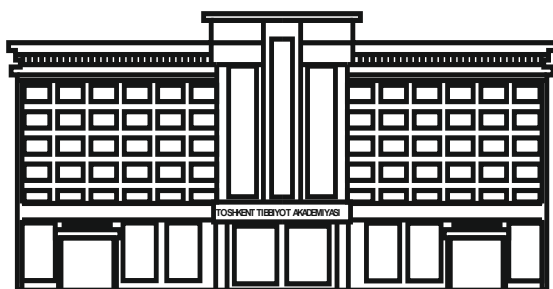


2011 йилдан чиқа бошлаган

# TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI AXBOROTNOMASI



## ВЕСТНИК ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENT	
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
Акилов Х.А., Рустамов А.Э., Хаялиев Р.Я., Эшмуродова Д.Б. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ РЕЦИДИВАХ ВЫПАДЕНИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ	Akilov H.A., Rustamov A.E., Hayaliev R.Ya., Eshmurodova D.B. SURGICAL TACTICS FOR RECURRENT RECTAL PROLAPSE	9
Ахмедов Ш.М. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ	Akhmedov Sh.M. PROSPECTS FOR THE USE OF INHALED ANTIBACTERIAL DRUGS IN RESPIRATORY INFECTIONS	12
Болтаев М.И., Тилляшайхов М.Н., Мирхамидов Д.Х. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	Boltayev M.I., Tillyashaykhov M.N., Mirkhamidov D.Kh. MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS IN BLADDER CANCER	17
Ганиева С.К. ПРОБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ДИАРЕЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ	Ganieva S.K. PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF DIARRHEAL DISEASES IN CHILDREN	20
Гиясов Ш.И., Нуриддинов Х.З., Абдужабборова У.М., Туйгунов Л.Х., Синдоров Ж.З., Рахимжонов М.А., Бахромов У.Ф., Мухтаров Ш.Т., Акилов Ф.А., Di Tie, Yili Liu, Chunming Liu, Dongwei Xue Jia Liu, Fengming Dong, Minqiang Gao, Guangzong Gao. МОЧЕТОЧНИКОВЫЕ СТЕНТЫ БУДУЩЕГО: КАКИМИ СВОЙСТВАМИ ОНИ ДОЛЖНЫ ОБЛАДАТЬ?	Giyasov Sh.I., Nuriddinov Kh.Z., Abdujabborova U.M., Tuigunov L.Kh., Sindorov Zh.Z., Rakhimjonov M.A., Bakhromov U.F., Mukhtarov Sh.T., Akilov F.A., Di Tie, Yili Liu, Chunming Liu, Dongwei Xue, Jia Liu, Fengming Dong, <sup>3</sup> Minqiang Gao, Guangzong Gao. URETERAL STENTS OF THE FUTURE: WHAT PROPERTIES SHOULD THEY HAVE?	25
Djurayeva N.K. COVID-19 INFESIYASI BILAN KURASHISHDA REABILITATION TADBIRLAR OLIV BORISHNI TAKOMILLASHTIRISH	Djurayeva N.K. IMPROVING REHABILITATION ACTIVITIES IN THE FIGHT AGAINST COVID-19 INFECTION	29
Мирзаева А.Х., Сайдалиходжаева С.З., Фахриддинов Р.Ф. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА МАСКИРОВАННОЙ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19 И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ	Mirzayeva A.X., Saydalikhodjayeva S.Z., Fakhriddinov R.F. FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF MASKED DEPRESSION IN COVID-19 PATIENTS AND THE POSSIBILITY OF CORRECTION OF DISORDERS	33
Мусаев Х.А., Ахмедова Д.Б. ГИПОТЕРМИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ	Musaev Kh.A., Akhmedova D.B. HYPOTHERMIA IS AN ACTUAL PROBLEM OF MODERN MEDICINE	36
Рахимова Д.Ж., Исломов К.А., Мусурманов Ф.И. ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОЦЕННОГО ПИТАНИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА	Rakhimova D.Zh., Islomov K.A., Musurmanov F.I. THE IMPORTANCE OF GOOD NUTRITION FOR THE HEALTH AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOL-AGE CHILDREN	39
Рузикулов М.М., Кариев Г.М., Ташматов Ш.Н. ДОЛИХОЭКТАТИЧЕСКИЕ И ФУЗИФОРМНЫЕ АНЕВРИЗМЫ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ	Ruzikulov M.M., Kariev G.M., Tashmatov Sh.N. ANEURYSMS OF DOLICHOECTATIC AND FUSIFORM CEREBRAL VESSELS: PATHOGENESIS, CLINIC, METHODS OF TREATMENT	42
Таджиева Н.У., Самибаева У.Х., Имамова И.А., Каримова М.Т., Магзумов Х.Б., Шодмонов И.С. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЫ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, ОСЛОЖНЕННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ	Tajieva N.U., Samibaeva U.Kh., Imamova I.A., Karimova M.T., Magzumov H.B., Shodmonov I.S. BACTERIAL PATHOGENS IN PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 COMPLICATED BY BACTERIAL PNEUMONIA	47
Турғунов С.Т., Камиллов Ж.А. ҚОРАҚАЛПОҒИСТОНДА МАҚТАБГАЧА ЁШДАГИ БОЛАЛАРНИНГ ЖИСМОНИЙ РИВОЖЛАНИШИДАГИ БУЗИЛИШЛАРНИ ЭРТА АНИҚЛАШ УЧУН ЯНГИ ҲУДУДИЙ СТАНДАРТЛАР АСОСИДА МОБИЛ ИЛОВАНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ	Turgunov S.T., PhD Kamilov J.A. DEVELOPMENT OF A MOBILE APPLICATION BASED ON REGIONAL STANDARDS FOR EARLY DETECTION OF DEFECTS IN THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF PRESCHOOL CHILDREN IN THE REPUBLIC OF KARAKALPAKSTAN	52
Usmanxodjayeva A.A., Adilov S. Q., Isomiddinov Z.J. COVID-19 O'TKAZGANDAN SO'NG RIVOJLANGAN SON SUYAGI BOSHCHASI OSTEONEKROZI ERTA BOSQICHLARINING JISMONIY REABILITATSIYASI	Usmanxodjayeva A.A., Adilov S. Q., Isomiddinov Z.J. PHYSICAL REHABILITATION OF PATIENTS AT THE EARLY STAGE OF OSTEONECROSIS OF THE FEMORAL HEAD AFTER SUFFERING COVID-19	55

## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЫ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, ОСЛОЖНЕННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Таджиева Н.У., Самибаева У.Х., Имамова И.А., Каримова М.Т., Магзумов Х.Б., Шодмонов И.С.

## BAKTARIAL PNEVMONIYA BILAN ASORATLANGAN YANGI KORONAVIRUS INFEKSIYASI COVID-19 BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA BAKTERIAL PATOGENLAR

Tojjeva N.U., Samiboeva U.X., Imamova I.A., Karimova M.T., Magzumov X.B., Shodmonov I.S.

## BACTERIAL PATHOGENS IN PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 COMPLICATED BY BACTERIAL PNEUMONIA

Tajjeva N.U., Samibaeva U.Kh., Imamova I.A., Karimova M.T., Magzumov H.B., Shodmonov I.S.

Ташкентская медицинская академия

*COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda nafas yo'llarining mikrobiotsenozini o'rganishga bag'ishlangan adabiyotlar tahlil qilindi. Shubhasiz, COVID-19 patologiyasida o'pka mikrobiotsenozining o'rni SARS-CoV-2 virusiga sezuvchanlikka va umuman kasallikning og'irligiga kuchli ta'sir ko'rsatishi mumkin, bundan tashqari, o'pka mikrobiotsenozining holati etakchi rol o'ynaydi. Virusli hujumga qarshi immunitetni shakllantirish va COVID-19 infektsiyasi natijalariga va o'tkir respirator distress sindromining rivojlanishiga ta'sir qilishi mumkin.*

**Kalit so'zlar:** SARS-CoV-2, nafas yo'llarining mikrobiotsenozini, pnevmoniya.

*The literature devoted to the study of microbiocenosis of the respiratory tract in patients with COVID-19 associated pneumonia was analyzed. Obviously, the role of lung microbiocenosis in the pathology of COVID-19 can have a strong impact on susceptibility to the SARS-CoV-2 virus and the severity of the disease in general, moreover, the state of lung microbiocenosis plays a leading role in the formation of an immune response against a viral attack and can affect on the outcome of COVID-19 infection and the development of acute respiratory distress syndrome.*

**Key words:** SARS-CoV-2, respiratory tract microbiocenosis, pneumonia.

Основным осложнением у пациентов с COVID-19, определяющим тяжесть заболевания и летальные исходы, во всех странах мира остается пневмония, этиология которой рассматривается как вирусно-бактериальная ассоциируемая инфекция, при которой сохраняется высокая вероятность развития диффузно-альвеолярного поражения, клинически проявляющегося острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Бактериальные осложнения, которые непосредственно влияют на здоровье пациента вместе с коронавирусом, приводят к усугублению тяжести течения основной болезни, ввиду того, что иммунная реакция организма на вирус отличается от той реакции, которую он демонстрирует на присутствующие бактерии [25]. Исследование предполагает, что из-за лечения коронавируса нарушается микробиоценоз в легких у пациента с тяжелым течением COVID-19, а это также негативно влияет на прогноз. На современном этапе вторичные бактериальные инфекции ученые называют смертельно опасными, а, следовательно, врачам следует обращать на них пристальное внимание [1-5].

После заражения COVID-19 часто наблюдается развитие пневмонии. У большинства пациентов процесс, как правило, затрагивает легкие с двух сторон, что может стать причиной фатального исхода от COVID-19 [21]. При этом микробиоценоз легких может играть важную роль от начала до прогрессирования COVID-19. Микробиоценоз является сообществом микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы и простейшие, которые живут в организме хозяина. Будучи средой с благоприятной тем-

пературой, влажностью, а также большим объемом, которая регулярно контактирует с внешней средой, легкие действительно являются местом, богатым микробиоценозом [37]. Двухнаправленное движение воздуха в легких предрасполагает наличие более динамичного и непостоянного микробиоценоза легких, нежели микробиоценоз желудочно-кишечного тракта [22].

Изучение физиологической роли микробиоценоза верхних дыхательных путей (ВДП) представляет особый интерес. Верхние и нижние дыхательные пути считаются единой морфологической и функциональной единицей, а связь, существующая между ними, наблюдается в течение многих лет как в отношении здоровья, так и в отношении заболеваний [3,15]. Наличие патологии легких приводит к резким изменениям местной среды, где создается благоприятная среда для роста определенных микробов. Согласно последним данным, имеется непосредственная связь между микробиоценозом легких и восприимчивостью человека к пневмонии. При этом инфицирование альвеолоцитов приводит к инфильтрации воспалительных клеток и жидкостей в альвеолы [35].

*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* являются наиболее частыми бактериальными возбудителями пневмонии, в то время как респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) – наиболее частый вирусный агент пневмонии [18,34]. Результаты исследования показывают, что состав и разнообразие микрофлоры верхних дыхательных путей и легких изменяются в ответ на респираторные вирусные инфекции у людей [19]. Вирусные

инфекции, которые довольно часто встречаются в детстве, повышают восприимчивость к вторичным бактериальным инфекциям легких. В патологический процесс могут вовлекаться бактерии, роль факторов патогенности которых при заболеваниях дыхательной системы остается не изученной. Всё это указывает на необходимость пересмотра существующих методов лабораторной диагностики и подходов к выбору антибиотиков [11].

Альвеолярная поверхность является самой большой площадью поверхности легких, которая контактирует с внешней средой, поэтому она постоянно подвергается вторжению микроорганизмов. Клетки эпителия легких находятся в тесном контакте с клетками иммунной системы, а также секретируют широкий спектр цитокинов и хемокинов, которые экспрессируют «рецепторы распознавания» клеточной поверхности, позволяющие им распознавать связанные с патогенами молекулярные структуры вирусов, бактерий, грибов, простейших и многоклеточных паразитов [27]. Кроме вышеперечисленных иммунных механизмов, легкие содержат иммунные клетки, такие как дендритные клетки, лимфоциты (Т-клетки, НК-клетки, В-клетки), макрофаги (альвеолярные и интерстициальные), врожденные лимфоидные клетки и нейтрофилы, которые поддерживают врожденные и адаптивный иммунный механизм. Все эти иммунные клетки участвуют в удалении антигенов и патогенов из дыхательных путей (ДП) посредством фагоцитоза [7,27].

В патогенезе коронавирусной инфекции происходит колонизация и разрушение коронавирусами эпителиоцитов верхних дыхательных путей. При недостаточном иммунитете процесс переходит на альвеолы и сопровождается разрушением сурфактанта, избыточной экссудацией и резким снижением газообмена. На фоне развития стойкого типоспецифического иммунитета у переболевших лиц происходит замещение пораженных участков стенки альвеол соединительной тканью [26].

В дыхательных путях SARS-CoV-2 связывается со специфическими рецепторами хозяина, называемыми ангиотензин превращающим ферментом-2 (ACE2). Этот вирус имеет в оболочке S-белок, который облегчает проникновение вируса в клетки-хозяева, сначала связываясь с ACE2. Затем вирус попадает в клетку-хозяина посредством эндоцитоза [17,38]. Внутри клеток вирусный геном реплицируется, производя необходимые белки, которые собираются, чтобы сформировать новые вирионы. Недавно выпущенные вирионы могут проникать в другие клетки легких [13,31]. Стресс, связанный с продуцированием вирусов, приведет к гибели клеток, что, в свою очередь, вызовет иммунный ответ, провоцирующий воспаление, которое выражается в лимфопении, повышенном уровне С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов [12,13].

Известно, что в течение первых 10 дней заболевания при активной репликации вируса его прямое повреждающее действие играет ведущую роль. При недостаточности иммунитета репликация вируса

может вызвать массивный апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток, трансудацию жидкости через сосуды с последующим избыточным выбросом провоспалительных цитокинов и хемокинов [36]. При отсутствии иммунного ответа организм не может остановить размножение SARS-CoV-2, что приводит к серьезному повреждению легких. Эта степень повреждения может вызвать значительный иммунный ответ со стороны иммунных клеток, который характеризуется большим количеством цитокинов (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , - $1\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-33 и TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ) и хемокины (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 и CXCL10) в организме [24]. Это состояние гипервоспаления, проявляющееся как «цитокиновый шторм», называется ОРДС COVID-19, что является потенциально опасным для жизни больного. Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 повреждает слизистую оболочку легких, изменяя состав нормальной микробиоты, и может способствовать росту определенных бактерий, вызывающих вторичную пневмонию [20]. Следовательно, при SARS-CoV-2 происходят механизмы уклонения от иммунитета. Одним из способов является образование везикул с двойной мембраной, в которых отсутствуют рецепторы распознавания образов, где вирус реплицируется, что приводит к неспособности распознавания иммунными клетками и, следовательно, к предотвращению обнаружения хозяином [24].

Другая особенность вируса SARS-CoV-2, заключается в том, что его поверхностные белки способны блокировать действие интерферона, в результате которого клетки человека не могут предотвратить репликацию вируса [33]. Следовательно, возможно, что нарушенный микробиоценоз легких может влиять на возникновение и прогрессирование заболевания COVID-19. Микробиоценоз играет основную роль в формировании легочного иммунитета, а здоровое легкое содержит огромное количество микробиоты. Микробы повышают врожденный и адаптивный иммунитет. В легких высвобождают локально-специфический иммунитет и системный в крови. При высвобождении факторов, способствующих дыхательной функции, они предотвращают вторжение патогенов в легкие [29].

Анализ литературы показал, что, несмотря на пристальный интерес к COVID-19 инфекции на протяжении нескольких лет, остаётся ещё много пробелов в понимании роли микробиоценоза респираторного тракта у пациентов с COVID-19 инфекцией в этиологии и патогенезе усугублении основного заболевания. Так, в настоящее время результаты имеющихся исследований показывают, что микробные сообщества в кишечнике и легких изменяются у пациентов с COVID-19, и эти изменения могут оказывать критическое влияние на иммунитет и тяжесть заболевания COVID-19 [19]. Более того, исследование показало, что тяжесть заболевания COVID-19 напрямую связано с преобладанием условно-патогенных микроорганизмов (*Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi*) и, наоборот, преобладание полезных комменсалов (*Alistipes onderdonkii* и



*Bacteroides ovatus*), а также у пациентов с COVID-19 инфекцией имело место повышенная доля условно-патогенных грибов (*Candida albicans*, *Candida auris* и *Aspergillus flavus*) [39].

На сегодняшний день имеются единичные исследования микробиоценоза легких у пациентов с COVID-19 [30], в которых изучалась жидкость бронхоальвеолярного лаважа от пациентов с COVID-19 инфекцией. У пациентов как с COVID-19, так и с внебольничной пневмонией установлено большое количество как патогенных, так и полезных бактерий, что указывало на наличие в обоих случаях микробного дисбактериоза. При изучении секционных материалов пациентов с COVID-19 была обнаружена смесь бактериальной (*Acinetobacter*, *Chryseobacterium*, *Burkholderia*, *Brevundimonas*, *Sphingobium* и *Enterobacteriaceae*) и грибковой инфекции (*Cutaneotrichosporon*, а затем *Issatchenkia*, *Wallemia*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Dipodascus*, *Mortierella*, *Aspergillus*, *Naganishia*, *Diutina* и *Candida*) [30].

Состав микробиоценоза респираторного тракта и легких (мазок из носоглотки, ротоглотки и мокроты) с COVID-19 инфекцией в настоящее время не изучено. Известно, что микробиоценоз легких может влиять на внедрение SARS-CoV-2 в организм человека. Описано, что бактерии в легких способны играть важную роль при COVID-19: во-первых, микрофлора, обитающая на респираторной поверхности (носоглотка, ротоглотка), может действовать как барьер, предотвращая прикрепление вируса к клеткам-хозяевам; во-вторых, микробиоценоз стимулирует местный иммунитет легких, который будет бороться с вирусной инфекцией, а воздействие разнообразной микрофлоры может укрепить иммунитет. Имеются данные о защите находящихся в ДП *Staphylococcus aureus* от поражения легких гриппом [14]. Не исключено, что микробиоценоз легких может изменять склонность к вирусной инфекции SARS-CoV-2 [2]. Таким образом, микробный дисбиоз микробиоценоза легких может способствовать развитию ОРДС при COVID-19 вследствие нарушения регуляции иммунного ответа, что будет вести к нарастанию воспаления в легочной ткани.

Исследование демонстрирует, что при ОРДС, не связанном с заболеванием COVID-19, микробиом легких обогащен кишечными бактериями, что свидетельствует о взаимосвязи между микробиоценозом легких и ОРДС. Показано, что измененный микробиоценоз, то есть увеличение бактериальной нагрузки и уменьшение их альфа-разнообразия связано с воспалением и смертностью у пациентов с ОРДС. Установлена достоверная связь между изменением популяции микробиоты (уменьшение количества бета-протеобактерий и увеличение количества стафилококков, стрептококков и энтеробактерий) с сывороточным цитокином ИЛ-6 [23].

Таким образом, микробиоценоз легких, вероятно, играет решающую роль в развитии тяжелой формы, то есть является предиктором, предсказывающим клинический исход и смерть у этих пациентов. Это исследование еще раз показало, что повышен-

ная бактериальная нагрузка в легких и обогащение легких кишечными бактериями являются предикторами неблагоприятных последствий, что отражается в результатах наших исследований ОРДС [23].

В перспективе нашего предполагаемого исследования будет установлена связь присутствия определенной бактериальной популяции с низким риском заражения SARS-CoV-2 либо с развитием ОРДС, где иммунитет играет ключевую роль в защите от COVID-19. Развитие иммунитета является непрерывным процессом, требующим воздействия целого ряда микробиоты и окружающей среды.

Ученые из Нидерландов, Италии и Кубы обнаружили, что S-белок SARS-CoV-2 связывается не только с белком ACE2, но и с лектинами иммунных клеток хозяина. Кроме того, вирус взаимодействует с полисахаридами бактерий легочного микробиома, способных вызывать инфекции дыхательных путей. Обнаружено взаимодействие между S-белком SARS-CoV-2 и различными лектинами С-типа, когда белок спайка нового коронавируса связывается с белками лектинами L-типа, узнающими остатки сиаловой кислоты. Такие лектины экспрессируются на поверхностях широкого спектра клеток, участвующих в иммунном ответе [16].

Установлено, что на поверхности клеток бактерий, живущих в легких человека, присутствуют капсульные полисахариды пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*), которые могут взаимодействовать с четырьмя из семи самых распространенных типов капсульных полисахаридов, что характерно и для грамотрицательных патогенных бактерий [16].

Сегодня имеются исследования, сконцентрированные в основном в респираторных отделах ДП, касающихся альвеолярного эпителия, определяющих клиническую картину и тяжесть течения заболевания. Важным моментом являются проводящие отделы дыхательных путей, с которыми изначально происходит взаимодействие вируса. Указывается существенная роль эпителиальных клеток не только респираторных, но и проводящих отделов ДП, преимущественно реснитчатых, которые участвуют в патогенезе COVID-19 не только в качестве функциональных рецепторов, но и в плане нарушений наиболее раннего ведущего защитного механизма – мукоцилиарного клиренса, усугубляющих порочный круг патогенеза данной патологии [8].

Известно, что слизистая оболочка проводящих ДП представлена псевдомногоядерным эпителием, с наличием следующих типов клеток: высокодифференцированные реснитчатые (цилиарные), бокаловидные (основные продуценты слизи или мукуса) и наименее дифференцированные базальные (материал для производства предыдущих клеток) [6,9].

Благодаря взаимодействию ресничек и слизи, составляющих основные звенья, так называемой мукоцилиарной системы, происходит мукоцилиарный транспорт слизи под воздействием ресничек и элиминация из ДП эндогенных и ингалируемых экзогенных патогенов, включая вирусы и бактерии [32]. Таким образом, осуществляется мукоцилиар-

ное очищение, или мукоцилиарный клиренс легких. Немаловажную роль в клиренсе легких играют и другие механизмы защиты, связанные с гуморальными и клеточными механизмами местной защиты легких. Последние играют роль преимущественно в респираторных отделах ДП, альвеолах [9,32].

Альвеолы имеют форму пузырьков, открывающихся в просвет респираторных бронхиол и выстланных плоским, состоящим главным образом из пневмоцитов I, участвующих в газообмене, и пневмоцитов II, вырабатывающих сурфактант и выполняющих другие важные функции (регуляция водно-электролитного транспорта, синтез и секреция интерферона и лизоцима.). Третьим типом клеток в альвеолах являются альвеолярные макрофаги, играющие решающую роль в гомеостазе, определении патогенности микроорганизмов и защите от них хозяина, а также в ремоделировании тканей и др. [9].

Известно, что клетки эпителия проводящих ДП являются первичными мишенями респираторных вирусов, что играет ключевую роль в патогенезе вирусной инфекции, являющейся частым триггером обострений таких бронхолегочных заболеваний, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких [11].

При этом эпителий проводящих ДП, с одной стороны, играет важную роль в защите хозяина от инфекции. И в этом случае одним из ведущих защитных механизмов легких является функция мукоцилиарной системы, которая способствует элиминации патогенов из дыхательных путей, а также гуморальные и клеточные механизмы местной защиты легких. В совокупности и взаимодействии они составляют «единую систему» защиты легких от экзогенных и эндогенных патогенных агентов [9].

С другой стороны, взаимодействие вирусных агентов с внутриклеточными сигнальными путями клетки-хозяина могут приводить к гиперреактивности иммунологических механизмов, включая интерфероны, продукты цитокинов и хемокинов, влияющие на последующий индуцированный врожденный и специфический иммунный ответ. Этот эффект, называемый еще гипервоспалительным синдромом или «цитокиновым штормом», который нередко приводит к летальной пневмонии и/или острому респираторному дистресс-синдрому [28].

Изучение структуры выделенной бактериальной флоры у пациентов с COVID-19 установило преобладание грамотрицательных микроорганизмов (58%) над грамположительной флорой, что составило 15%, и грибами, что составило 27%. Среди грамотрицательных бактерий примерно равные доли составили *Acinetobacter baumannii* (35%) и *Klebsiella pneumoniae* (33%). В два раза реже регистрировались штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (19%) и прочие микроорганизмы. Грамположительная флора в 48% случаев была представлена *Streptococcus pneumoniae* и в 15% – *Staphylococcus aureus*. Выделенные в мокроте грибы в подавляющем большинстве (89%) идентифицированы как *Candida albicans*. Частота выделения *Streptococcus*

*pneumoniae* среди всех микроорганизмов в 2020 г. снизилась до 7%, что в 10 раз ниже «доковидного» уровня, при этом резко возросла частота выделения грибов. Отмечен рост антибиотикорезистентности у большинства выделенных штаммов микроорганизмов [2].

В лечении больных с осложненной коронавирусной инфекцией необходимо учитывать преобладание в этиологической структуре поражения нижних дыхательных путей грамотрицательных бактерий, высокий риск присоединения грибковой флоры и активации других условно-патогенных возбудителей. Наблюдаемый рост антибиотикорезистентности отражает результат активного применения антибиотиков, в том числе на догоспитальном этапе лечения, без учета показаний к их назначению. При выборе схемы лечения больного с COVID-19 необходимо избегать назначения антибактериальных препаратов без строгих показаний к их применению у каждого больного [2].

Проведено также исследование бактериальной микрофлоры, выделенной из проб мокроты больных пневмонией в Хабаровске и Хабаровском крае в начальный период пандемии COVID-19. Обе группы больных (COVID-19 «положительные» и COVID-19 «отрицательные») характеризовались высоким уровнем выделения бактериальной флоры (соответственно 81,4 и 74,7%), в том числе обычных возбудителей внебольничных пневмоний, существенной частотой выделения грибов рода *Candida* и микробных ассоциаций. Больные COVID-19 «положительные» характеризовались более широким спектром возбудителей, выявлением полирезистентных грамотрицательных энтеробактерий, грамотрицательных неферментирующих полирезистентных бактерий, более выраженным проявлением микробных ассоциаций. У COVID-19 «отрицательных» пациентов лекарственно-устойчивая флора представлена в основном стафилококками групп MRSA, MRSE [6].

Наиболее часто этиологическим агентом ВП бактериальной природы как у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, так и у больных с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 являлись бактерии рода *Streptococcus* [6].

Коронавирусные больные представляют собой группу высокого риска по развитию микотических поражений легких, возможно, на фоне лечения антибактериальными препаратами [10].

Проведено ретроспективное обсервационное исследование всех пациентов, поступивших с COVID-19 и бактериальными/грибковыми инфекциями в больницу Clínico Universitario Вальядолида в Испании в течение трех месяцев в период первой волны. В исследование авторы включили 712 пациентов с COVID-19 (44% из них были госпитализированы в отделение интенсивной терапии). У 16 (36,4%) из них были бактериально-грибковые коинфекции или суперинфекции. Коинфекции были диагностированы у 5% (39/712), тогда как суперинфекции были выявлены у 11% (80/712), большинство из которых были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Наиболее частыми

возбудителями респираторной коинфекции были *Streptococcus pneumoniae* (6) и *Staphylococcus aureus* (6), а инфекция мочевыводящих путей была основным очагом. *Acinetobacter baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью был основным возбудителем суперинфекций из-за вспышки в отделении интенсивной терапии. Только у трех пациентов был сочтен вероятным легочный аспергиллез. Вспышка *A. baumannii* была определяющим фактором роста заболеваемости и смертности пациентов в отделении интенсивной терапии [39].

Опубликованные результаты указывают на сходство и различие с другими исследованиями. Как отмечают авторы, частота коинфекций и суперинфекций зависит от исследуемой популяции. В исследовании оценивалось наличие бактериальной коинфекции в большом мета-анализе, включающем более 3338 пациентов. В общей сложности коинфекцию имели 3,5% пациентов. Авторы проанализировали данные 5 исследований, задокументировавших коинфекцию у 14 из 144 (9,7%) пациентов. В другом крупном мета-анализе, описано большее количество коинфекций у пациентов в отделении интенсивной терапии, чем у пациентов в смешанных отделениях/отделении интенсивной терапии (14% против 4%). Этиология коинфекций в этих двух крупных мета-анализах свидетельствует о том, *Str. pneumoniae*, *Staph. aureus* и *H. influenzae* являются наиболее часто выделяемыми микроорганизмами. Можно отметить, что совокупная доля пациентов с вирусной коинфекцией составила 3%, наиболее распространены респираторно-синцитиальный вирус и грипп А [22]. Эти данные также были подтвержде-

ны испанским исследованием, проведенным в ходе первой волны *gfytlvbb* [33].

Таким образом, микробиоценоз легких, вероятно, играет решающую роль в развитии тяжелой формы, то есть является предиктором, предсказывающим клинический исход и смерть у этих пациентов. Повышенная бактериальная нагрузка в легких и обогащение легких кишечными бактериями указывают на возможные неблагоприятные последствия, что подтверждается и нашими исследованиями.

**Со списком литературы можно ознакомиться в редакции**

### **БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЫ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, ОСЛОЖНЕННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

Таджиева Н.У., Самибаева У.Х., Имамова И.А., Каримова М.Т., Магзумов Х.Б., Шодмонов И.С.

*Проанализирована литература, посвященная изучению микробиоценоза респираторного тракта у больных с COVID-19 ассоциированными пневмониями. Очевидно, что роль микробиоценоза легких в патологии COVID-19 может оказывать сильное влияние на восприимчивость к вирусу SARS-CoV-2 и в целом на тяжесть заболевания, более того, состояние микробиоценоза легких играет ведущую роль в формировании иммунного ответа против вирусной атаки и может повлиять на исход COVID-19 инфекции и развитие острого респираторного дистресс-синдрома.*

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, микробиоценоз дыхательные пути, пневмония.

Обзоры

