробная популяция в легких здоровых людей относительно ниже (около 10^3-10^5 бактерий на грамм ткани) [107]. . . Сообщается, что в образцах легочной ткани содержится 10–100 бактерий на 1000 клеток человека [109], и ее состав определяют три фактора: 1) микробная иммиграция, такая как прямое диспергирование через слизистую оболочку, вдыхание бактерий и микроаспирация; 2) микробная элиминация, такая как защитные реакции хозяина, мукоцилиарный клиренс и кашель; и 3) региональные условия роста, такие как рН, температура и доступность питательных веществ [110].

Показано, что как острые, так и хронические респираторные заболевания резко изменяют состав микробиома легких. Например, у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) [111], муковисцидозом (МВ) [112] и бронхоэктазами [113] наблюдается

увеличение бактериальной нагрузки в нижних дыхательных путях. В дополнение к изменениям бактериальной нагрузки в дыхательных путях нездоровых людей часто выявляют некоторые специфические бактерии, такие как *Streptococcus*, *Veillonella*, *Neisseria* и *Haemophilus* (при ИЛФ); *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia spp.* (в КФ); и *Haemophilus*, *P. aeruginosa*, *Prevotella* и *Veillonella* (при бронхоэктазах) [113]. При астме бактериальный состав и дисбактериоз в легочных дыхательных путях способствуют тяжести заболевания и его патогенезу. Используя методы на основе 16S рРНК, Huang *et al.* показан дисбактериоз дыхательных путей у пациентов с тяжелым астматическим состоянием по сравнению с более легкой астмой, который способствует воспалительным реакциям путем рекрутирования нейтрофилов Th17-зависимым образом. Они также обнаружили, что легкие пациентов с тяжелой астмой были значительно обогащены *актинобактериями* и *клебсиеллами* [114]. У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при анализе микробиома выявлено снижение микробного разнообразия, связанное с ремоделированием альвеолярной и бронхиолярной ткани, инфильтрацией CD4+ T-лимфоцитов и эмфизематозной деструкцией. У пациентов с ХОБЛ было повышено количество *актинобактерий* и *протеобактерий* и снижено количество *бактероидов* и *фирмикутов*. Это изменение в составе микробиоты было связано с инфильтрацией нейтрофилов, В-клеток и эозинофилов, что указывает на корреляцию между иммунными реакциями хозяина и дисбиозом легких [115]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что состав кишечной микробиоты у больных раком легкого значительно отличается от здорового контроля, а дисбактериоз респираторного микробиома способствует воспалительным реакциям и онкогенезу рака легких [116]. Систематический обзор, проведенный по 41 исследованию, показал, что ранее существовавшие *микобактерии туберкулеза* связаны с риском развития рака легких [117]. При

исследовании образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) от 28 больных (20 с раком легкого и 8 с доброкачественной стадией) выявлено увеличение содержания родов *Megasphaera* и *Veillonella* у больных раком легкого и типов TM7 и Firmicutes по сравнению с больными с доброкачественной стадией. [118].

В дополнение к упомянутым патологическим осложнениям есть данные о том, что курение является еще одним состоянием, влияющим на микробиоту легких. Курение и воздействие табака могут увеличить риск заражения бактериями за счет увеличения микробного разнообразия в нижних дыхательных путях [119]. Курение сигарет увеличивает риск ОРДС у пациентов после тяжелой травмы. Легкие этих пациентов с курением были обогащены патогенными бактериями, включая *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Prevotella* и *Treponema* [119]. Кроме того, курение сигарет может изменить популяцию вируса в легких. Грегори и др. показали, что обилие бактериофагов, заражающих *Actinomyces*, *Haemophilus*, *Xanthomonas*, *Rodofera*, *Aeromonas*, *Prevotella* и *Carnocytophaga*, было увеличено у курильщиков, тогда как бактериофаги *Morganella* и *Enhydrobacter* преобладали у некурящих [120].

Профилирование респираторного микробиома у пациентов с COVID-19

Помимо кишечной микробиоты, инфекция SARS-CoV-2 может повлиять на популяцию и метаболизм респираторной микробиоты. Профилирование микробиомов дыхательных путей COVID-19, проведенное Haiminen *et al.* показали, что метаболические пути модулируются, включая снижение метаболизма липидов (например, метаболизм сфинголипидов) и путей метаболизма гликанов (например, деградация гликанов), а также усиление путей метаболизма углеводов

(таких как гликолиз и глюконеогенез) [121]. Показано, что сфингозин в составе сфинголипидов препятствует взаимодействию S-субъединицы SARS-CoV-2 с АПФ-2 и снижает инфекционность вируса [122]. Кроме того, изменения метаболизма глюкозы как в клетках врожденного иммунитета, так и в клетках легочного эпителия способствуют синтезу цитокинов и воспалительным реакциям [123]. В условиях высокого уровня глюкозы репликация вируса и продукция цитокинов увеличиваются, что приводит к гибели эпителиальных клеток легких [124]. Таким образом, изменения микробиома легких могут влиять на метаболизм в иммунных клетках и эпителиальных клетках легких, влияя на жизненный цикл SARS-CoV-2. Поскольку бактериальный дисбактериоз подробно обсуждается на протяжении всей статьи, в Таблице 2 обобщены данные о дисбактериозе другой респираторной микробиоты у пациентов с COVID-19. Имеются данные, что респираторно-вирусная коинфекция при заболеваниях органов дыхания составляет 3–68,0% [125]. Например, Лин и др. заявили, что вирусные коинфекции у пациентов с SARS-CoV-2 составляли 3,2% [126]. Кроме того, метагеномный анализ показал, что в дополнение к бета-коронавирусу образцы COVID-19 были связаны с другими вирусными коинфекциями, такими как Tombusvirus, Partitivirus, Victorivirus, Totivirus и Chrysovirus [127].

Установлено, что состав микробиоты легких здоровых людей в основном обогащен комменсальными бактериями, включая *Tropheryma whipplei*, *Prevotella* spp., *Streptococcus* spp. и *Veillonella* spp., которые поддерживают иммунный гомеостаз [91]. Бактериальное разнообразие у пациентов с COVID-19 вызывает споры; в некоторых исследованиях было обнаружено низкое микробное разнообразие [92 , 93], в то время как в других сообщалось о высоком разнообразии [94]. Эти парадоксальные результаты могут быть связаны с тяжестью состояния пациентов, лечением, стадией заболевания и различиями в месте взятия образцов из

дыхательных путей. На рисунке 2 представлены изменения в составе респираторных бактерий при заражении COVID-19. Чтобы выявить связь между микробиотой верхних и нижних дыхательных путей и тяжестью течения COVID-19, Lloréns-Rico *et al* . использовали мазки из носоглотки и образцы БАЛ. Они объяснили, что на изменение микробиома в верхних дыхательных путях может влиять тип кислородной поддержки (преимущественно механическая вентиляция), время пребывания в отделении интенсивной терапии и лечение (например, антибиотики), в то время как вирусная нагрузка оказывает меньшее влияние [95]. Например, у пациентов с COVID-19, у которых развивается вентилятор-ассоциированная пневмония, нарушена врожденная иммунная защита, что приводит к их восприимчивости к вторичной инфекции, а также к нарушению клиренса инфекции SARS-CoV-2 [96]. В остальном есть доказательства того, что состав микробиома легких у COVID-19-отрицательных и COVID-положительных пациентов, у которых развилась вентиляторно-ассоциированная пневмония, был схожим [97]. Другое исследование показало, что пациенты с симптомами COVID-19 демонстрируют низкое разнообразие бактерий носоглотки по сравнению с бессимптомными и COVID-отрицательными пациентами. Они объяснили, что насморк и чихание могут смыть носовую микробиоту пациентов с симптомами. У пациентов с симптомами дисбактериоз назальной микробиоты приводил к высоким уровням *Cutibacterium* и *Lentimonas* при одновременном снижении количества *Prevotellaceae* , *Flectobacillus* , *Luminiphilus* , *Jannaschia* и *Comamonas* [98]. Лю и др . провели исследование по выявлению особенностей метаболизма и бактерий носоглотки у пациентов с COVID-19. Исследование сыворотки пациентов с COVID-19 показало, что уровни метилового эфира хлорогеновой кислоты (СМЕ), L-пролина и молочной кислоты были заметно снижены по сравнению с COVID-19-отрицательными людьми. Кроме того, глотки этих пациентов были лишены *Gemella haemolysans* ,

Gemella morbillorum и *Leptotrichia hofstadii* . Напротив, популяция *Prevotella histicola* , *Veillonella dispar* и *Streptococcus sanguinis* увеличилась. Они обнаружили, что обилие *L. hofstadii* и *G. haemolysans* было заметно связано с уровнями СМЕ в сыворотке [99]. СМЕ может уменьшить экспрессию воспалительных факторов и облегчить патологическое поражение легочной ткани [100]. Гайбани *и др.* . охарактеризовали разнообразие различных бактерий у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии и у здоровых людей, используя профилирование 16S рРНК в образцах БАЛ. Они обнаружили, что легкие пациентов с COVID-19 обогащены *Pseudomonas alcaligenes* , *Acinetobacter schindleri* , *Acinetobacter* spp., *Sphingobacterium* spp. и *Enterobacteriaceae* . Напротив, *Veillonella dispar* , *Haemophilus influenzae* , *Granulicatella* spp., *Streptococcus* spp. и *Porphyromonas* spp. характерны для легких COVID-19-негативных участников [101]. В другом исследовании Merenstein *et al* . указали на более низкую численность *Actinomyces* , *Haemophilus* и *Neisseria* в ротоглотке пациентов с тяжелой формой COVID-19 по сравнению с нормальными пациентами. Они также показали, что более низкое соотношение лимфоцитов/нейтрофилов было связано с более низким составом и разнообразием микробиома и обратно пропорционально тяжести заболевания [102]. Ибба *и др.* . определили *Veillonella infantium* и *Prevotella salivae* как преобладающие у пациентов, страдающих COVID-19, в то время как *Rothia mucilaginosa* и *Neisseria perflava* были в избытке в контрольной группе. Кроме того, уровни цитокинов IL-2, IL-5, IL-6, INF- γ , G-CSF, GM-CSF и TNF - α были повышены у пациентов с COVID-19, тогда как только IL-12p70 был повышен. у контрольных субъектов [103]. В перекрестном исследовании Soffritti *et al* . продемонстрировали, что дисбактериоз микробиома полости рта обратно коррелирует с тяжестью COVID-19. Они сообщили о более высокой численности *Streptococcus* , *Prevotella* , *Veillonella* , *Lactobacillus* , *Porphyromonas* , *Capnocytophaga* , *Aggregatibacter* ,

Abiotrophia и *Atopobium* у пациентов с COVID-19, тогда как *Haemophilus*, *Rothia*, *Fusobacterium*, *Parvimonas* и *Gemella* spp. показал более низкую частоту. Интересно, что у пациентов с COVID-19 количество грибка и вирома в ротовой полости было повышено по сравнению с контрольной группой. В то время как *Saccharomyces* spp. и *Candida* были более многочисленными грибками у контрольных участников, *Nakaseomyces*, *Aspergillus* и *Malassezia* spp. были высокими у пациентов с COVID-19. Бактериофаги, нацеленные на *Streptococcus* (фаг PH10 и фаг EJ-1), *Lactobacillus* (фаг phiadh) и *Staphylococcus* (фаг ROSA), а также вирус простого герпеса типа 1 (HSV-1), были в избытке у пациентов с COVID-19. Кроме того, у пациентов с более тяжелым течением COVID-19 наблюдалось снижение реакции sIgA слизистых оболочек, что свидетельствует о важности местного иммунного ответа в борьбе с вирусной инфекцией на ранней стадии. Среди провоспалительных цитокинов/хемокинов уровни IL-6 и IL-17 были значительно выше у пациентов с COVID-19 в полости рта без заметных изменений в GM-CSF и TNF- α [104].

Имеются данные о бактериальной, грибковой и вирусной коинфекции COVID-19. Два метаанализа показали бактериальную коинфекцию у 7% и 14% госпитализированных и критически больных пациентов соответственно [105, 106]. Наиболее часто сообщаемой бактериальной коинфекцией у пациентов с COVID-19 являются *Enterobacteriaceae*, *H. influenza* и *P. aeruginosa* [106, 107]. Гайбани и др. . . обнаружили, что инфекция устойчивыми к карбапенемам *Acinetobacter baumannii* повышается во время COVID-19 [101]. Кроме того, *Redondoviridae* и *Anelloviridae*, комменсальные ДНК-вирусы дыхательных путей, проявляли большую частоту колонизации у пациентов с COVID-19 и были полностью связаны с тяжестью заболевания [102].

Микробиом и методы лечения COVID-19

В связи с неоспоримой ролью микробиоты в заболевании COVID-19 управление микробиотой для изменения ее состава в сторону здорового состояния может быть эффективным для контроля инфекции SARS-CoV-2 и предотвращения тяжести заболевания. Пациентам, страдающим бессимптомной или легкой инфекцией COVID-19, рекомендуется придерживаться сбалансированной, здоровой и противовоспалительной диеты, включающей бобовые, фрукты, зерновые и овощи. Сообщалось, что существует обратная корреляция между количеством потребляемой клетчатки и маркерами воспаления, например TNF - α , С-реактивным белком, IL-6 и IL-18. Кроме того, диеты с высоким содержанием клетчатки связаны с более высоким уровнем адипонектина и более низкой гликемией, что оказывает положительное противовоспалительное действие. Кроме того, противовоспалительная активность пищевых волокон может поддерживать функции иммунодепрессантов и противовирусных препаратов [108]. Различные исследования, в том числе клинические, были направлены на изучение профилактической и терапевтической эффективности модуляции микробиоты при COVID-19 с использованием пробиотиков, синбиотиков, пребиотиков, нутрицевтиков и микроэлементов. Например, пробиотики, такие как *Paenibacillus* и *Lactobacilli* , продуцируют пептиды, обладающие способностью связываться с АПФ-2, ингибируя связывание SARS-CoV-2 с его клетками-мишенями [109 , 110]. Чеккарелли *и др.* . . пришли к выводу, что лечение пробиотиками пациентов, страдающих тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, коррелировало со сниженным риском смерти [111]. Пробиотики также способствуют противовирусным иммунным ответам, активируя передачу сигналов толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и индуцируя секрецию IFN I и II типов [112 , 113]. Лю *и др.* показали, что пероральный прием капсул в качестве трансплантации фекальной микробиоты (FMT) у пациентов с COVID-19 может улучшить симптомы желудочно-кишечного тракта и изменить популяции В-клеток, в которых

количество наивных В-клеток было уменьшено, а память и непереключенные В-клетки были увеличены. У выписанных пациентов после введения ТФМ увеличилось количество актинобактерий с 4% до 15%, а доля *протеобактерий* снизилась с 9,2% до 2,8%. Однако они сообщили о боли в животе и диарее как о побочных эффектах введения FMT [114]. В исследовании с двумя пациентами Biliński *et al* . показали, что введение FMT для лечения сопутствующей инфекции COVID-19 и *S. difficile* приводит к быстрому разрешению COVID-19 [115]. Клиническое исследование изучает влияние ТФМ как иммуномодулирующего вмешательства на снижение риска прогрессирования заболевания COVID-19 с повышенными параметрами воспаления и цитокиновым штормом (NCT04824222). Метаанализ показал, что дефицит витамина D связан с тяжестью течения COVID-19; более низкие уровни у пациентов с плохим прогнозом [116]. Сообщалось, что витамин D может увеличить выработку бутирата, который улучшает кишечный барьер, оказывает противовоспалительное действие и способствует противовирусному действию [71].

§1.3. Роль прокальцитонина при оценке течения Covid-19 осложненной пневмонией

Ученые-клиницисты широко и срочно изучили надежные биохимические маркеры, связанные с тяжестью заболевания COVID-19, с целью стратификации высокого риска и оптимального распределения ресурсов в уже перегруженной медицинской инфраструктуре. Биомаркеры, которые были особенно изучены в этом контексте, включали прокальцитонин (PCT), С-реактивный белок (CRP), ферритин (Fer), D-димер, интерлейкин-6 (IL-6) и др. [130].

Прокальцитонин (ПКТ) представляет собой прогормон гликопротеина кальцитонина, высвобождаемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. При микробной инфекции уровни ПКТ значительно повышаются, так как он высвобождается всей паренхиматозной тканью под влиянием эндотоксинов и провоспалительных цитокинов. [131]. Так, в физиологическом состоянии ПКТ в сыворотке регистрируется значительно ниже 0,05 нг/мл. Кроме того, с учетом временных рамок стратификации риска, ПКТ следует за быстрым курсом, при этом его наклонные уровни обнаруживаются через 2–6 часов после стимула. [136]. Однако, высоко ценимый и используемый в качестве биомаркера бактериальной инфекции, существует противоположное мнение об эффективности ПКТ в качестве прогностического инструмента для COVID-19. [115]. Более того, цитокины, высвобождаемые при COVID-19, особенно интерферон (INF)- γ , оказывают негативное влияние на уровни ПКТ, усиливая силу этого прогностического инструмента. [137]. Ранние исследования после пандемии показали более высокие уровни ПКТ в тяжелых случаях COVID-19. Липпи и др. сообщили, что уровни PCT, как

ождается, будут пятикратными в тяжелых случаях. [114]. Различные другие авторы также поддержали мнение о том, что любое значительное повышение уровня ПКТ по сравнению с исходным уровнем отражает начало критической фазы вирусной инфекции.

У больных с средне тяжелой и тяжелой формой пневмонии проверяли значения прокальцитонина и других маркеров воспаления почти у всех больных. Хотя общее число пациентов, заболевших COVID-19, с повышенными значениями прокальцитонина кажется ограниченным, результаты этого небольшого ретроспективного анализа истории больных позволяют предположить, что измерение прокальцитонина может предсказать тяжелое течение заболевания. Этому есть вполне правдоподобное объяснение. Производство и высвобождение в циркуляцию прокальцитонина из экстракореоидных источников чрезвычайно усиливается при бактериальных инфекциях, активно поддерживается повышенными концентрациями интерлейкина (IL)-1 β , фактора некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-6.

ПКТ представляет собой гликопротеиновый предшественник кальцитонина, не обладающий гормональным действием. Уровень ПКТ не определяется в нормальных условиях, но повышается при бактериальной инфекции для координации реакции организма "иммунный ответ-вазоактивность" в ответ на бактериальную инвазию [140]. Бактериальные инфекции индуцируют продукцию ПКТ за счет стимуляции макрофагов, которые продуцируют воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин

(IL)-1 β и IL-6, которые стимулируют синтез ПКТ всеми клетками в течение нескольких часов. С другой стороны, ПКТ не индуцирует

ся вирусными инфекциями из-за ингибирования ФНО- α интерфероном (INF)- γ [143].

Несмотря на то, что COVID-19 является вирусной инфекцией, исследования показали, что он может сопровождаться с повышенным уровнем PCT. Повышенный ПКТ в этом случае свидетельствует о более тяжелом течении заболевания и более высоком риске смертности, особенно среди пациентов пожилого возраста [142]. Метаанализ показал, что высокий ПКТ уровни были связаны с более высокой тяжестью заболевания, и было высказано предположение, что эта связь предполагает бактериальные коинфекции, которые усугубляют тяжесть заболевания и системные изменения [133]. Измерение уровня ПКТ может выявить сопутствующие бактериальные инфекции и корректировать тактику антимикробной терапии у пациентов с COVID-19 [105]. Однако существовала неоднородность в используемых порогах и интерпретации уровней ПКТ [146]. Напротив, в других исследованиях не удалось найти связь между ПКТ и бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19 и предположил, что высокие уровни ПКТ в значительной степени связаны с тяжестью заболевания и сопутствующим воспалением, а не с бактериальной коинфекцией [112,118]. Текущие рекомендации не поддерживают рутинное использование ПКТ для того, чтобы руководствоваться решениями об антибиотиках при COVID-19 и обращать внимание на неопределенность в отношении используемых методов оценки. Учреждениям, использующим PCT в качестве маркера оценки у больных с COVID-19, рекомендуется участвовать в сборе данных для дальнейшего изучения роли ПКТ в данной патологии [149]. Необходимы дальнейшие исследования в различных условиях для оценки связи ПКТ с тяжестью заболевания, смертностью и сопутствующими бактериальными инфекциями, а также влияние стратегий, ориентиро-

ванных на ПКТ, на исходы, схему назначения антибиотиков и безопасность пациентов.

Тем не менее, синтез этого биомаркера ингибируется интерфероном (инф)- γ , концентрация которого увеличивается при вирусных инфекциях. Поэтому неудивительно, что значение прокальцитонина остается в пределах референтного диапазона у нескольких пациентов с легким течением COVID-19. Причем существенное увеличение прокальцитонина будет отражать бактериальную коинфекцию у пациентов, чья болезнь переходит в тяжелую форму, что усложняет клиническую картину, как это недавно было показано на примере детей с вирусными инфекциями нижних дыхательных путей [134].

Выводы по главе

У большинства людей, инфицированных SARS-CoV-2, не развивается тяжелое заболевание, и инфекция, вероятно, ограничивается реснитчатыми и поддерживающими клетками в верхних проводящих дыхательных путях. Однако у некоторых людей заражение вирусом приводит к тяжелой пневмонии с преобладанием иммунопатологии, вероятно, вызванной инфекцией нижних дыхательных путей. Люди с тяжелой формой COVID-19 часто имеют предрасположенность, которая приводит к слабому или несвоевременному иммунному ответу, в частности к интерфероновым ответам типа I или типа III. Альвеолярное повреждение может быть прямым следствием инфекции клеток AT2 или косвенным следствием местных воспалительных реакций. Индуцируется «протекающее состояние» как эпителия, так и эндотелия, что способствует воспалению и коагуляции, при этом ключевую роль играют моноциты или макрофаги и нейтрофилы, которые дополнительно

усиливают провоспалительные и/или профибротические реакции. Неконтролируемое воспаление в конечном итоге приводит к тяжелой иммунопатологии, характерной для COVID-19.

Таким образом, ожидается, что прямые противовирусные стратегии будут эффективны только при очень раннем применении. Действительно, было показано, что противовирусный аналог рибонуклеозида молнупиравир эффективен против госпитализации и смерти у амбулаторных пациентов, но неэффективен у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Точно так же промежуточный анализ клинического испытания комбинации ингибиторов вирусной протеазы PF-07321332 и ритонавира показывает, что эта терапия эффективна при раннем назначении не госпитализированным взрослым с COVID-19. Другой способ прямого блокирования репликации вируса с использованием моноклональных антител или реконвалесцентной плазмы не увеличивал выживаемость у пациентов, госпитализированных с COVID-19, но снижал вероятность госпитализации и смерти, связанных с COVID-19, у амбулаторных пациентов. Эти исследования подтверждают, что прямые противовирусные подходы не имеют значительное влияние на смертность при госпитализации пациентов, поскольку вирус уже распространился глубоко в легкие и вызвал иммунопатологию.

Необходимы стратегии вмешательства для эффективного лечения ОРДС, связанного с коронавирусом. Клинические наблюдения подтверждают, что на критической стадии тяжелого течения COVID-19 преобладает иммунопатология, а репликация вируса играет второстепенную роль. Положительные эффекты кортикостероидов и тоцилизумаба у пациентов с тяжелой формой COVID-19 позволяют предположить, что более эффективные и, возможно, более специфичные иммуномодулирующие средства могут еще больше улучшить

клинические исходы. Недавние исследования показывают, что снижение воспаления за счет противодействия инфильтрации иммунных клеток (например, путем блокирования хемокиновых рецепторов CCR1, CCR2 или CCR5 (ссылка [128](#))), активации воспаления, NETosis или активации комплемента может быть полезной стратегией. В идеале эти вмешательства сочетаются с эффективными противовирусными препаратами, которые назначаются на ранней стадии не госпитализированным пациентам с риском тяжелого заболевания.

Микробиота человека может влиять на иммунные реакции, тем самым влияя на прогрессирование и профилактику заболеваний. В случае COVID-19 дисбактериоз респираторной микробиоты может быть связан с гипоактивными и гиперактивными иммунными реакциями, что приводит к различным клиническим осложнениям. В настоящее время изменение респираторного микробиома как следствие или причина COVID-19 четко не различается. Однако состав микробиоты различается от человека к человеку и может объяснить межиндивидуальные различия в реакции на COVID-19. Из-за незаменимой роли микробиоты в ответ на COVID-19, предположение о недорогих и безопасных добавках и питательных веществах, таких как пробиотики, можно считать профилактической стратегией для людей с отрицательным результатом на COVID-19 или дополнением к стратегиям лечения для ограничения прогрессирования инфекции COVID-19 у пострадавших пациентов. Кроме того, персонализированные режимы диеты могут направить терапевтические стратегии в сторону персонализированной медицины. При отборе проб следует учитывать, что отбор проб легких для секвенирования микробной флоры технически сложен из-за относительно низкой биомассы. Кроме того, для взятия проб из нижних дыхательных путей с помощью бронхоскопии необходимо, чтобы инструмент проходил оральным или назальным путем, что может привести к загрязнению проб.

Говоря о биомаркере воспаления прокальцитонина измерение этого показателя может стать прогностическим фактором тяжести течения инфекции COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить клиническое значение в рутинной практике.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.

В основу исследования включены анализы результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований у 80 больных с инфекцией COVID-19. Больные находились на стационарном лечении в Самаркандской областной клинической инфекционной больнице в период с 2020 по 2021 годы. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования все пациенты были разделены на две группы. Первую (контрольную) группу составили 30 (37,5%) пациентов, у которых диагностирована инфекция COVID-19, согласно рекомендаций стандартов разработанным Министерством здравоохранения РУз 6-го пересмотра. Вторую (основную) группу составили 50 (62,5%) пациентов, у которых диагностирована инфекция COVID-19 с сопутствующим диагнозом пневмония.

В нашей работе Критериям включения пациентов в исследование была:

Инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, была подтверждена у всех больных. Средний возраст пациентов составил от 26 и более. Поступали в стационар пациенты в возрасте 26-40 лет- 5%, 41-50 лет-5%, 51-60 лет- 45%, 61-70 лет-35% и 71 и выше -10%.

Мужчин было 61.25%, женщин-38.75%. Все больные были в контакте с больными Covid-19 инфекцией .

При изучении тяжести заболевания у 60% проявлялось в средне-тяжелой форме, у 40% в легкой форме. У 37.5% больных инфекция протекала с клиническими проявлениями со стороны верхних дыхательных путей без поражения легочной ткани. У 52.5% больных - с подтвержден-

ной пневмонией, у 10% больных с явлениями бронхита.

В клиническом обзоре проведенном 50 госпитализированных пациентов основными симптомами заболевания были (лихорадка, кашель, катаральные явления, слабость, миалгия, понижения аппетита, потеря обоняния и вкуса).

На одышку жаловались 20% больных, у 10% больных были явления повышения артериального давления.

При КТ исследовании легких у пациентов с бронхопневмонией у 15% отмечалось 20-30% поражение легких, у 10% отмечалось 30-40% поражения легких. 18% больных с COVID-19 отмечалось выше 50% поражения легкого у остальных без изменений стороны легочной системы

У 10% больных были сопутствующие заболевания как хронический бронхит, у 10% -ожирение 2 степени, у 5% атеросклероз сосудов, у 10%-гипертоническая болезнь, у 5% хронический гастрит. Из антибиотиков все больные получали лечение в соответствии с временными методическими рекомендациями (Версия 8 от (от 20.09.2020 г.Ташкент). Все больные были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Характеристика групп представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Сравнительная характеристика групп исследования

Характеристики	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 30)
Возраст, лет	58,2 ± 4,2 (52–67)	59,6 ± 4,2 (52–65)
Рост, м	1,69 ± 0,04 (1,6–1,8)	1,62 ± 0,09 (1,5–1,8)
Вес, кг	86,1 ± 9,4 (70–95)	83,3 ± 15,0 (60–106)
мужской пол, % (n)	62 % (n = 31)	70% (n = 18)
женский пол,%(n)	38% (n = 19)	30 % (n = 12)

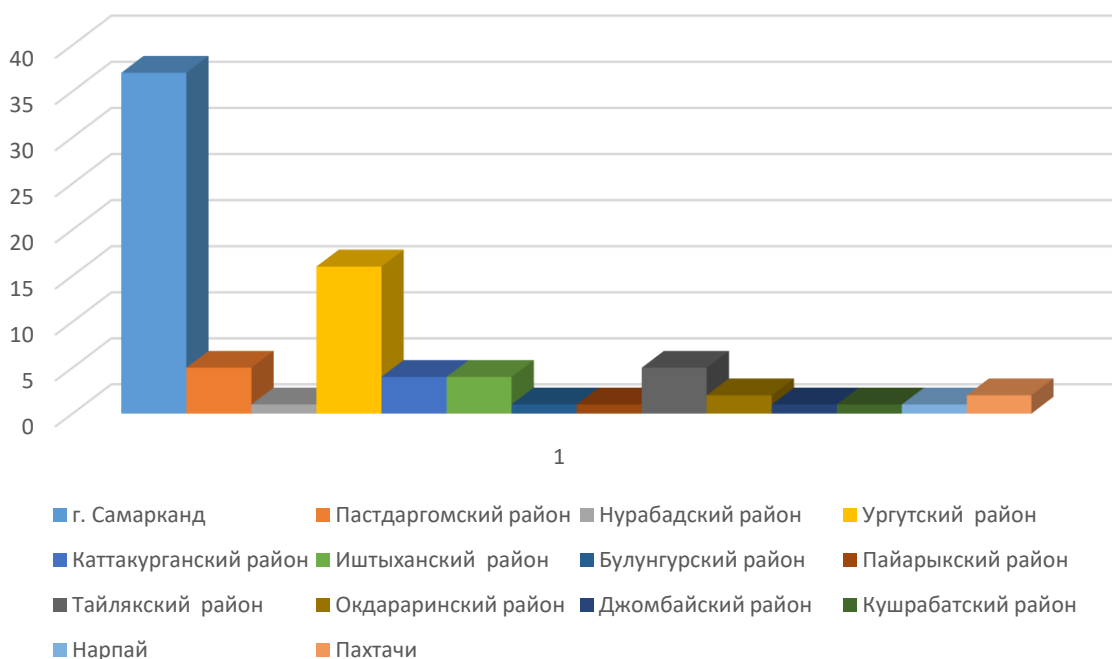
Время после выздоровления, дней	38 ± 19,2 (26–85)	45,1 ± 20,01 (30–90)
---------------------------------	-------------------	----------------------

Таблица 2.2 Основные жалобы исследуемых больных

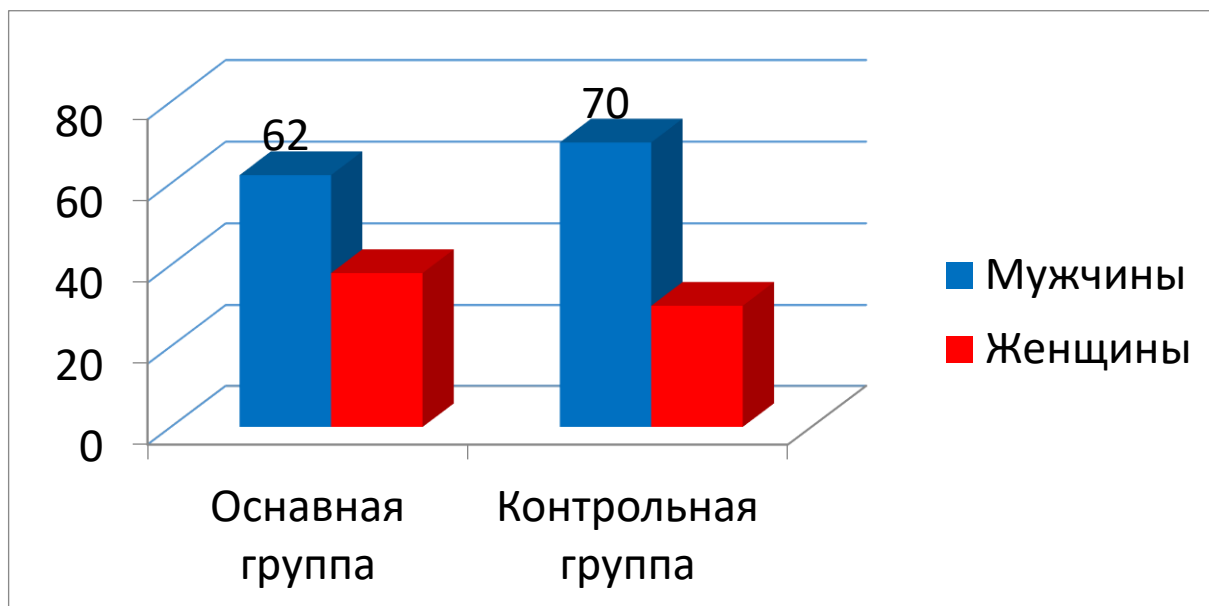
Жалобы	Основная группа		Контрольная группа	
	N=50	%	N=30	%
Повышение температуры	38	76	11	36
Першение в горле	25	50	10	33
Слабость	48	96	26	86,5
Кашель	37	74	7	23
Чрезмерное потовыделение	10	20	6	20
Одышка	15	30	1	3
Потеря обоняния	11	22	14	46,6
Потеря вкуса	5	10	8	26,6
Раздражительность	19	38	14	46,6
Бессонница	16	32	13	43,3
Миалгия	13	26	9	30
Лихорадка	37	74	11	36

Таблица 2.3

Распределение больных по месту проживания



Распределение больных по половой принадлежности



§ 2.2. Методы исследования

Всем пациентам при поступлении в стационар и в дальнейшем, на этапах исследований проводились общепринятые клинические и лабораторные исследования.

Методы исследования включали в себя:

1) анализ медицинской документации, историй болезни, (анамнестические, клинические, эпидемиологические, общелабораторные, бактериологические (посев из смыва носоглотки, мокроты), специальные методы исследования (ИФА COVID-19 количественный IgM, IgG; ПЦР-качественный анализ), инструментальные (рентгенография органов грудной клетки, МСКТ). Данные анамнеза и компьютерной томографии органов грудной клетки для анализа индивидуальных противопоказаний к реабилитации и участию в исследовании

При изучении микробного пейзажа использовали микробиологическое исследование образцов мазков из мокроты. Обработка данных производилась с помощью качественного и количественного метода, что обеспечивает выделение чистых культур микроорганизмов и дает возможность судить более точно об этиологической значимости выделенных микроорганизмов.

Проведено микробиологическое исследование мазков мокроты и смыва носоглотки 80 пациентов в возрасте старше 25 лет с диагнозом «Коронавирусная инфекция (Covid – 19 , ПЦР- положительный), у которых внебольничная пневмония была подтверждена клинически и рентгенологически. Материал получали в первый день поступления из мокроты методом глубокого откашливания. Проводили цитологический контроль полученных образцов с учетом числа лейкоцитов и

эпителиоцитов. Пробы, содержащие исключительно эпителиальные клетки, из исследования исключались. При проведении микробиологических исследований для точного учета количества микроорганизмов готовили серийное разведение мокроты. Для выделения микроорганизмов использовали кровяной и желточносолевой агары, среды Эндо и Сабуро. Проводили идентификацию выросших микроорганизмов

по тинкториальным и культурально-биохимическим свойствам. Количество микроорганизмов выражали в значениях десятичного логарифма числа КОЕ/мл.

2) для оценки функционального состояния кардио-респираторной системы проводилось измерение сатурации (SpO_2) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с помощью портативного транспортного пульсоксиметра

«Окситест-1» предназначенного для неинвазивного непрерывного определения и мониторинга;

3) определение уровня толерантности к физической нагрузке проводилось с помощью теста с шестиминутной ходьбой до и после реабилитации. После измерения SO_2 и ЧСС пациенту предлагалось пройти тест шестиминутной ходьбы. Для теста использовался спортивный зал длиной 30 метров с отметками на каждые 10 метров. Перед пациентом ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 минут в комфортном для него темпе, при этом разрешалось замедлять темп или останавливаться при необходимости, при этом секундомер продолжал отсчитывать время. Все время теста за пациентом наблюдала медицинская сестра и инструктор ЛФК.

После регистрации пройденной дистанции пациенту повторно проводилось измерение SO_2 и ЧСС. В случае возникновения у пациента:

боли за грудиной, тяжелой одышки (по шкале Борга >8), спазма мышц нижних конечностей, нарушения равновесия, профузного пота, внезапной бледности, снижение сатурации до 86%, головокружения – следует прекратить тест немедленно. Норма теста с шестиминутной ходьбой у здоровых зависит от возраста и составляет ≈600 метров у мужчин и ≈500 метров у женщин. У пациентов с хроническими заболеваниями дыхательной системы разница в 25–33 метров является значимой. За клинически значимую разницу у больных с ХОБЛ – ≥70 метров. Значения теста, указывающие на повышенный риск, составляют: для ХОБЛ = 317 метров, для интерстициальных заболеваний легких – 254 метров, для первичной легочной гипертензии – 337 метров. Стоит отметить, что минимальное клинически значимое изменение ≈30метров между первым и вторым тестированием, которое человек уже ощущает.

Степень тяжести одышки после тестирования оценивали с помощью шкалы Борга (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Шкала одышки Борга

Шкала Борга, балл	Степень одышки
0	Нет
0,5	очень-очень слабая
1	очень слабая
2	Легкая
3	Умеренная
4	Сильная
5	очень сильная
6	Тяжелая
7	очень-очень сильная
8	очень тяжелая
9	очень-очень тяжелая

10	максимальная
----	--------------

Также, в соответствии с клиническими рекомендациями, степень тяжести одышки при повседневной деятельности оценивали с помощью шкалы Modified Medical Research Council (mMRC) до и после реабилитации[1], представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council)

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности

4	Очень елая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании
---	---------------	---

4) В рамках протокола исследования всем пациентам определяли уровень ПКТ и СРБ в венозной крови на 2-и и 7-е сутки после антибиотико терапии. Для измерения ПКТ использовали мультипараметрический иммунофлюоресцентный автоматический анализатор miniVIDAS, позволяющий определять значение данного маркёра с точностью не ниже 0,05 нг/мл.

5) Степень выраженности психологических нарушений, обусловленных коронавирусной инфекцией и потенциально способных оказать влияние на приверженность пациентов программе реабилитации, оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Статистическая обработка

Статистический анализ проведён с использованием Microsoft Excel 2014, статистического пакета Statistica StatSoft 8.0, а также IBM SPSSv.20. Данные представляли в виде средних значений и стандартных отклонений для непрерывных нормально распределённых переменных, в виде медианы и межквартильного диапазона для непрерывных данных, не распределённых нормально, а также в виде абсолютных значений и процентов для категориальных данных. Для сравнения непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Данные описательной статистики представлены в виде абсолютных значений и процента к

общему числу больных, который указывался в скобках. Различия между группами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 3.1. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования

Неожиданность появления и легкость, с которой новые коронавирусы распространяются по миру, выявляя уязвимости в области организации медицинской помощи и приводя к катастрофическим последствиям в экономике, требуют совместных усилий исследователей из разных стран по разработке способов прогнозирования тяжелого течения вирусных инфекций, созданию диагностических тестов, профилактических вакцин и лекарственных препаратов, действующих на ключевые факторы прогрессирования заболевания. [24]. Внебольничная пневмония (ВП) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. В настоящее время пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 вновь заставляет обратиться к указанной теме, так как анализ вопросов диагностики, лечения пневмонии и поражения легких вирусом SARS-CoV-2 имеет крайне важное значение. [30].

Из всех пациентов 41,9% были взрослыми старше 59 лет и 58,9% мужчинами; основными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (41,6%), сахарный диабет (23,8%), ожирение (15,0%) и гипотиреоз (13%); основным осложнением была почечная недостаточность (20,8%). Кроме того, 28,8% пациентов нуждались в ОИТ, а 26,6% — в инвазивной искусственной вентиляции легких, при этом смертность составила 10,5% (таблица 1).

Описание клинических характеристик исследуемой группы.

клинические характеристики	Уровни	%
	Возрастная группа: 60 и более лет	31,9
	Мужчина	58,9
Сопутствующие заболевания	Гипертония	41,6
	Сахарный диабет	23,8
	Ожирение	15,0
	Гипотиреоз	13,0
	Дислипидемия	11,0
	Хронические болезни легких	10,8
	Астма	6,5
	Хроническая почечная недостаточность	5,0
	Сердечная недостаточность	5,8
	Иммуносупрессия	4,3
Осложнения	Почечная недостаточность без трансплантации	14,3
	Почечная недостаточность с трансплантацией	6,5
	Энцефалопатия	9,5
	Полинейропатия у тяжелых пациентов	8,3
	Миокардиальная дисфункция и аритмии	7,5
	Синдром Огилви и ишемия кишечника	2,3
Другой	Пребывание в стационаре ≥ 8 дней	47,2

Клинический условия	Необходимость помощи в отделении интенсивной	28,8
	Необходимость в механической вентиляции (ИВЛ)	16,6
	Применение стероидов	75,9

Лабораторные исследования для пациентов с COVID-19, госпитализированных показали низкий гемоглобин и гематокрит у 9,9% и 7,7% больных, в контрольной и основной группах соответственно. Общее количество лейкоцитов было низким у 7,2% (контрольная группа) и высокий у 4,8% (основная группа) больных. Дифференциальный подсчет показал, что процент нейтрофилов был низким у 14,2%, процентное содержание лимфоцитов было низким у 12,6% и высокий у 28,7%, процент базофилов был низким у 44,9%, процент эозинофилов был низким у 43,4%, а процент моноцитов был высоким у 26,2%. Количество тромбоцитов было низким у 6,6%, с высоким протромбиновое время, международное нормализованное отношение и D-димер обнаружен у 2,3%, 3,6% и 13,1%, соответственно. Воспалительные маркеры, включая СРБ и СОЭ были повышены у 28,7% и 26,4% пациентов соответственно. Мочевина и креатинин были повышены на 3,4% и 4,8% в контрольной и основной группах соответственно. Аспартаттрансаминаза (АСТ), аланинтрансаминаза (АЛТ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) были повышены у 10,2%, 8,8% и 5,0% (28/557) соответственно. Билирубин общий и прямой повышен у 9,2% (51/557) и 4,1% (23/557) соответственно. Гипонатриемия и гипокалиемия были обнаружены у 5,0% (контрольная группа) и 4,1% (основная группа) соответственно.

У нетяжелых пациентов медиана числа лимфоцитов была ниже нижнего предела ($1,1 \times 10^9/\text{л}$) нормального диапазона на ранней стадии госпитализации и достигала нижнего предела до 11-го дня после госпитализации. Несмотря на небольшой подъем с 13-го дня после госпитализации, количество лимфоцитов у тяжелых пациентов было намного ниже нижнего предела и в целом снижалось в течение последующего наблюдения. Тенденция к увеличению NLR у тяжелых

пациентов наблюдалась во время госпитализации, хотя она частично снижалась с 11-го дня после поступления. И наоборот, NLR у нетяжелых пациентов оставался стабильным на гораздо более низком уровне.

Тенденция к росту была обнаружена в количестве тромбоцитов у нетяжелых пациентов во время госпитализации. Медиана числа тромбоцитов на 15-й день ($379 \times 10^9/\text{л}$ [МКР, 310–426] против $166 \times 10^9/\text{л}$ [МКИ, 132–232], $p=0,008$) была явно выше, чем на 1-й день после госпитализации. у нетяжелых пациентов, однако у тяжелых пациентов такого изменения не было обнаружено ($180 \times 10^9/\text{л}$ [IQR, 91–279] против $160 \times 10^9/\text{л}$ [IQR, 111–206], $p = 0,893$). За период наблюдения количество тромбоцитов на 11-й день ($278 \times 10^9/\text{л}$ [МКР, 211–348] против $120 \times 10^9/\text{л}$ [МКИ, 66–147], $p=0,04$) и на 15-й день ($379 \times 10^9/\text{л}$ [IQR, 310–426] против $180 \times 10^9/\text{л}$ [IQR, 91–279], $p=0,008$) у нетяжелых пациентов был значительно выше, чем у тяжелых пациентов. Кроме того, во время наблюдения были отмечены синхронные тенденции в количестве лейкоцитов и нейтрофилов.

Анализ результатов лучевого исследования выявил паттерны, позволяющие оценить коморбидность.

Прогрессирующий легочный фиброз был выявлен у 9 больных (ИЛФ — у 4 больных, синдром легочного фиброза (ЛФ) при ДБСТ — у 2 пациентов, токсико-аллергические альвеолиты — у 3 больных). У пациентов с прогрессирующими ЛФ проявления ОсИП, характерные для COVID-19, было невозможно отличить от идиопатического обострения, имеющего те же черты. Отмечалась длительное сохранение КТ-картины «матового стекла» (можно предположить персистенцию вируса), ухудшение течения основного заболевания с нарастанием протяженности фиброзного поражения, ухудшением самочувствия (нарастание одышки, кашля), снижением функциональных показателей (форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких (ДСЛ).



Рисунок 1. Пациент Д., 33 года, обзорная рентгенограмма грудной клетки и легких

Сочетание диссеминаций в легочной ткани разного типа — сложная ситуация для лечащего врача и лучевого диагноста, требующая проведения мультисциплинарного консилиума.

Благодаря накоплению большого опыта изучения типичных и атипичных лучевых паттернов новой коронавирусной инфекции, КТ позволяет дифференцировать изменения, характерные для СОУГО-19 и других легочных диссеминаций.

В ряде случаев выявление признаков другой диссеминации может потребовать дополнительного лучевого обследования (КТ-ангиографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии — ОФЭКТ, позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ), для разграничения лучевых симптомов новой коронавирусной инфекции и другого заболевания.



Больной Р., 1960 года рождения; в нижнезадних субплевральных отделах выявляется усиление периферического легочного интерстиция небольшой протяженности (КТ-картина «матового стекла», ретикуляции) — проявления минимальных интерстициальных изменений, характерных для фиброзирующей болезни легких.

Проявления лучевых симптомов нескольких заболеваний одновременно делает особенно важным анализ лучевого архива и легкость его доступа для любых лучевых специалистов. Огромный объем КТ-исследований, выполненных в период пандемии COVID-19, должен быть поводом для создания общей базы лучевых данных.

При наличии диссеминации другого генеза (съедающей ресурс легочной ткани) перестает работать оценка степени распространенности COVID-19 поражения легких, и пациента изначально необходимо рассматривать как более тяжелого.

§ 3.2. Результаты микробиологических методов исследования микрофлоры респираторного тракта.

Фактором риска развития бактериальной пневмонии является респираторная вирусная инфекция. В ходе бактериологического исследования в биопробах пациентов с положительными тестами на РНК SARS-CoV-2 выделено 15 видов культур. Безусловно, при сборе мокроты происходит её контаминация бактериями носоглоточной слизи (верхних дыхательных путей), поэтому при статистической обработке результатов учитывался диагностически значимый для мокроты титр количества микроорганизмов. В структуре бактерий преобладали грамположительные кокки, в основном они представлены родом *Streptococcus* и грибами рода *Candida*. Подавляющее большинство культур микроорганизмов рода *Streptococcus* spp. относились к сапрофитной микрофлоре слизистой верхних дыхательных путей, из условно-патогенных стрептококков был изолирован *S. pneumoniae*. По результатам идентификации клинических штаммов грибов рода *Candida* особое место заняли *C. albicans* (80%). При оценке частоты встречаемости различных групп микроорганизмов было установлено, что шансы обнаружения грамположительных микроорганизмов были выше при наличии у пациентов в пробах РНК SARS-CoV-2 ($p < 0,001$). При сравнении частоты встречаемости других бактерий в зависимости от наличия SARS-CoV-2 статистически значимые различия отсутствовали. Лидирующее место из семейства *Enterobacteriaceae* занимают бактерии *K. pneumoniae*.

Микробный пейзаж возбудителей пневмонии у лиц с Covid -19 на фоне пневмоний лидирующее положение занимают представители бактерии рода *Streptococcus* - у 33.25 % больных .

Следующие позиции поделены между бактериями рода *Stafilococcus* у 16.6% больных. В трети случаев выделены *S. Pneumoniae* у 31.25% больных, *Klebsiella pneumoniae* у 6,25 % больных, *ps.aureogenosa* у 4,1 %.

Установлено, что 25 % проб мазков из мокроты содержали два микроорганизма . Все

25% выделенные микроорганизмы были микробассоциированы с дрожевыми грибами рода

Candida. Так, в подавляющем большинстве случаев пневмония была вызвана представителями рода Streptococcus , и S. Pneumoniae микробассоциированные с дрожевыми грибами рода Candida..

Стрептококки выделяют ферменты и токсины, обуславливающие их способность вызывать воспаление. Ферменты обеспечивают фиксацию стрептококка на эпителии, его внедрение внутрь клетки, выход в системный кровотоки и распространение по всему организму

Микробный пейзаж.



Таблица 2

**Общая распространенность бактериальной суперинфекции у
пациентов с COVID-19 и уточнение возбудителя.**

	N	%
Общий распространенность	48	100,0
<i>Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)</i>	3	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	16.6
<i>Candida albicans</i>	6	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4.1
<i>Candida albicans+Str/ Candida albicans+stf</i>	12	25.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	2.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15	31.25
<i>Streptococcus viridans</i>	1	2.0

Большинство пациентов (62,7%) получали антибиотики в течение одной недели, 60,3% в качестве монотерапии, при этом Цефепим был наиболее назначаемым антибиотиком (56,4%), затем цефтриаксон (29,9%), меропенем (18,6%), ципрофлоксацин. (16,7%) и цефоперазон/сулбактам (15,2%)

Таблица 3

Профиль использования антибиотиков у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 с бактериальной суперинфекцией.

Параметры	Характеристики	n=	%
Продолжительность антибиотикотерапии	1–7 дней	26	52,0
	8–14 дней	16	32,0
	15 или более дни	8	16,0
Комбинированность	Только один	31	62,0
	Несколько (2 или больше)	19	38,0
Антибиотики	Цефепим	11	22,0
	Меропенем	9	18,0
	Ципрофлоксацин	3	6,0
	Цефтриаксон	9	18,0
	Ампициллин / сульбактам	2	4,0
	Цефазолин	3	6,0
	Ванкомицин	1	2,0
	Противотуберкулезный (HRZE)	3	6,0
	Моксифлоксацин	2	4,0
	Триметоприм-сульфаметоксазол	4	8,0
	Цефтазидим / авибактам	6	12,0

Среди социально-демографических и клинических факторов, связанных с бактериальными суперинфекциями у стационарных больных COVID-19, установлено, что бактериальная суперинфекция была на 36% выше у лиц старше 59 лет (по сравнению с лицами моложе 60 лет), на 42% выше у лиц с хроническим заболеванием легких, на 58% выше у пациентов с иммуносупрессией и на 38% выше у пациентов с острой почечной недостаточностью. Клиническими состояниями с наиболее сильной связью с бактериальной суперинфекцией были острая почечная недостаточность,

требующая заместительной почечной терапии, пребывание в стационаре ≥ 8 дней, пребывание в отделении интенсивной терапии, использование стероидов и искусственная вентиляция легких (таблица 4)

Таблица 4

Факторы, связанные с общей распространенностью бактериальных суперинфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Характеристики	Опции	Отрицательный (n)	Положительный (%)	Критерий инт.(IC95%)
Возрастная группа	<60	34	43,1(100)	
	≥ 60	16	58,7(98)	1,36 (1,12–1,65) **
Хронические заболевания	Нет	187	47,5(169)	
	Да	14	67,4(29)	1,42 (1,12–1,80) *
Иммуносупрессия	Нет	197	48,4 (185)	
	Да	4	76,5(13)	1,58 (1,19–2,09) *
Почечная недостаточность без заместительной почечной терапии	Нет	181	47,1 (161)	
	Да	20	64,9(37)	1,38 (1,10–1,72) *
Почечная недостаточность при заместительной почечной терапии	Нет	200	46,4 (173)	
	Да	1	96,2(25)	2,07 (1,81–2,37) **
Энцефалопатия	Нет	196	45,7(165)	
	Да	5	86,8 (33)	1,90 (1,61–2,25) **
Полинейропатия	Нет	194	47,0(172)	
	Да	7	78,8(26)	1,67 (1,36–2,06) **
Миокардиальная	Нет	192	48,0(177)	

функция и	Да	9	70,0(21)	1,46 (1,13–1,89) *
гмии				
Койко дней (сут)	1–7	138	34,6(73)	
	≥8	63	66,5(125)	1,92 (1,56–2,37) **
Пребывание в	Нет	175	38,4 (109)	
	Да	26	77,4(89)	2,01 (1,69–2,41) **
лени				
енсивной терапии				
ИВЛ	Нет	182	37,9(111)	
	Да	19	82,1(87)	2,17 (1,82–2,57) **
Применение	Нет	72	25,0(24)	
	Да	129	57,4 (174)	2,30 (1,66–3,29) **
роидов				

*p<0,05; **p<0,01. IC95%: 95% доверительный интервал.

При многофакторной корректировке переменными, связанными с бактериальной суперинфекцией, были выявлены сопутствующие патологии из-за заболевания легких, осложнения из-за энцефалопатии, искусственная вентиляция легких, пребывание в больнице и лечение стероидами (таблица 5).

Таблица 5

Скорректированные коэффициенты распространенности в обобщенной линейной модели.

Переменные из в модель	Распространенность гношение (IC95%)	Вальд Хи- драт
Хроническое заболевание сих (Да/Нет)	2,28 (1,10–4,79) *	4,76 *
Энцефалопатия (Да / Нет)	3,72 (1,24–11,17) *	5,51 *
ИВЛ (да / нет)	3,46(1,87–3,39) **	15,65 **
Пребывание в стационаре (≥8 й /1-7 дней)	2,37(1,48–3,81) **	12,89 **
Стероидные препараты в	2,85(1,61–5,02) **	13,08 **

ени (да / нет)		
------------------	--	--

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. IC95%: 95% доверительный интервал.

Вирусная и бактериальная суперинфекция, связанная с сезонным гриппом и случаями *золотистого стафилококка*, когда бактерии вносят значительный вклад в ухудшение прогноза с точки зрения заболеваемости и смертности, является хорошо описанным фактом [20, 21]. Совсем недавно, с увеличением числа случаев COVID-19 во всем мире, стало возможным продемонстрировать, как SARS-CoV-2 может способствовать колонизации и прикреплению бактерий к респираторным тканям хозяина, что приводит к смешанным инфекциям в связи с разрушением тканей, вызванным этот вирус. Точно так же бактериальная суперинфекция может способствовать системному распространению вируса, увеличивая риск системных инфекций и сепсиса [22, 23].

Различные исследования, проведенные в США и ряде азиатских и европейских стран, выявили весьма вариабельную распространенность бактериальной суперинфекции у пациентов с диагнозом COVID-19, от 1% до 50% [24-28], что объясняется различиями в используемых критериях и диагностических тестах. В настоящем исследовании было обнаружено, что 49,6% имели бактериальную суперинфекцию, что является очень высоким процентом по сравнению с другими исследованиями [29, 30]. Однако это также объясняет высокий процент назначений антибиотиков в этой группе пациентов, что не совпадает с другими исследованиями, где сообщаемый процент суперинфекций намного ниже, чем процент назначенных антибиотиков [31, 32].

Среди социально-демографических и клинических факторов, ассоциированных с бактериальной суперинфекцией, выявлена достоверная связь с лицами старше 59 лет (по сравнению с лицами моложе 60 лет),

страдающими хроническими заболеваниями легких, имеющими иммуносупрессию, острую почечную недостаточность, что очень похоже на то, о чем сообщалось в других исследованиях [38, 39]. Эта взаимосвязь подчеркивает важность стратификации этого типа пациентов с учетом количества и серьезности факторов риска, связанных с вероятностью суперинфекции.

Клиническими состояниями, связанными с бактериальной суперинфекцией, были сопутствующая патология из-за заболевания легких, осложнения из-за энцефалопатии, искусственная вентиляция легких, пребывание в больнице и лечение стероидами, что аналогично описанному в других публикациях [40, 41]. На основании этого можно установить ряд клинических состояний для раннего выявления пациентов с наибольшей вероятностью развития суперинфекций на протяжении всего пребывания в стационаре, что позволит снизить летальные исходы, осложнения и различные последствия суперинфекции.

§ 3.3. Результаты биомаркеров воспаления в частности прокальцитонина до и после антибиотикотерапии.

Пороговое значение прокальцитонина 0,25 нг/мл обычно используется в исследованиях применения противомикробных препаратов под контролем прокальцитонина (значения для здоровья составляют $\leq 0,04$ нг/мл [25]). Данные наблюдений показывают, что использование порога $\leq 0,25$ нг/мл для рекомендации против эмпирических противомикробных препаратов при COVID-19 снижает использование противомикробных препаратов [68]. В нашей когорте пациенты с уровнем прокальцитонина при поступлении $< 0,25$ нг/мл реже имели коинфекцию (30/80 [18,0%] против [24,4%]; $P = 0,01$), но чувствительность и специфичность этого порога были низкими (59,4 % [95 % ДИ, 52,8–65,6 %] и 50,4 % [46,9–53,8 %] соответственно). Аналогичные результаты были получены при использовании порога 0,5 нг/мл (чувствительность 44,2 % [37,6–50,9 %]; специфичность 65,4 % [62,1–68,7 %]). Поскольку распространенность коинфекции в этой тщательно отобранной когорте может не быть репрезентативной для всех госпитализированных людей с COVID-19, мы намеренно не указали отрицательное прогностическое значение, поскольку оно может ввести в заблуждени

Таблица. Демографические данные и лабораторные параметры для нормального и высокого ПКТ группах наблюдения.

	Общее число паци- ентов	Кон- трольная группа	Основная группа	Значение p
Возраст, \pm	55.12 \pm 15.1	52.55 \pm 14.78	56.8 \pm 15.08	<0.001
Пол n, %	49 (61.25)	62 % (n =	70% (n =	0.088

Мужчины	31 (38.75)	31)	18)	
Женщины		38% (n = 19)	30 % (n = 12)	
Лейкоциты	6.59 (4.73–9.66)	5.6 (4.29–7.77)	7.43 (5.39–10.3)	0.004
Нейтрофилы	4.89 (3.3–7.67)	3.91 (2.7–6.14)	5.9 (3.79–8.37)	0.001
Лимфоциты	1.09 (0.7–1.54)	1.18 (0.8–1.7)	1 (0.65–1.48)	0.088
Гемоглобин	128 (114–141)	128 (115–140)	128 (114–141.5)	0.004
ПКТ при поступлении	0.1 (0.05–0.265)	0.05 (0.05–0.05)	0.21 (0.11–0.56)	0.001

Корреляционный матричный анализ выявил положительную корреляцию прокальцитонина при поступлении с CRP и общим количеством лейкоцитов и нейтрофилов . Это было дополнительно исследовано с использованием измерений CRP, TNF- α , IL-6 и прокальцитонина в образцах плазмы госпитализированных людей с COVID-19 в исследовании ISARIC4C . Результаты того же образца были доступны для прокальцитонина и CRP (n = 94), TNF- α (n = 59) или IL-6 (n = 71). Результаты микробиологического исследования у этих больных не зарегистрированы. Это выявило слабые-умеренные положительные корреляции прокальцитонина с СРБ ($r = 0,54, P < 0,0001$), TNF- α ($r = 0,36, P = 0,006$) и IL-6 ($r = 0,38, P = 001$;

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в ходе нашего исследования показано, что сочетанное инфицирование бактериальными патогенами при COVID-19 – частая проблема, требующая пристального внимания со стороны клиницистов, инфекционистов и организаторов здравоохранения. Нами установлены эпидемиологические особенности COVID-19, в частности, отсутствие выраженной сезонности и равномерная госпитализация в стационар в течение календарного года; продемонстрированы клинические и эпидемиологические особенности COVID-19. Дано описание сочетанных форм COVID-19 в зависимости от этиологии, характеризующихся тремя вариантами течения инфекционного процесса: синергизмом, антагонизмом, индифферентностью взаимодействия респираторных патогенов друг с другом и с макроорганизмом. Показано, что пневмония при COVID-19 сочетанной этиологии протекает более длительно, с разнообразным спектром клинических проявлений и большей частотой осложнений – по сравнению с моно-инфекциями. Во время пандемии клиническая неопределенность в отношении ведения и лечения COVID-19 способствует неправильному назначению антибиотиков и недооценке динамического мониторинга резистентности. Заболевание часто проявляется как присоединившаяся бактериальная пневмония, и в период пандемии, когда пациенты испытывают серьезные симптомы, антибиотики назначаются до того, как клиницисты смогут определить, действительно ли у пациентов была бактериальная инфекция. Поэтому у большинства пациентов во время забора материала для бактериологического посева не возможно было определить точную этиологию пневмонии и чаще всего на посевах можно было выявить грибковую инфекцию как результат неадекватной антибиотикотерапии. Кроме того задержки с получением результатов тестов, подтверждающих COVID-19, и наличие бактериальной инфекции

также способствуют неправильному назначению лечения. При изучении иммунного статуса определены характерные для COVID-19 закономерности – снижение CD8+, уровня лейкоцитов, IgM, более частое снижение уровня IgG. При исследовании уровня ИФН I и II типов не установлены особенности, отличающие пневмонию при COVID-19 сочетанной этиологии от монореспираторных инфекций: в равной степени отмечается снижение уровней обоих типов ИФН в разгаре заболевания. Показана терапевтическая эффективность иммуотропных препаратов и различных препаратов пробиотиков при COVID-19 сочетанной этиологии.

Среди госпитализированных с COVID-19, проходящих микробиологическое исследование по подозрению на бактериальную коинфекцию (в течение 2 дней после поступления), прием прокальцитонина не позволил достоверно выявить лиц с положительными микробиологическими данными. Низкие концентрации наблюдались у некоторых людей с коинфекцией, а высокие концентрации — у некоторых людей без нее. Положительные корреляции были выявлены между прокальцитонином и маркерами воспаления, включая ИЛ-6. Проведенные исследования позволили разработать персонифицированный алгоритм антибиотикотерапии при пневмонии COVID-19 сочетанной этиологии. В данном алгоритме представлены компоненты комплексной терапии в зависимости от преморбидного фона, сроков госпитализации, стартовой терапии – в соответствии с позициями доказательной медицины.

ВЫВОДЫ

1. При характеристике клинического течения COVID-19 инфекция у взрослых выявлено, что поступали в основном больные в возрасте 51-70 лет. Параллельно у этой группы пациентов отмечается в основном средне-тяжелая форма с поражением легкого с подтвержденной пневмонией. Другой характеристикой COVID-19 инфекции является

то, что у больных без сопутствующих заболеваний болезнь протекала без осложнений

2. Показатели гемограммы (лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка, индекс энтропии лейкоцитарной формулы являются значимыми для прогнозирования бактериальных осложнений при пневмонии у пациентов с COVID-19. Снижение количества лимфоцитов и общего белка и увеличение нейтрофилов чаще встречались в тяжелых случаях, чем в умеренных случаях COVID-19 во время госпитализации. Кроме того, высокие уровни СРБ, D-димера и СОЭ, связаны с тяжестью течения COVID-19 во время госпитализации, что подтверждает более ранние результаты.
3. Проведения бактериологического посева у больных с COVID-19 при наложении вторичной инфекции дает возможность определения этиологии для прогнозирования бактериальных осложнений а также определения их чувствительность к антибиотикам , что позволит уменьшить их количество и длительность течения заболевания.
4. Обнаружения прокальцитонина может быть связана с присоединением вторичной инфекции, а также ее высокие концентрации дает возможность предсказать о тяжести течения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики пневмонии при COVID-19 сочетанной этиологии необходимо широкое внедрение в рутинную практику высокочувствительных методов идентификации возбудителей, в частности – ПЦР.

2. Для прогнозирования осложнённого течения болезни при поступлении в стационар у пациентов с клиническими проявлениями респираторной инфекции необходимо учитывать следующие факторы риска: возраст, отягощенный преморбидный фон (рекуррентные ОРИ в анамнезе), необоснованное применение антибиотиков.

3. Рекомендуется следующая тактика терапии ОРИ сочетанной этиологии (с учетом факторов риска):

- В первые дни манифестации болезни у пациентов с неотягощенным преморбидным фоном целесообразно использование противовирусной терапии в сочетании с пробиотической и симптоматической терапией;

- Пациентам с отягощенным преморбидным фоном при поздних сроках госпитализации, при использовании антибиотиков на догоспитальном этапе в терапию показано применение метабиотиков;

Список литературы

- 1) Ан, Дж. Х. и соавт. Назальные реснитчатые клетки являются основными мишенями для репликации SARS-CoV-2 на ранней стадии COVID-19. *Дж. Клин. Вкладывать деньги*. **131** , e148517 (2021). 18
- 2) В'Ковски П., Кратцель А., Штайнер С., Штальдер Х. и Тиль В. Биология и репликация коронавируса: значение для SARS-CoV-2. *Нац. Преподобный Микробиолог*. **19** : 155–170 (2021). 8
- 3) Баркаускас, К.Э. и соавт. Альвеолярные клетки 2 типа представляют собой стволовые клетки легких взрослых. *Дж. Клин. Вкладывать деньги*. **123** , 3025–3036 (2013) 31
- 4) Вей, Дж. и соавт. Полногеномные скрининги CRISPR выявляют факторы хозяина, критические для инфекции SARS-CoV-2. *Cell* **184** , 76–91 e13 (2021). 17
- 5) Берлин, Д.А., Гулик, Р.М. и Мартинес, Ф.Дж. Тяжелый Covid-19. *Н. англ. Дж. Мед.* **383** , 2451–2460 (2020).46
- 6) Ван, Д. и др. Клинические характеристики 138 госпитализированных пациентов с новой коронавирусной пневмонией 2019 года в Ухане, Китай. *JAMA* **323** , 1061–1069 (2020). 39
- 7) Ван Л. , Хао К. , Ян Т. и др. Роль микробиома легких в патогенезе хронической обструктивной болезни легких . *Чин Мед Дж* (англ.). 2017 ;130: 2107 .14 56
- 8) Вайнберг Ф. , Диксон Р.П. , Награт Д. и другие. Микробиом легких: центральный медиатор воспаления и метаболизма у больных раком легких? *Раков (Базель)*. 2021 ;13: 13 . 41
- 9) Вичиани Э. , Гайбани П. , Кастаньетти А. и др. У пациентов в критическом состоянии с COVID-19 наблюдается грибковый дисбиоз легких со сниженным микробным разнообразием у пациентов, колонизированных *Candida spp* . *Int J Infect Dis*. 2022 ; 117 : 233–240 . 84

- 10) Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10. Режим доступа: www.minzdrav.gov.ru. Ссылка активна на 08.02.2021
- 11) Гох, К.Дж. и др. Быстрое прогрессирование до острого респираторного дистресс-синдрома: обзор современного понимания критического состояния от коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19). *Анна. акад. Мед. Сингапур.* **49** , 108–118 (2020). 42
- 12) Гилберт Дж . А. , Блазер М. Дж . , Капорасо Дж . Г. и др. Современные представления о микробиоме человека . *Нат Мед.* 2018 ; 24 : 392–400 .49
- 13) Гордеева Е.К., Каде А.Х. Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(3): 51-55.
- 14) Дростен, К. и соавт. Выявление нового коронавируса у больных с тяжелым острым респираторным синдромом. *Н. англ. Дж. Мед.* **348** , 1967–1976 (2003).
- 15) Дейли, Дж.Л. и соавт. Нейропептин-1 является фактором-хозяином инфекции SARS-CoV-2. *Наука* **370** , 861–865 (2020). 15
- 16) Дель Валле, Д.М. и др. Сигнатура воспалительных цитокинов предсказывает тяжесть COVID-19 и выживаемость. *Нау. Мед.* **26** , 1636–1643 (2020). 45
- 17) Диксон Р.П. , Хаффнейгл Г.Б. , Голдман В.Е. _ Микробиом легких: новые принципы респираторной бактериологии в норме и при патологии . *PLoS Патог.* 2015 ;11(7): e1004923 .т 19
- 18) Диксон Р.П. , Мартинес Ф.Дж. , Хаффнейгл Г.Б. _ Роль микробиома в обострениях хронических заболеваний легких . *Ланцет.* 2014 ; 384 : 691–702 . 20

- 19) . Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 91-7
- 20) Исследовательская группа Coronaviridae Международного комитета по таксономии вирусов. Вид Коронавирус, связанный с тяжелым *острым респираторным синдромом* : классификация 2019-nCoV и присвоение ему названия SARS-CoV-2. *Нац. микробиол.* **5** , 536–544 (2020). 7
- 21) Ильницкий А.Н., Королева М.В., Шарова А.А. и др. Гипомобильность - фактор снижения социализации и качества жизни у пациентов старшего возраста с сердечнососудистой патологией. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019; 4: 115-126.
- 22) Инь, Х. и др. MDA5 регулирует врожденный иммунный ответ на SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках легких. *Cell Rep.* **34** , 108628 (2021).
23
- 23) Куикен, Т. и др. Недавно обнаруженный коронавирус как основная причина тяжелого острого респираторного синдрома. *Ланцет* **362** , 263–270 (2003).5
- 24) Кантути-Кастельветри, Л. и др. Нейропиплин-1 способствует проникновению и инфекционности клеток SARS-CoV-2. *Наука* **370** , 856–860 (2020).
14
- 25) Кнупс, К. и др. Репликация SARS-коронавируса поддерживается ретикуловезикулярной сетью модифицированного эндоплазматического ретикулума. *PLoS биол.* **6** , e226 (2008). 21
- 26) Кайеш, МЭХ, Кохара, М. и Цукияма-Кохара, К. Обзор последних данных о реакции TLR на инфекцию SARS-CoV-2 и о потенциале агонистов TLR в качестве адъювантов вакцин против SARS-CoV-2. *Вирусы* **13** , 2302 (2021). 27

- 27) Кацура, Х. и соавт. Альвеосферы на основе стволовых клеток легких человека дают представление об интерфероновых реакциях, опосредованных SARS-CoV-2, и дисфункции пневмоцитов. *Cell Stem Cell* **27**, 890–904.e8 (2020).28
- 28) Карагианнидис, К. и др. Характеристики случаев, использование ресурсов и исходы у 10 021 пациента с COVID-19, госпитализированных в 920 больниц Германии: наблюдательное исследование. *Ланцет Респ. Мед.* **8**, 853–862 (2020).35
- 29) Кодо А.С., Даванцо Г.Г., де Брито Монтейру Л. и др. Повышенный уровень глюкозы способствует инфицированию SARS-CoV-2 и ответу моноцитов через ось, зависящую от HIF-1 α /гликолиза. *Клеточный метаб.* 2020 ; 32: 437 – 446 . 83
- 30) Кальдераро А., Бутрини М., Монтеккини С. и др. Обнаружение SARS-CoV-2 и других инфекционных агентов в образцах нижних дыхательных путей, принадлежащих пациентам, поступившим в отделения интенсивной терапии больницы третичного уровня, расположенной в зоне эпидемии, во время карантина в Италии. *Микроорганизмы.* 2021 ;9: 185 . 85
- 31) Колхе Р., Сахаджпал Н.С., Вьявахаре С. и соавт. Изменение профиля микробиоты носоглотки у пожилых пациентов с COVID-19. *Диагностика.* 2021 ;11: 1622 . 98
- 32) 4. Каннер Е.В. Современные подходы к оптимизации лекарственной терапии острой респираторной инфекции у детей / Е.В. Каннер, С.В. Николаева, Ю.Н. Хлыповка и др. // *РМЖ.* – 2019; 12: 57-60.
- 33) Ламерс М.М., Хаагманс Б.Л. Патогенез SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* **20**, 270–284 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0> 2
- 34) Ли, В. и др. Ангиотензинпревращающий фермент 2 является функциональным рецептором коронавируса SARS. *Природа* **426**, 450–454 (2003). 11

- 35) Лауэр, С.А. и соавт. Инкубационный период коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) по публично зарегистрированным подтвержденным случаям: оценка и применение. *Анна. Стажер Мед.* **172** , 577–582 (2020).36
- 36) Ли, К. и др. Динамика ранней передачи новой коронавирусной пневмонии в Ухане, Китай. *Н. англ. Дж. Мед.* **382** , 1199–1207 (2020). 37
- 37) Лян Х , Ли Х , Ю Х и др. Факты и вымысел о взаимосвязи между ранее существовавшим туберкулезом и риском рака легких: систематический обзор . *Инт Джей Рак.* 2009 ; 125 : 2936–2944 .42
- 38) Микитин, А.З. и др. Проникновение SARS-CoV-2 в органоиды дыхательных путей человека опосредуется сериновой протеазой и облегчается многоосновным сайтом расщепления. *eLife* **10** , e64508 (2021 г.).13
- 39) Махаджан, С. и др. Уровень госпитализации в связи с инфекцией SARS-CoV-2 и уровень смертности от инфекций среди населения, не проживающего в конгрегациях, в Коннектикуте. *Являюсь. Дж. Мед.* **134** , 812–816 e812 (2021). 32
- 40) Матье Э. , Эскрибано-Васкес У. , Декамп Д. и др. Парадигмы функционирования легочной микробиоты в норме и при патологии, в частности, при астме . *Фронт Физиол.* 2018 ;9: 1168 . 16
- 41) Molyneaux PL , Cox MJ , Willis-Owen SAG и др. Роль бактерий в патогенезе и прогрессировании идиопатического легочного фиброза . *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ;190: 906 – 913 . 35
- 42) Muhlebach MS , Zorn BT , Esther CR , et al. Первоначальное приобретение и преемственность микробиома легких при муковисцидозе связаны с прогрессированием заболевания у младенцев и детей дошкольного возраста . *PLoS Патог.* 2018 ;14: e1006798 .36
- 43) Мэн В.Х. , де Стенхейсен Питерс В.А.А. , Богарт Д. Микробиота дыхательных путей: залог здоровья органов дыхания . *Nat Rev Microbiol.* 2017 ; 15 : 259–270 . 91

- 44) Mostafa NH , Fissel JA , Fanelli B , et al. Метагеномное секвенирование следующего поколения образцов из носоглотки, собранных у пациентов с подтвержденным диагнозом и подозрением на COVID-19 . Мбио. 2020 ;11: 1 - 13 . 92
- 45) Маес М. , Хиггинсон Э. , Перейра-Диас Дж . и соавт. Вентилятор-ассоциированная пневмония у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 . Критический уход. 2021 ;25: 1 – 11 . 97
- 46) . (Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бутова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(2)
- 47) Николаева С.В. Клинико-лабораторная характеристика коронавирусной инфекции у детей / С.В. Николаева, З.А. Зверева, Е.В. Каннер, С.Б. Яцышина, Д.В. Усенко, А.В. Горелов // *Инфекционные болезни*. – 2018; 16 (1): 35–39.*
- 48) . Николаева С.В. Применение пробиотиков в медицинской практике / С.В. Николаева, Ю.В. Золотарев, А.В. Горелов // *РМЖ. Медицинское обозрение*, 2018 №8 (II), 84-87.*
- 49) Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики" 2022 г., № 3 Scientific journal "Current problems of health care and medical statistics" 2022 г., № 3 ISSN 2312-2935
- 50) Огандо, Н.С. и соавт. Репликация SARS-коронавируса-2 в клетках Vero E6: кинетика репликации, быстрая адаптация и цитопатология. *Дж. Генерал Вирол.* **101** , 925–940 (2020). 22
- 51) Огунринола Г.А. , Ойевале Д.О. , Ошамика О.О. и др. Микробиом человека и его влияние на здоровье . *Int J Microbiol* 2020. 2020 ;2020: 7 . 50
- 52) Пейрис, Дж. С. и соавт. Коронавирус как возможная причина тяжелого острого респираторного синдрома. *Ланцет* **361** , 1319–1325 (2003).4

- 53) Петерсен, Э. и др. Сравнение SARS-CoV-2 с SARS-CoV и пандемиями гриппа. *Ланцет Инфекция. Дис.* **20** , e238–e244 (2020). 33
- 54) . Подобед И.В., Прощаев К.И., Ахмедов Т.А., Рукавишников А.С., Коваленко О.Ю. Гериатрические аспекты течения хронической сердечной недостаточности. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; 1: 303-325
- 55) Раньери В.М. и соавт. Острый респираторный дистресс-синдром Берлинское определение. *Варенье. Мед. доц.* **307** , 2526–2533 (2012).43
- 56) Розелл А. , Монсо Э. , Солер Н. и др. Микробиологические детерминанты обострения хронической обструктивной болезни легких . *Arch Intern Med.* 2005 ; 165 : 891–897 . 12
- 57) Рачина С.А., Бобылев А.А. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения. *Практическая пульмонология.* 2016; 2:20-7.
- 58) Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых. *Практическая пульмонология.* 2016; 4:40-7.
- 59) Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С., Черенова Л.П., Аршба Т.Е., Лисина О.А., Казакова Е.А. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии. *Современные проблемы науки и образования.* 2020; 3. DOI: 10.17513/spno.29905
- 60) Сид Э , Балда М.С. , Маттер К . Динамика и функции плотных контактов . *Тенденции клеточной биологии.* 2010 ; 20: 142 – 149 45
- 61) Сзе М.А. , Димитриу П.А. , Хаяши С. и соавт. Микробиом легочной ткани при хронической обструктивной болезни легких . *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 ; 185 : 1073–1080 . 18

- 62) Сзе М.А. , Димитриу П.А. , Судзуки М. и соавт. Реакция хозяина на микробиом легких при хронической обструктивной болезни легких . *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 ; 192 : 438–445 . 40
- 63) Сампайо, Н.Г. и др. Сенсор РНК MDA5 обнаруживает инфекцию SARS-CoV-2. *науч.* **11** , 13638 (2021).24
- 64) Сариол, А. и Перлман, С. SARS-CoV-2 берет свое. *Нац. Иммунол.* **22** , 801–802 (2021).26
- 65) Салахудинов, А.А. и соавт. Идентификация предшественников и инфекция SARS-CoV-2 в органоидах дистальных отделов легких человека. *Природа* **588** , 670–675 (2020).30
- 66) Сигал Дж.П. , Мак Дж.В.И. , Маллиш Б.Х. и др. Микробиом кишечника: недооцененный фактор пандемии COVID-19? *Терапия Adv Гастроэнтерол.* 2020 ;13: 1756284820974914 52
- 67) Сантос А.Ф. , Повоа П. , Пайшао П. и др. Изменения гликолитического пути при инфекции SARS-COV 2 и их важность для понимания тяжести течения COVID-19 . *Фронт хим.* 2021 ;9: 685196 . doi: 10.3389/fchem.2021.685196 . 82
- 68) Стояков А.М., Ильницкий А.Н., Бессарабов В.И. [и др.]. Сигнальные молекулы и ульцерогенез в пожилом возрасте. *Фундаментальные исследования.* 2012; 10(1):122-125.
- 69) Халсвит, Р. Дж., де Хаан, К. А. и Бош, Б. Дж. Коронавирусный спайковый белок и изменения тропизма. *Доп. Вирус Рез.* **96** , 29–57 (2016).9
- 70) Хоффманн, М. и др. Проникновение клеток SARS-CoV-2 зависит от ACE2 и TMPRSS2 и блокируется клинически доказанным ингибитором протеазы. *Cell* **181** , 271–280 e278 (2020).10

- 71) Хоффманн, М. и др. Мезилат камостата ингибирует активацию SARS-CoV-2 протеазами, связанными с TMPRSS2, а его метаболит GBPA проявляет противовирусную активность. *EBioMedicine* **65**, 103255 (2021).16
- 72) Хоу, Ю.Дж. и соавт. Обратная генетика SARS-CoV-2 выявляет переменный градиент инфекции в дыхательных путях. *Cell* **182**, 429–446.e414 (2020). 19
- 73) Хан, М. и др. Визуализация у умерших пациентов с COVID-19, как SARS-CoV-2 атакует слизистые оболочки дыхательных путей и обоняния, но щадит обонятельную луковицу. *Cell* **184**, 5932–5949.e15 (2021). 20
- 74) Ханмохаммади С. и Резаи Н. Роль толл-подобных рецепторов в патогенезе COVID-19. *Дж. Мед. Виrol.* **93**, 2735–2739 (2021).25
- 75) Хуанг, К. и др. Клинические особенности пациентов, инфицированных новым коронавирусом 2019 года в Ухане, Китай. *Ланцет* **395**, 497–506 (2020).41
- 76) Хаффнэгл Г.Б., Диксон Р.П., Лукач Н.В. _ Микробиом дыхательных путей и воспаление легких: улица с двусторонним движением. *Иммунол слизистых оболочек.* 2017 ; 10: 299 – 306 .15
- 77) Хуан Ю.Дж., Нария С., Харрис Дж.М. и др. Микробиом дыхательных путей у пациентов с тяжелой астмой: связь с особенностями и тяжестью заболевания. *J Аллергия Клин Иммунол.* 2015 ; 136: 874 – 884 . 39
- 78) Хайминен Н., Утро Ф., Сиболт Э. и др. Функциональное профилирование микробиомов дыхательных путей COVID-19. *Научн. отп.* 2021 ; 11 : 1–8 . 80
- 79) Хан И, Цзя Зи, Ши Дж и др. Ландшафт активной микробиоты легких пациентов с COVID-19. *medRxiv.* 2020 ; 2008.2020.20144014 . дои : 10.1101/2020.08.20.20144014 . 94
- 80) Чжу, Н. и др. Новый коронавирус от больных пневмонией в Китае, 2019. *Н. англ. Дж. Мед.* **382**, 727–733 (2020).6

- 81) Чжоу, Ф. и др. Клиническое течение и факторы риска смертности взрослых стационарных пациентов с COVID-19 в Ухане, Китай: ретроспективное когортное исследование. *Ланцет* **395** , 1054–1062 (2020).40
- 82) Чен, Н. и др. Эпидемиологические и клинические характеристики 99 случаев новой коронавирусной пневмонии 2019 года в Ухане, Китай: описательное исследование. *Ланцет* **395** , 507–513 (2020).44
- 83) Чжан Р. , Чен Л. , Цао Л. и др. Влияние курения на микробиом нижних дыхательных путей у мышей . *Дыхание Рез.* 2018 ;19: 1 – 15 .43
- 84) Чжун Х. , Ван И. , Ши З. и др. Характеристика респираторного микробного дисбактериоза у госпитализированных больных COVID-19 . *Сотовый Дискон.* 2021 ;7: 1 – 14 .86
- 85) Чжан Х. , Ай Дж.В. , Ян В. и др. Метатранскриптомная характеристика коронавирусной болезни 2019 года выявила классификатор транскрипции хозяина, связанный с передачей иммунных сигналов . *Клин Инфекция Дис.* 2021 ;73: 376 – 3859 93
- 86) Чжан Л. , Фань Ю. , Су Х. и др. Метилловый эфир хлорогеновой кислоты оказывает сильное противовоспалительное действие за счет ингибирования пути ЦОГ-2/NLRP3/NF-κB . *Функция питания* 2018 ;9: 6155 – 6164 . 100
- 87) Чучалин А.г., Синопальников А-И., Страчунский Л.С., и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микроб. антимикроб. химиотер.* 2006; 8 (1): 54-86
- 88) Цициклис А. , Жа Б. , Бирн А. и др. Нарушение иммунной сигнализации и изменения в микробиоме легких предшествуют вторичной бактериальной пневмонии при COVID-19 . *Рес кв* 2021 . doi: 10.21203/rs.3.rs-380803/v1 .96

- 89) Шринатх Б.С. , Шастри Р.П. , Кумар С.Б. _ Роль перекрестных помех микробиома кишечника и легких при COVID-19 . *Res Biomed Eng.* 2020 ;38: 181 – 191 . 53
- 90) Юк, Дж. и соавт. Трехмерные модели культуры альвеолярных стволовых клеток человека показывают инфекционный ответ на SARS-CoV-2. *Cell Stem Cell* **27** , 905–919.e10 (2020).29
- 91) Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al.. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46: 854–887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5
- 92) Allali G, Marti C, Groscurin O, et al.. Dyspnea: the vanished warning symptom of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol* 2020; 92: 2272–2273. doi: 10.1002/jmv.26172
- 93) Acute Respiratory Distress Syndrome Network , Brower RG, Matthay MA, et al.. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801
- 94) Beumer, J. и соавт. Генетически сконструированный биобанк органов CRISPR/Cas9 выявляет важные факторы хозяина для коронавируса. *Нац. коммун.* **12** , 5498 (2021).12
- 95) Вуун МК , Chang J , Kim HJ и др. Различия микробиома легких у больных с клинически стабильными и обостренными бронхоэктазами . *ПЛОС Один.* 2017 ;12: e0183553 .37
- 96) . Barrett K, Khan YA, Mac S, et al.. Estimation of COVID-19-induced depletion of hospital resources in Ontario, Canada. *CMAJ* 2020; 192: E640–E646. doi: 10.1503/cmaj.200715

- 97) Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest* 2009; 135: 391–400. doi: 10.1378/chest.08-1541
- 98) Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al.. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 765–774. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30268-X
- 99) C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 395 (2020), 497-506
- 100) COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators . Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021; 47: 60–73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x
- 101) . Carteaux G, Millan-Guilarte T, De Prost N, et al.. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. *Crit Care Med* 2016; 44: 282–290. doi: 10.1097/CCM.0000000000001379
- 102) Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, Hui Xiang, Zhenshun Cheng, Yong Xiong, Yan Zhao, Yirong Li, Xinghuan Wang, Zhiyong Peng, Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China, *JAMA* (2020), <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- 103) Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, et al.. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA* 2020; 323: 2336–2338. doi: 10.1001/jama.2020.8255

- 104) Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al.. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 2020; 8: 816–821.
- 105) Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, et al.. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care* 2020; 24: 597. doi: 10.1186/s13054-020-03314-6
- 106) Giuseppe Lippi, Mario Plebani, Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection, *Clin. Chem. Lab. Med.* (2020), <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
- 107) . Iftimie S, Lopez-Azcona AF, Vallverdu I, et al.. First and second waves of coronavirus disease-19: a comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS ONE* 2021; 16: e0248029. doi: 10.1371/journal.pone.0248029 [
- 108) Huang C, Wang Y, Li X, et al.. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 109) J.J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao, Y.D. Yuan, Y.B. Yang, Y.Q. Yan, et al., Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China, *Allergy* (2020), <https://doi.org/10.1111/all.14238> (Epub ahead of print).
- 110) J.P. Higgins, S.G. Thompson, J.J. Deeks, D.G. Altman, Measuring inconsistency in meta-analyses, *BMJ* 327 (2003) 557–560.
- 111) J.J. Kotula 3rd, W.S. Moore 2nd, A. Chopra, J.J. Cies, Association of procalcitonin value and bacterial coinfections in pediatric patients with viral lower respiratory tract infections admitted to the pediatric intensive care unit, *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 23 (2018) 466–472.
- 112) Johns Hopkins University of Medicine . Coronavirus Resource Centre. <https://coronavirus.jhu.edu>

- 113) . Jalali SF, Ghassemzadeh M, Mouodi S, et al.. Epidemiologic comparison of the first and second waves of coronavirus disease in Babol, North of Iran. *Caspian J Intern Med* 2020; 11: Suppl. 1, 544–550
- 114) Kothe H, Bauer T, Marre R, et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J*. 2008;32(1):139–146
- 115) Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi
- 116) . Li J, Huang DQ, Zou B, et al.. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* 2021; 93: 1449–1458. doi: 10.1002/jmv.26424
- 117) Lotz C, Muellenbach RM, Meybohm P, et al.. Effects of inhaled nitric oxide in COVID-19-induced ARDS – is it worthwhile? *Acta Anaesthesiol Scand* 2021; 65: 629–632. doi: 10.1111/aas.13757
- 118) 3. Losser MR, Lapoix C, Delannoy M, et al.. Almitrine as a non-ventilatory strategy to improve intrapulmonary shunt in COVID-19 patients. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020; 39: 467–469. doi: 10.1016/j.accpm.2020.05.013
- 119) Mostafa HH , Fissel JA , Fanelli B , et al. Метагеномное секвенирование следующего поколения образцов из носоглотки, собранных у пациентов с подтвержденным диагнозом и подозрением на COVID-19 . Мбио. 2020 ;11: 1 - 13 . 92
- 120) C. Mattiuzzi, G. Lippi, Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak? *Ann. Transl. Med.* 8 (2020) 48.
- 121) G. Cervellin, P. Schuetz, G. Lippi, Toward a holistic approach for diagnosing sepsis in the emergency department, *Adv. Clin. Chem.* 92 (2019) 201–216.
- 122) Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, et al.. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: a pro-

- spective cohort study. *Pharmacol Res* 2020; 158: 104931. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104931
- 123) Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al.. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394
- 124) Molyneaux PL , Cox MJ , Willis-Owen SAG и др. Роль бактерий в патогенезе и прогрессировании идиопатического легочного фиброза . *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 ;190: 906 – 913 . 35
- 125) Muhlebach MS , Zorn BT , Esther CR , et al. Первоначальное приобретение и преобладание микробиома легких при муковисцидозе связаны с прогрессированием заболевания у младенцев и детей дошкольного возраста . *PLoS Патог*. 2018 ;14: e1006798 .36
- 126) Martinelli AW, Ingle T, Newman J, et al.. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002697. doi: 10.1183/13993003.02697-2020
- 127) National Institutes of Health . *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. Bethesda, MD, National Institutes of Health (US); 2021.
- 128) Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al.. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1281–1286. doi: 10.1056/NEJMoa012835
- 129) P. Schuetz, W. Albrich, B. Mueller, Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future, *BMC Med*. 9 (2011) 10
- 130) Panzer AR , Lynch SV , Langelier C и др. Микробиота легких связана со статусом курения и развитием острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с травмами в критическом состоянии . *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 ; 197 : 621–631 . 44

- 131) Rommele C, Neidel T, Heins J, et al.. [Bed capacity management in times of the COVID-19 pandemic: a simulation-based prognosis of normal and intensive care beds using the descriptive data of the University Hospital Augsburg]. *Anaesthetist* 2020; 69: 717–725. doi: 10.1007/s00101-020-00830-6]
- 132) Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al.. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–2533.
- 133) Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc* 2021; 68: 330–333. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.11.003
- 134) Smit MR, Beenen LFM, Valk CMA, et al.. Assessment of lung reaeration at 2 levels of positive end-expiratory pressure in patients with early and late COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Imaging* 2021; in press. doi: 10.1097/RTI.0000000000000600
- 135) Singh P, Jain P, Deewan H. Awake prone positioning in COVID-19 patients. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24: 914–918. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23546
- 136) Santus P, Radovanovic D, Saderi L, et al.. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ Open* 2020; 10: e043651. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043651
- 137) Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al.. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671–1684. doi: 10.1056/NEJMoa051693
- 138) Thibeault C, Muhlemann B, Helbig ET, et al.. Clinical and virological characteristics of hospitalised COVID-19 patients in a German tertiary care centre during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic: a prospective observational study. *Infection* 2021; 49: 703–714. doi: 10.1007/s15010-021-01594-w
- 139) Taboada M, Gonzalez M, Alvarez A, et al.. First, second and third wave of COVID-19. What have we changed in the ICU management of these patients? *J Infect* 2021; 82: e14–e15. doi: 10.1016/j.jinf.2021.03.027

- 140) World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 49. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Last accessed, March 9, 2020.
- 141) Wypych TP , Wickramasinghe LC , Marsland BJ . Влияние микробиома на здоровье органов дыхания . Нат Иммунол. 2019 ;20: 1279 – 1290 . 38
- 142) Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, David S.C. Hui, Bin Du, Lan-juan Li, Guang Zeng, Kwok-Yung Yuen, Ru-chong Chen, Chun-li Tang, Tao Wang, Ping-yan Chen, Jie Xiang, Shi-yue Li, Jin-lin Wang, Zi-jing Liang, Yi-xiang Peng, Li Wei, Yong Liu, Ya-hua Hu, Peng Peng, Jian-ming Wang, Ji-yang Liu, Zhong Chen, Gang Li, Zhi-jian Zheng, Shao-qin Qiu, Jie Luo, Chang-jiang Ye, Shao-yong Zhu, Nan-shan Zhong, Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China, N. Engl. J. Med. (2020), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- 143) Wiersinga, WJ, Rhodes, A., Cheng, AC, Peacock, SJ & Prescott, HC Патология физиология, передача, диагностика и лечение коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): обзор. *JAMA* 324 , 782–793 (2020).34
- 144) WHO . WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <http://covid19.who.int> Date last accessed: June 17, 2021.
- 145) What have we changed in the ICU management of these patients? *J Infect* 2021; 82: e14–e15. doi: 10.1016/j.jinf.2021.03.027
- 146) Yagi K , Huffnagle GB , Lukacs NW , et al. Микробиом легких в норме и при болезни . *Int J Mol Sci.* 2021 ;22: 10872 . 17
- 147) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al.. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

