

АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID19 ЗА ПЕРИОД 2020–2022ГГ. В Г. СМОЛЕНСКЕ

ANALYSIS OF THE ETIOLOGICAL STRUCTURE OF LETHAL PNEUMONIA IN THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID19 FOR THE PERIOD 2020–2022 IN SMOLENSK

**O. Azovskova
E. Fedosov
O. Kireeva**

Summary. The emergence and rapid spread of a new type of coronavirus (SARS-Cov2) contributes to the development of severe acute respiratory syndrome with a mortality rate of 3.8% to 5.6% of cases. Monitoring of the etiological structure of lethal pneumonia in the conditions of a new coronavirus infection can help in drawing up a scheme of adequate therapy for severe patients in hospitals. The article discusses the etiological structure of lethal pneumonia in case of Covid 19 infection for the period 2020–2022 in Smolensk. In the course of the performed studies, qualitative differences were revealed in the bacterial structure of possible complications developing against the background of the emerging coronavirus infection, depending on the study period. The question of the relationship of various bacterial complications with the existing evolutionary changes of the virus, as well as the features of the strategy of the viral infection itself, depending on the state of the normal microflora of the body, is discussed.

Keywords: autopsy material, coronavirus Covid 19, etiology of infectious complications, bacteria, normal microflora, pathomorphology of affected organs.

Азовскова Ольга Васильевна

Кандидат медицинских наук, доцент, Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск
oazovskova@gmail.com

Федосов Евгений Алексеевич

Доктор медицинских наук, профессор, Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск
fedosoffevgenij@yandex.ru

Киреева Ольга Константиновна

Врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 1 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»

Аннотация. Появление и быстрое распространение новой разновидности коронавируса (SARS-Cov2) способствует развитию тяжелого острого респираторного синдрома с летальностью от 3,8% до 5,6% случаев. Мониторинг этиологической структуры летальных пневмоний в условиях новой коронавирусной инфекции может оказывать помощь в составлении схемы адекватной терапии для тяжелых больных в стационарах. В статье обсуждается вопрос этиологической структуры летальных пневмоний при инфекции Covid 19 за период 2020–2022 гг. в г. Смоленске. В процессе выполненных исследований выявлены качественные различия в бактериальной структуре возможных осложнений, развивающихся на фоне коронавирусной инфекции, в зависимости от исследуемого периода. Обсуждается вопрос о взаимосвязи различных бактериальных осложнений с имеющимися эволюционными изменениями вируса, а также, особенностей стратегии самой вирусной инфекции в зависимости от состояния нормальной микрофлоры организма.

Ключевые слова: аутопсийный материал, коронавирус Covid 19, этиология инфекционных осложнений, бактерии, нормальная микрофлора, патоморфология пораженных органов.

В конце января 2020 г. (30.01.2020 г.) Всемирная организация здравоохранения объявила о вспышке новой инфекции, вызванной новым вариантом коронавируса, и в связи с этим, создавшейся чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения. В феврале 2020 г. было предложено назвать новый коронавирус SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавируса-2), а инфекционному заболеванию при-

своено название коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus disease 2019).

Коронавирус SARS-CoV-2 — это РНК-содержащий вирус, последовательность генома которого на 96,2% идентична выделенному из организма летучей мыши коронавирусу RaTG13 и имеет 79,5% идентичность с SARS-CoV, вызвавшим эпидемию атипичной пневмонии в 2003 г. в Китае. Основываясь на результатах

секвенирования генома вируса и эволюционном анализе данных вируса, можно предположить, что летучая мышь — естественный хозяин вируса, и SARS-CoV-2, по-видимому, способен от летучих мышей через неизвестных промежуточных хозяев передаваться и заражать человека [9,18]. Известно, что для инфицирования клеток человека SARS-CoV-2 использует тот же специфический рецептор, что и SARS-CoV-1 — ангиотензин — превращающий фермент 2 (ACE2), трансмембранную металлокарбоксипептидазу типа I с гомологией к ACE, которая экспрессируется в эпителии дыхательных путей человека, клетках паренхимы легких, сердца, почек и кишечного тракта [12,28,29].

На сегодняшний день достаточно хорошо изучены общие вопросы эпидемиологии и патогенеза новой коронавирусной инфекции вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Превалирующим синдромом поражения в организме человека признана тяжелая пневмония. Пандемия новой коронавирусной инфекции сопровождается высоким уровнем заболеваемости пневмонией, с большой долей осложненных и затяжных случаев. Патогенез развития ТОРС синдрома при новой коронавирусной инфекции достаточно

сложный, и в каждом конкретном случае имеет свои особенности. И определение этиологического агента, участвующего в развитии пневмонии и различных других осложнений играет решающую роль в назначении пациенту адекватного лечения и снижения уровня летальности от данной патологии. Пневмония при данной инфекции может развиваться как во внебольничных условиях, так и внутрибольничных, при этом она может носить характер как первичной вирусной, так и вторично-бактериальной. Вирус может выступать как основной этиологический агент пневмонии и последующих ее осложнений, или как инициатор множественных нарушений, например, в системе иммунитета, которые могут приводить к развитию вторичных инфекций. Многие больные с ТОРС синдромом нуждаются в оказании неотложной помощи в условиях реанимации и интенсивной терапии, где могут столкнуться с нозокомиальной инфекцией. Осложнения, возникшие в ходе развития ТОРС синдрома в 3,8% (согласно статистическим данным) случаев могут приводить к летальному исходу [2,10,30]

По данным литературных источников в списке возникших осложнений, приведших к смерти, доминируют острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) и вторичная пневмония. [2,25,35,38]. На сегодняшний день многие вопросы, связанные с течением, адекватным лечением ОРДС, вызванного SARS-CoV-2, остаются открытыми. Микробиологические исследования в целях установления и верификации клинико-патологоана-

томического диагноза, и мониторинг этиологической структуры летальных пневмоний от новой коронавирусной инфекции оказывают помощь в составлении схемы адекватной эмпирической терапии для такого рода больных.

Цель исследования

Анализ этиологической структуры летальных пневмоний, у больных с инфекцией COVID-19, погибших в стационарах г. Смоленска в период 2020–2022 гг.

Материалы и методы

Забор тканей аутопсийного материала производили в специальные стерильные контейнеры и доставляли в лабораторию не позднее 2-х часов после забора. Микробиологическое исследование аутопсийного материала начиналось с микроскопии мазков-отпечатков, окрашенных по Граму и по Циль-Нильсену. Бактериоскопия мазков выступает как экспресс-метод, позволяющий получить ориентировочное представление о характере микрофлоры, а определение наличия сегментоядерных лейкоцитов позволяет судить о наличии воспалительного процесса.

Для посева аутопсийного материала использовали сердечно-мозговой агар, среду Мак-Конки, желточно-солевой агар, энтерококк агар. Выделение и идентификацию чистой культуры микроорганизмов проводили по общепринятой методике исследования.

Окончательную идентификацию видовой принадлежности микроорганизма осуществляли с помощью масс-спектрометрического анализа на масс-спектрометре с использованием программного обеспечения MaldiBiotyper 3,0 (BrykerDaltonics, Германия).

Определение чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом. Наличие БЛРС и МБЛ — механизмов резистентности ферментирующих и неферментирующих микроорганизмов к антибиотикам выделенных штаммов определяли методом двойных дисков.

Результаты

Всего проанализировано 1247 летальных случаев. Причиной смерти пациентов явилась коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS — Cov-2. Аутопсийный материал от погибших пациентов поступал в лабораторию в течение 2020–2022 гг. При сравнительном анализе этиологической структуры летальных пневмоний, возникших в ходе развития инфекции, было опре-

делено три временных периода: июнь-декабрь 2020 г; январь — июль 2021 г.: август 2021- февраль 2022 г.

Количество погибших пациентов составило 545 человек, 391 человек, 311 человек — соответственно анализируемым периодам. Среди погибших пациентов количество мужчин составило: 302 чел. (55,4%), 215 чел (54,9%), 153 чел. (49,1%), количество женщин — 243 чел. (42,7%), 175 чел. (44,6%), 158 чел. (50,8%), соответственно анализируемым периодам.

Согласно физическим и биологическим различиям заболевших и погибших, для более детального сравнительного анализа динамики этиологической структуры летальных пневмоний при инфекции, вызванной *SARS-Cov2*, все погибшие пациенты были распределены в разные возрастные группы: 20–24 лет; 25–29 лет; 30–34 лет; 35–39 лет; 40–44 лет: 45–49 лет: 50–54 лет; 55–59 лет; 60–64 лет: 65–69 лет; 70–74 лет: 75–79 лет; 80–84 лет: 85–90 лет: 91 и более лет. В анализируемый период 2020–2022 гг. количество умерших женщин и мужчин приблизительно было одинаковым. Однако анализ отдельных возрастных групп в разные временные интервалы, свидетельствует о том, что женщины погибали реже мужчин, за исключением возрастной группы 80–89 лет в которой к 2022 г число погибших женщин было в 3 раза больше числа погибших мужчин. В анализируемый период (2020–2022 гг.) в 51,7% случаев возраст погибших мужчин составил 65–75 лет. Значительная часть погибших женщин находилась в возрасте 65–85 лет (2020г), 75–89 лет (2021 г.), 85–90 лет (2022г)

Итак, в ходе бактериологического исследования аутопсийного материала, представленного тканями различных органов, в т.ч. и легкого, в 26,9% случаев образцы признаны отрицательными (в 6,8% случаев — микроорганизмы не выделены; в 20,1% случаев — этиологически значимых микроорганизмов не выявлено).

В положительных образцах исследуемого материала доминирующими микроорганизмами оказались бактерии рода *Acinetobacter* (*A. baumannii* — 39% случаев) и бактерии рода *Klebsiella* (*K. pneumonia* — 40,2% случаев). Все штаммы перечисленных бактерий, которые были выделены от пациентов, находящихся в стационаре в условиях интенсивной терапии и реанимации, обладали множественной резистентностью к разным группам антибиотиков. Данное обстоятельство позволяет сделать вывод о том, что данные штаммы имеют внутрибольничное происхождение.

Бактерии *p. Acinetobacter* и *p. Klebsiella* высевали как в монокультуре, так и в ассоциации друг с другом или с другими микроорганизмами. Сравнительный анализ этиологической структуры летальных пневмоний

при ковиде показал, что на протяжении трех периодов исследования (2020–2021–2022 гг.) доля высеваемости *A. baumannii* заметно снизилась (44,1%, 42,9%, 22,5%, соответственно периодам исследования), в то время как частота высеваемости *K. pneumonia* к 2022 г. не изменилась (осталась на прежнем уровне) (39,2%–2020 г. и 40% — в 2022 г.). Высокорезистентные штаммы выявленных микроорганизмов характеризовались разными фенотипами резистентности: штаммы, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра действия (*ESBL*-штаммы) и штаммы, продуцирующие ферменты, обуславливающие устойчивость ко всем бета-лактамам антибиотикам и карбапенемам (*MBL*-штаммы). Кроме таких представителей семейства *Enterobacteriaceae* как *K. pneumonia* также были выделены высококорезистентные штаммы *E. cloacae* (2,4% случаев) и *E. coli* (3,01% случаев).

На втором месте по частоте высеваемости из ткани легкого оказались энтерококки. Их доля среди выделенных этиологически значимых микроорганизмов составила 20,8%. В разные временные периоды (2020 г, 2021, 2021–2022 гг.) частота высеваемости энтерококков составила 22,1%, 18,1% и 20,9%, соответственно. Среди выделяемых видов преобладали *E. faecalis* (75%), реже встречались *E. faecium*. Энтерококки выделяли либо в монокультуре (6,7%), либо в ассоциациях с другими микроорганизмами (13,3%). В ряде случаев для подтверждения этиологической значимости данных бактерий в развитии вторичных бактериальных осложнений мы исследовали от погибшего не только ткань легкого, но и другие ткани аутопсийного материала (ткань печени, селезенки) и кровь. В 94,7% случаев подобных исследований энтерококки были выделены из крови в виде монокультуры. При этом в 71% случаев положительных образцов были обнаружены *E. faecium*.

Начиная с декабря 2020 г. увеличилась частота высеваемости дрожжеподобных грибов рода *Candida* (с 5,1%- декабрь 2020 г. до 31,8% — 2022 г). Среди грибов рода *Candida* в 81% случаев высевали *C. albicans*, в 19,7% случаев — это были *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*. В 1,7% случаев грибы рода *Candida* выделяли в ассоциации с мицелиальными грибами, среди которых были аспергиллы (5 случаев — 0,4%).

Частота высеваемости *S. aureus* составила от 0,4% (2 случая — 2020 г.) до 10,7% (34 случая — в 2022 г.). В период 2020–2021 гг. *S. aureus* выделяли из материала пациентов молодого и старческого возраста. В конце 2021 г. и в 2022 г доля выделенных штаммов золотистого стафилококка резко возросла и встречалась практически во всех перечисленных возрастных группах. Как правило, это были пациенты, поступившие в стационар

с диагнозом «внебольничная вирусно-бактериальная пневмония». Пневмония имела молниеносное течение и в условиях стационара такие пациенты находились недолго и в течение 1–3-х суток погибали.

В 3,3% случаев из тканей легкого погибших пациентов выделяли высокорезистентные штаммы *P. aeruginosa* (2,9%- 2020 г., 5,9% — 2021 г., 1,6%- 2022 г.), реже *S. Maltophilia*, что свидетельствует о внутрибольничном происхождении пневмонии.

В период второй волны пандемии *Covid 19* (август 2020 и на протяжении 2021 г.) в 57% случаев у больных, погибших в стационарах города, внебольничная пневмония была ассоциирована с прогрессивным развитием бактериальной инфекции в других органах и крови. Этиологическая структура таких ассоциированных пневмоний была представлена *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. mirabilis* (например, при пиелонефрите), *P. aeruginosa*, *Streptococcus spp.* *Corynebacterium spp.* (*C. striatum*, *C. amycolatum*, *C. jeikeium* и др), *Staphylococcus pettencoferi* (например при апластической анемии), *Geotrichum capitatum* (например при лейкозе).

В 2022 г. увеличилась частота летальных пневмоний, ассоциированных с инфекционными очагами в тканях головного мозга и его оболочках (вирусно-бактериальный менингит и менингоэнцефалит). В этиологической структуре подобных осложнений отмечены: стрептококки (*S. agalactiae* *S. pneumoniae.*), кандиды (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis* и др), менингококк (*N. meningitidis*), *L. monocytogenes*, микобактерии туберкулеза, мицелиальные грибы (н-р *Aspergillus*), энтерококки (*E. faecium*, *E. durans*).

В отличие от первых двух волн пандемии, в третьей волне пандемии были зафиксированы летальные случаи пневмоний среди детей. Все погибшие дети имели тяжелые хронические заболевания. Этиология данных пневмоний была представлена *P. aeruginosa* (при наличии у пациента муковисцидоза), *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K.pneumoniae*.

Обсуждение

В 30-х гг. XX в. в ходе проведенных многочисленных исследований коронавирусы были официально признаны патогенными для животных. История появления и выявления, новых коронавирусов, вызывающих заболевание у людей, свидетельствует о широкой экологической пластичности *HCoV*, которая привела к резкому расширению круга резервуара хозяев, позволяя некоторым из них вызывать заболевание не только у животных и птиц, но и у людей, при этом, демонстрируя

их эпидемическую значимость. Еще на заре открытия коронавирусов, изучения их строения и биологических свойств, стало известно, что у иммунокомпрометированных людей эти практически «безобидные» вирусы могут вызывать тяжелые пневмонии, сопровождающиеся развитием РДС — синдрома [12,36]. За последние 20 лет мы стали свидетелями появления пяти видов коронавирусов, способных вызывать заболевания у людей, три из которых, являются высокопатогенными, особо-опасными вирусами, с эпидемическим и пандемическим распространением [16,21]

На сегодняшний день три особо-опасных вида коронавирусов — *SARS-CoV1*, *MERS-HCoV*, *SARS-CoV2* — способны вызывать тяжелый острый респираторный синдром с летальностью от 10% до 40%. [36,41]

Отличительные особенности структурных и биологических свойств коронавируса *SARS-CoV-2* позволяют данному вирусу передаваться от человека к человеку еще с момента инкубационного периода, вызывая поражения разной степени тяжести. Взаимодействие коронавируса *SARS-CoV-2* со специфическим рецептором ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) является определяющим фактором тканевого тропизма к клеткам мишеням человека. Основное внимание приковано к пациентам пожилого, старческого возраста, беременным и к людям с коморбидным отягощенным фоном, у которых инфекция имеет тенденцию к быстрому прогрессированию и развитию различных осложнений. Возникшие осложнения включают: респираторный дистресс синдром (ARDS), сердечно-сосудистые нарушения, приводящие к развитию инсультов, инфарктов, тромбозов; и вторичные инфекции, как результат несостоятельности работы иммунной системы [28,29,39].

Бактериологическое исследование аутопсийного материала всегда сопряжено с трудностями интерпретации полученных результатов, поскольку предсмертное состояние пациента зачастую сопровождается бактериальной транслокацией в кровь представителей нормальной микрофлоры, в частности, толстого кишечника

При бактериологическом исследовании тканей аутопсийного материала от больных с ковидной инфекцией было замечено, что *E.coli*, как основной представитель толстого кишечника и доминирующий контаминант исследуемого аутопсийного материала, высевали только в 10,2% случаев, по сравнению с результатами исследований от умерших без ковидной инфекции, для которых частота встречаемости агонального обсеменения кишечной палочкой составляла > 75%. Аутопсийный материал от погибших с ко-

видной инфекцией чаще всего был контаминирован стрептококками — комменсалами или вообще имел отрицательный результат (12,4%). Мы считаем, что значимость обнаруженного явления во время проводимого исследования имеет определенное значение в расширении понимания роли нормальной микрофлоры в жизнедеятельности макроорганизма. В разные возрастные периоды жизни человека микробная популяция, как и все другие системы организма, характеризуется серьезной структурной и функциональной перестройкой, обеспечивающей приспособление организма к существующим условиям. У людей пожилого и старческого возраста с коморбидным фоном (такая группа умерших в нашем исследовании составила 93%) данная перестройка является уязвимым местом, predisposing к дисбиозу. По данным зарубежных исследователей, у людей предрасположенных к новой коронавирусной инфекции и имеющих тяжелое течение инфекции было обнаружено состояние дисбиоза, которое проявлялось снижением количества лактобактерий, грамотрицательной облигатной микрофлоры (в т.ч. *E. coli*) и увеличением количества стрептококков и *Klebsiella spp.* [23,27]. Инфекция, вызванная неординарным вирусом, может рассматриваться как провоцирующий фактор для нарушения работы микробного сообщества кишечника, которое является неотъемлемым компонентом в работе иммунной системы. Связывая обнаруженный нами факт с опубликованными данными зарубежных авторов о роли микробиоты кишечника в развитии и течении *COVID-19* инфекции, можно предположить, что речь идет о дисбиозе кишечника. Однако, утверждать, что первично — дисбиоз на фоне инфекции или инфекция на фоне дисбиоза — пока крайне сложно и ответ на этот вопрос требует дальнейших исследований.

На микробиологическое исследование в лабораторию поступал аутопсийный материал от погибших пациентов с коронавирусной инфекцией, у которых при вскрытии были обнаружены патоморфологические признаки вирусно-бактериальной пневмонии, в отдельных случаях дополнительно сопровождающихся картиной ДВС — синдрома и сепсиса. Было установлено, что в 80,1% случаев этиологическую роль в развитии тяжелой, летальной вирусно-бактериальной пневмонии, возникшей у ковидных больных, играли внутрибольничные штаммы бактерий: *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. Патоморфологическая картина возникших изменений в ткани легкого у таких погибших пациентов (диффузный интерстициальный фиброз и массивная лимфо — лейкоцитарная воспалительная инфильтрация межальвеолярных перегородок, обильный гнойный экссудат в просветах резко деформированных альвеол) свидетельствовала о более поздних экссудативных процессах вирусного генеза и наличии

активного бактериального очага на момент смерти пациента.

В ряде случаев были выделены штаммы разных видов микроорганизмов, не относящиеся к списку внутрибольничных или не проявляющие признаков (свойств) внутрибольничных штаммов. Как правило, подобные внебольничные штаммы разных видов бактерий определяли в материале от пациентов, которые поступили в стационар с тяжелой пневмонией, сочетанной с обострением таких хронических заболеваний, как хронический пиелонефрит, парапроктит, осложненные трофические язвы при сахарном диабете, рецидивами онкологических заболеваний (рак простаты, рак крови, рак матки и т.д.), у всех этих пациентов тест на *Covid 19* был положительным. Из ткани легкого, почек, селезенки, печени и крови выделяли следующие микроорганизмы, признанные этиологически значимыми: *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P.aeruginosa*, *Streptococcus spp.* *Corynebacterium spp.* (*C. striatum*, *C. amycolatum*, *C.jejkeium* и др), *Staphylococcus pettencoferi* (при апластической анемии), *Geotrichum capitatum* (например при лейкозе) и т.д. Возможно, что у подобной группы больных с ковидной инфекцией эти штаммы бактерий и грибов, как «свидетели-персистенты» раннее возникшего хронического инфекционного состояния, сыграли ключевую роль в развитии септического состояния, приведшего к смерти больного при инфекции *Covid 19*

Замечено, что в 2022 г. увеличилась частота встречаемости (с 0,1% до 8,01%) пациентов с летальным исходом, у которых кроме инфекционного очага в тканях легких зафиксированы инфекционные поражения в головном мозге и его оболочках (вирусно-бактериальный менингит и менингоэнцефалит). При этом отмечено появление в структуре этиологически значимых микроорганизмов редких патогенов: *N. meningitidis*, микобактерии туберкулеза, мицелиальные грибы (н-р *Aspergillus*), листерии, стрептококки (*S. agalactiae* *S. pneumoniae*), кандиды (*C. tropicalis* и др). Данный период времени характеризовался сменой первой волны пандемии второй и, соответственно, сменой циркулирующих штаммов. Возможно, стоит обратить внимание на «селекцию» подобных видов бактерий, поскольку это может быть связано с качественными характеристиками изменяющихся вирусов и, соответственно, их влиянием на состояние иммунитета, в условиях которого могут вызывать инфекционную патологию данные микроорганизмы. Кроме того, подобные микроорганизмы являются маркерами клеточного иммунодефицита.

Согласно ранее проведенным научным исследованиям в отношении коронавирусов человека (*229E*, *OC43* и *SARS-CoV*) было доказано, что данные виру-

сы обладают выраженными нейротропными и нейроваскулярными свойствами, способными вызывать как первичные поражения тканей и оболочек головного мозга, так и способствовать развитию вторичных вирусно-бактериальных осложнений или аутоиммунных нарушений в данной топографической области [21,33,4,6,8]. На сегодняшний день, в списке литературы присутствует достаточно большое количество публикаций, посвященных описанию клинических случаев поражения ЦНС при *COVID-19*. В них обсуждаются **предполагаемые** патогенетические механизмы развития нейроосложнений, однако биологические **возможности** нового вируса в отношении механизма поражения клеток и тканей ЦНС ученым еще предстоит изучить.

Замечено, что в этиологической структуре вторичных инфекционных осложнений преобладают условно-патогенные микроорганизмы, которые способны вызывать тяжелые процессы с летальным исходом только у иммунокомпрометируемых пациентов. Следуя результатам нашего исследования, необходимо заметить, что значительную часть пациентов, погибших от данной инфекции, составляли лица пожилого и старческого возраста, чья иммунная система имеет свои возрастные особенности. В настоящее время нет однозначных данных о роли врожденного и приобретенного иммунитета в развитии болезни у пациентов с *COVID-19*. Однако, согласно имеющимся на сегодняшний день литературным данным зарубежных и отечественных исследователей, у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами инфекции *Covid 19* отмечалась лейкопения, а уровень показателей врожденного и адаптивного клеточного иммунитета был снижен по сравнению с пациентами с легкой формой *Covid 19* [35,37,10].

Происхождение иммунопатологического состояния во время инфекции, вызванной вирусом *SARS-Cov2* еще до конца не изучено. Вирус, вовлекая в инфекционный процесс клетки и ткани организма, имеющих рецептор *ACE-2*, (который не имеет специфического тропизма, поскольку присутствует на клетках различных жизненно важных органов), активирует критически важные сигнальные пути, способные изменить (модулировать) индукцию противовирусного иммунного ответа — составляющей части иммунопатогенеза инфекции. В последнее время, благодаря ряду проведенных научных исследований по изучению процессов взаимодействия *HCoV*, в том числе *SARS-Cov 2* с клетками хозяина, были установлены основные моменты неблагоприятного развития судьбы клеток и их структур, пораженных вирусом. Такими критическими моментами в процессе взаимодействия вируса *HCoV* и клетки являются: активация аутофагии в клетке, пораженной вирусом; индукция апоптоза зараженной клетки (такой клеткой может

оказаться лимфоцит); активация стресса эндоплазматического ретикулума (появления высокой концентрации белка не прошедшего фолдинга). Вызванные нарушения в клетке, задействуют гены, общие для работы врожденного иммунитета, и как «эффект обратной связи», могут привести к индукции цитокинов и хемокинов, усиливающих воспалительный процесс, который иногда является причиной обширных повреждений тканей организма и различных иммунопатологий.

Все три анализируемых периода характеризуются постепенным увеличением частоты высеваемости из пораженных участков тканей легкого дрожжеподобных (*Candida*) и мицелиальных грибов. Можно предположить три возможные причины данного факта: выраженное состояние клеточного иммунодефицита; применение антибактериальных препаратов и гормональная терапия (для борьбы с цитокиновым штормом); и (или) появление и циркуляция мутантных штаммов вируса, имеющих особенные фенотипические характеристики передачи и поведения в организме хозяина. Все вирусы, в т.ч. и короновирусы, обладая ограниченными геномными возможностями, эволюционируют таким образом, чтобы использовать факторы организма хозяина для облегчения своей репликации. В свою очередь, клетки организма хозяина также создают сложные сигнальные пути для обновления, контроля и уничтожения вторгшихся вирусов. И эта, так называемая «гонка вооружения» на молекулярном и клеточном уровне может приводить к появлению новых мутантных штаммов, с новыми возможностями для блокировки противовирусного иммунитета. Согласно проводимому ВОЗ и ее сети международных экспертов мониторингу эволюции *SARS-CoV2*, в ходе развития пандемии в течение 2020–22 гг. зафиксировано появление в циркуляции новых мутантных штаммов, представляющих опасность (ВВО) и (или) вызывающих интерес (ВВИ), которые характеризуются более высокой вирулентностью и изменениями в клинических проявлениях инфекции. Это четыре самых агрессивных штаммов, выделенных в разных географических точках мира: британский (вариант альфа), южноафриканский (вариант бета), бразильский (вариант гамма), индийский (вариант дельта), появление которых было зафиксировано в разные периоды трех лет.

Особый интерес вызывают случаи выявления из тканей легкого и крови погибших пациентов таких бактерий как энтерококки (20,8% от общего числа этиологически значимых микроорганизмов). Следует отметить, что в микроскопической картине аутопсийного материала от данных умерших больных были обнаружены острые экссудативные изменения в виде выпадения рыхлого фибрина в просвет альвеол и формирование гиалиновых мембран, в сочетании с выраженным ско-

плением полиморфноядерных лейкоцитов в просвете альвеол. Наши полученные данные по энтерококковой бактериемии при тяжелом дистресс-синдроме у больных с *CoVID-19* согласуются с данными литературных источников зарубежных авторов [20,22,24]. Предполагается, что вирус, вызвавший заболевание, определяет развитие и тяжесть течения пневмонии, а энтерококки, усугубляя ее течение, влияют и на исход заболевания. Обладая особыми факторами патогенности и генами, определяющими природную резистентность к некоторым группам антимикробных препаратов, данный инфекционный агент выступает как соучастник ассоциативного или антогонистического симбиоза, который может вызывать утяжеление клинического течения заболевания при комплексной коморбидности пациента, осложняя и диагностику, и лечение больного.

Итак, в 73,1% случаев летальных пневмоний, где основным триггером развития патологических процессов в организме явился коронавирус *SARS-CoV-2*, мы констатировали присоединение вторичной инфекции, вызванной различными видами бактерий, грибов. Согласно проведенным ранее исследованиям было установлено, что инфекция у больных с сочетанной соматической патологией, в которой участвует два и более возбудителей, может существенно изменять течение всего инфекционного процесса, а также, патоморфоз соматического заболевания. Так взаимодействие вируса гриппа и других респираторных вирусов со стрептококками (в т.ч., авирулентными штаммами) приводят к нарастанию вирулентности последних и увеличению риска летальных исходов [3,5,7,15]. Явление интерферирующей синтропии (когда вторая инфекция возникает на фоне предшествующей, отягощая ее) влияет не толь-

ко на течение и исход болезни, но и изменяет чувствительность к антимикробным препаратам, формируя при этом симбиозе лекарственно-устойчивые штаммы. Можно предполагать, что все эти убеждения правомочны и в отношении новой коронавирусной инфекции.

Заключение

Значительная часть погибших пациентов с инфекцией *Covid 19* находилась в возрасте 59–75 лет. Средний возраст погибших пациентов мужского пола составил 65–75 лет, а женщин — 65–85 лет (в период 2020г), 75–89 лет (в 2021 г.), 85–90 лет (2022 г.). В 72,9% случаев летальных пневмоний у пациентов с *Covid 19* этиологически значимыми инфекционными агентами признаны бактерии и грибы. В ходе микробиологического анализа замечено изменение характера поражения макроорганизма в ходе развития вирусной инфекции, которые сочетались с определенными изменениями в этиологической структуре осложненных пневмоний. Этиологическая структура бактериальных пневмоний с летальным исходом была представлена как внутрибольничными, так и внебольничными штаммами бактерий различных видов. Среди внутрибольничных видов бактерий лидирующую позицию занимали *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. Внебольничные штаммы различных видов бактерий были представлены *E. faecium*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Сравнительный анализ этиологической структуры летальных пневмоний в период 2020–2022 гг. показал увеличение частоты высеваемости грибов и отдельных видов бактерий (*Mycobacterium*, *S. aureus*, *L. monocytogenes* и др), своего рода индикаторов несостоятельности клеточного иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин В.Г., Захарова Ю.А., Иголина Е.П., Болгарова Е.В. Нозокомиальные респираторные вирусные инфекции: современное состояние проблемы // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. № 5. С. 50–61. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-50-61
2. Абдурахимов А.Х.Х., Хегай Л.Н., Юсупова Ш.К. Covid-19 и его осложнения. // Re-health journal. 2021. № 4. (12) — С. 61–74
3. Александрова Н.А. Заславская М.И., Вахромова М.В. Антагонистические взаимоотношения энтерококков с кандидами на уровне вагинального биотопа и в эксперименте *in vitro* // Медицинский альманах. 2016. № 5. С. 91–94.
4. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. 2020. № 2. С. 59–80
5. Быковский А.Ф. Актуальные вопросы проблемы смешанных инфекций. В кн.: Сборник научных трудов «Смешанные инфекции». М.; 1986
6. Войтенков В.Б., Екушева Е.В. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавирусов // Клиническая практика. 2020. Т. 11, вып 2. С. 81–86
7. Дубровина Т.Я. Грабовская К.Б., Иванова И.А. Летальный синергизм вирус-бактериальных инфекций (модель: грипп-стрептококк) // Вестник АМН СССР. 1989. № 1. С. 17–22
8. Костинов М.П. 1, 2, Шмицько А.Д., Полищук В.Б., Хромова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-CoV-2 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 33–42
9. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV // Вопросы вирусологии. 2020. Т. 65(1). С. 6–15. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>
10. Малиникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века COVID-19 // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Том 9, № 2. С. 18–32

11. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Бакулин И.Г. и др. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. //РМЖ. 2020. № 11. С. 4–8
12. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под редакцией Д.К. Львова. Москва: Изд-во. «Медицинское информационное агентство». 2013. 1197 с.
13. 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. С. 134.
14. Титова О.Н., Волчков В.А., Кузубова Н.А., и др. Особенности течения пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, у госпитализированных пациентов: опыт Санкт-Петербурга // РМЖ. 2020. № 11. С. 9–13
15. Шкарин В.В., Саперкин Н.В. Взаимодействие возбудителей сочетанных инфекций при комплексной коморбидности (теоретические и практические вопросы) //Российский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение 2021. № 11. С. 737–743 doi: 10.32364/2587–6821–2021–5–11–737–743
16. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация Коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) //Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 221–246.
17. Фесенко О.В., Швайко С.Н. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии) // Практическая пульмонология. 2019. № 1. С. 22–31.
18. Acheson N.H. Fundamentals of molecular virology. 2011. — 497 с
19. Andersen KG, Rambaut A, Lan Lipkin W, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. //Nature Medicine. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
20. Bonazzetti C, Morena V, Giacomelli A, et al. Unexpectedly high frequency of enterococcal bloodstream infections in coronavirus disease 2019 patients admitted to an Italian ICU: an observational study. //Critical Care Med. 2021. Vol.49, N1. P31–40.
21. Desforges M., et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? // Viruses. 2019. N12. P. 2–28. doi: 10.3390/v12010014
22. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19 //European Journal Clinical Investigation. 2020. Vol 50, № 10. P. 13319.
23. Gou W. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. //medRxiv. doi:10.1101/2020.04.22.20076091
24. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. //Chest. 2021. Vol 160(2). P. 454–465.
25. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. //Lancet 2020/ 395. P. 497–506.
26. ICTV Taxonomy. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Accessed March 29, 2020. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
27. Jack D. Sobel, Larry M. Bush, and Allan R. Tunkel Microbiota and Coronavirus Disease 2019. Which Came First, the Chicken or the Egg? //Clinical Infectious Diseases. 2021. VOL.72, N12. P. 2244–2245
28. Kuba K., Imai Y., Rao S. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury //Nature Medicine. 2005. Vol. 11, № 8. P. 875–879. DOI: 10.1038/nm1267
29. Li W., Moore M.J., Vasiliou N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus //Nature. 2003. Vol. 426 № 6965. P. 450–454. DOI: 10.1038/nature02145
30. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. // Emerg Microbes Infect. 2020. № 9. (1). P. 727–732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
31. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding //Lancet. 2020. Vol.395(10224). P. 565–574
32. Lucena T.M.C., Silva Santos A.F., Lima B.R., Albuquerque Borborema M.E., Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19 // Diabetes Metabolic Syndrom. 2020. Vol. 14, N4. P. 597–600. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.025
33. Morfopoulou S., et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. //New England Journal of Medicine. 2016. N375. P. 497–498. DOI: 10.1056/NEJMc1509458375
34. Nilsson A., et al. Fatal encephalitis associated with coronavirus OC43 in an immunocompromised child. //Infection. Diseases. (London) Published online — 2020. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1729403>
35. Picchianti Diamanti A., Rosado M.M., Pioli C. et al. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity.//International Journal Molecular Sciences. 2020. 21(9). P. 3330–3390. doi:10.3390/ijms.
36. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. //Trends Microbiology. 2016. Vol.24(6). P. 490–502.
37. Wan S.X., Yi Q.J., Fan S.B. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) //medRxiv. 2020 [2020–02–24]. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021832> DOI: 10.1101/2020.02.10.20021832
38. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. //JAMA. 2020. 323(11). P. 1061–1069.(актуальность)
39. Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye S., Li E., Xu R.H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease // International Journal Biology Sciences. 2020. Vol.16, N10. P.1753–1766 (ссылка на смертность)

40. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China //Allergy. 2020. Vol.75(7). P. 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238
41. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. //Current Biology. 2020. N30. P. 1346–1351 <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>
42. Zhou P, Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin //Nature. 2020. Vol. 579, N7798. P. 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7

© Азовскова Ольга Васильевна (oazovskova@gmail.com),
Федосов Евгений Алексеевич (fedosoffevgenij@yandex.ru), Киреева Ольга Константиновна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Смоленск