

# Микробиологические факторы риска развития осложнений при COVID - 19 инфекции

Колоскова Е. А.

# Семейство: Coronaviridae

Alfacoronavirus

Betacoronavirus

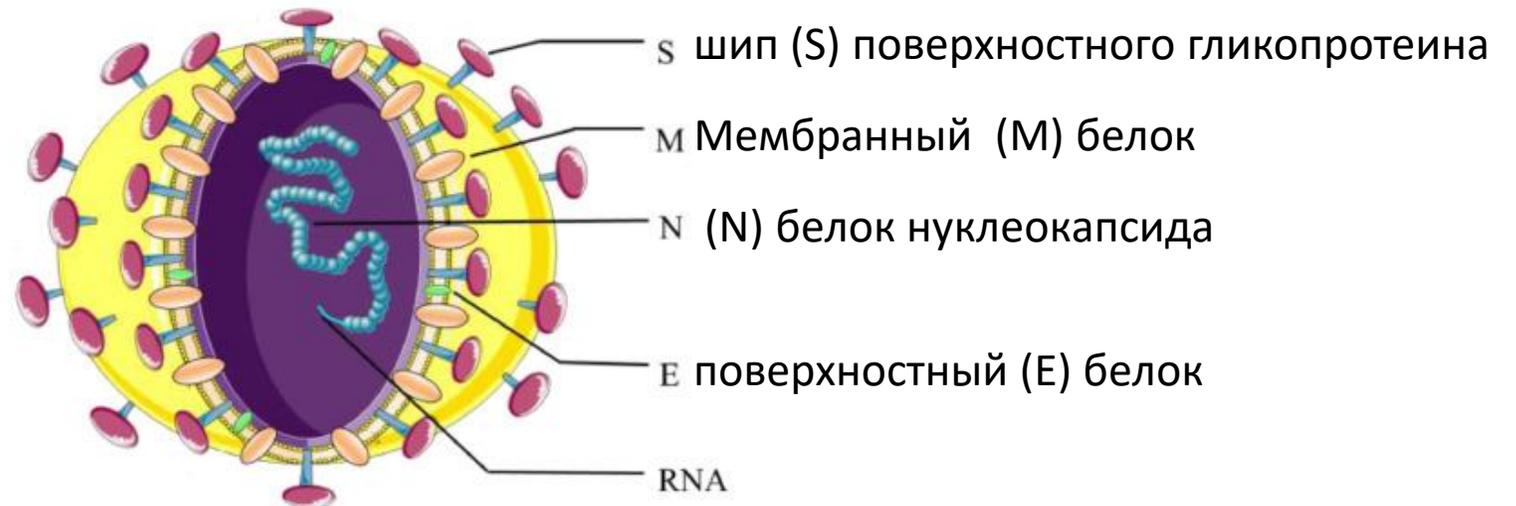
Gammacoronavirus

SARS-CoV-2

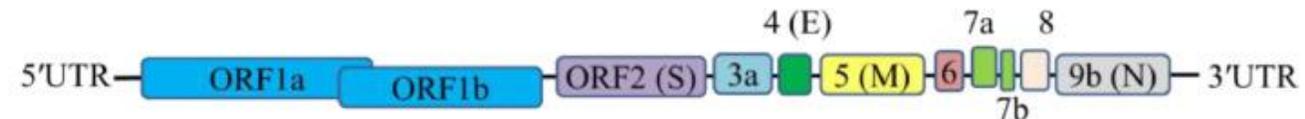
A.

*Дипептил пептидаза 4 (DPP4)*  
*АПФ 2*

*Два штамма: L и S*



B.



The SARS-CoV-2 genome is arranged in the order of 5'-replicase (ORF1a/b)–structural proteins [spike (S)–envelope (E)–membrane (M)–nucleocapsid (N)]–3'.



# Факторы риска - возраст

## Иммунологическое старение

### SASP фенотип

Воспаление

### Хроническая стимуляция

Латентная вирусная инфекция, такая как → истощение клеток и рост олигоклональных клеток памяти; Накопление ЦМВ-специфических CD8 + Т-клеток памяти

### Снижение синтеза В- и Т-клеток

Старение стволовых клеток; ↓ кол-ва лимфоцитов, ↓ предшественников В-клеток и Т-клеток в КМ и тимусе

### ↓ функции зрелых лимфоцитов

Изменение состава и качества пула зрелых лимфоцитов. ↑ памяти

### Нарушение функции В-клеток

↓ В-клеток в крови. ↓ IgM + памяти и переключенных В-клеток памяти

### Взаимодействие м/у врожденным и приобретенным иммунитетом

↓ ответ CD4 Т-клетки на IFN I типа

### ↓ ответ на IFN I и III типов

↓ количества продуцентов IFN плазматическими дендритными клетками; неадекватный ответ клеток CD4T на стимуляцию IFN типа I, => ухудшает продукцию IL-2 и выживаемость клеток

## SARS-CoV-2

### Хроническая стимуляция

SARS-CoV-2 может инфицировать Т-клетки. Апоптоз лимфоцитов вызывает лимфоцитопению

### ↓ ответ на IFN I и III типов

Иммунный ответ на SARS-CoV-2 не вызывает ответ IFN типа I и III.

# Иммунное старение и микробиом

- Снижение содержания бифидобактерий, лактобактерий в кишечнике пожилых людей (Nagral et al., 2018 ), с увеличением условно-патогенной флоры
- Транслокация микробиоты

Виды микроорганизмов	Возраст, годы		
	< 1	1-60	> 60
Бифидобактерии	$10^{10} - 10^{11}$	$10^9 - 10^{10}$	$10^8 - 10^9$
Лактобактерии	$10^6 - 10^7$	$10^7 - 10^8$	$10^6 - 10^7$
Бактероиды	$10^7 - 10^8$	$10^9 - 10^{10}$	$10^{10} - 10^{11}$
Энтерококки	$10^5 - 10^7$	$10^5 - 10^8$	$10^6 - 10^7$
Фузобактерии	$<10^6$	$10^8 - 10^9$	$10^8 - 10^9$
Эубактерии	$10^6 - 10^7$	$10^9 - 10^{10}$	$10^9 - 10^{10}$
Пептострептококки	$<10^5$	$10^9 - 10^{10}$	$10^{10}$
Клостридии	$\leq 10^3$	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$
E. coli типичные	$10^7 - 10^8$	$10^7 - 10^8$	$10^7 - 10^8$
E. coli лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
E. coli гемолитические	0	0	0
Другие условнопатогенные энтеробактерии < * >	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
Стафилококк золотистый	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный эпидермальный)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода Candida	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Неферментирующие бактерии < ** >	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$

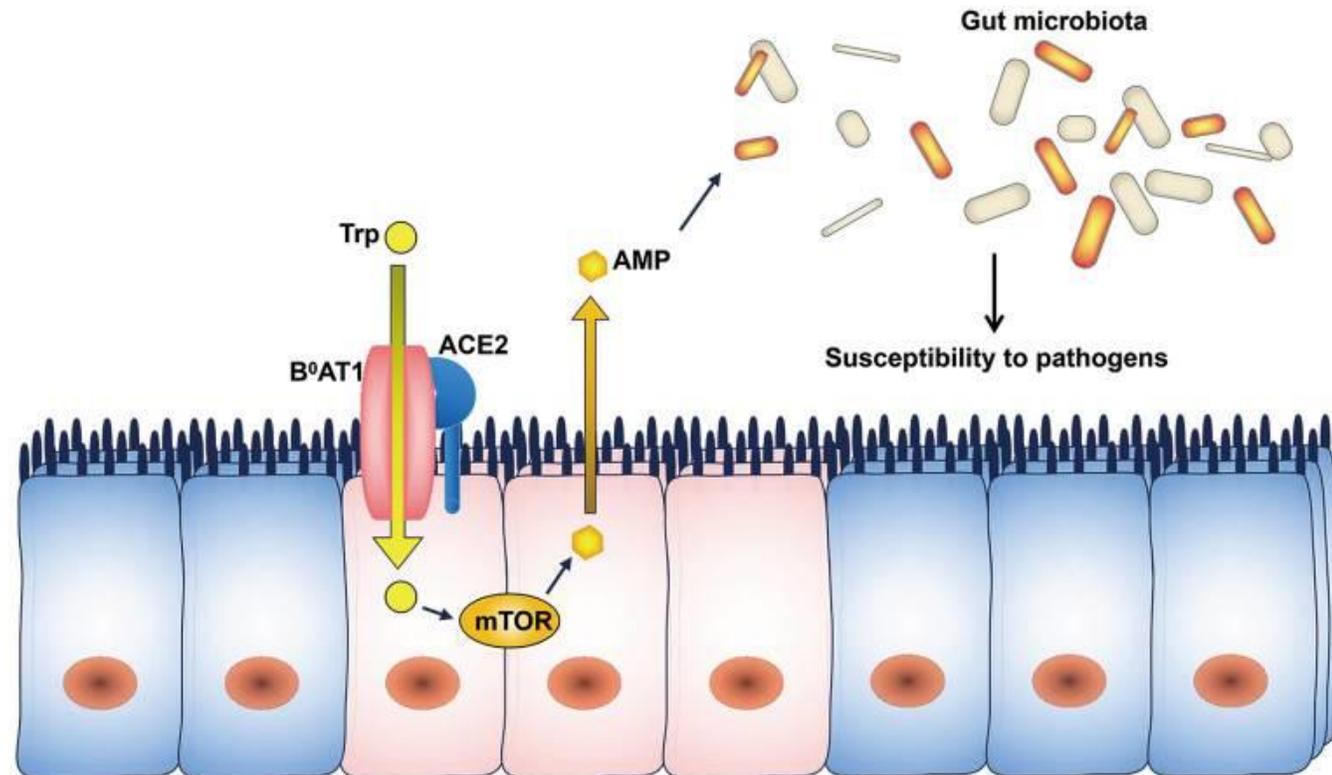
# Противовирусные функции микробиоты

Вид микроорганизмов	Вмешательства	Микробный фактор	Механизм	Результат
Комменсальная микробиота	Прием антибиотиков	Не определен	Опосредованная провоспалительная миграция ДК и специфическое праймирование CD8 <sup>+</sup> Т-клеток <ul style="list-style-type: none"> <li>• Защита от вирусных инфекций и усиление передачи сигналов IFN в макрофагах</li> </ul>	Противогриппозный
Увеличение численности видов <i>Bacteroides</i>	Лечение ожирения	Прием SCFAs (бутират)	Усиление метаболизма CD8 <sup>+</sup> Т-клеток <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ образование макрофагов с ↓ способностью продуцировать CXCL1 в дыхательных путях</li> <li>• Уменьшение <b>рекрутирования</b> нейтрофилов, что приводит к ослаблению иммунопатологии легких</li> </ul>	Противогриппозный
<i>Clostridium orbiscindens</i>	Воздействие антибиотиков	дезаминотирозин	Усиленная передача сигналов IFN типа I в макрофагах	Противогриппозный
Комменсальная микробиота	Воздействие антибиотиков Перенос микробиоты	Неопределенный	Производство вирус-специфических CD8 <sup>+</sup> Т-клеточных ответов через ДК	Против Вируса лихорадки Западного Нила
<i>Lachnospiraceae</i> spp. (тип Firmicutes, класс Clostridia)	Обработка HFD SCFA Воздействие антибиотиков	SCFAs (ацетат)	GPR43-опосредованные и IFNAR-зависимые ответы IFN-β в эпителиальных клетках легких	Против РС-инфекции

# Микрофлора кишечника и COVID - 19

- АПФ-2 регулирует работу микрофлоры кишечника за счет контроля синтеза антимикробных пептидов;
- Микробиота кишечника усиливает противовирусный иммунитет за счет увеличения количества и функции иммунных клеток, снижения иммунопатологии и стимуляции выработки интерферона.
- Респираторные вирусы также могут изменять состав микробиоты кишечника. Было показано, что количество *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* увеличивается, тогда как количество *Firmicutes* снижается во время инфекций гриппа и RSV.
- Двухнаправленная ось: легкие ↔ кишечник;

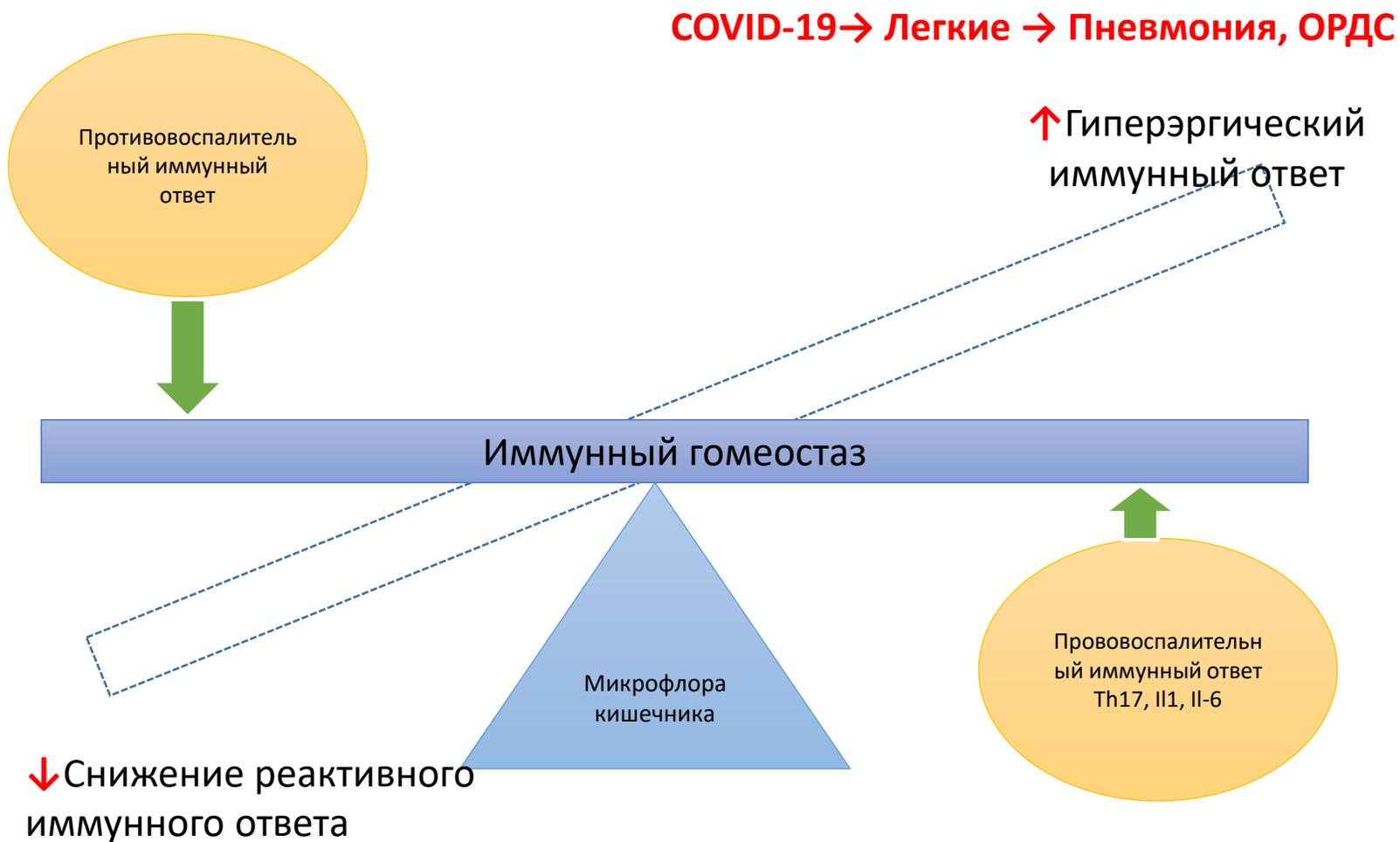
Экспрессия АФ-2 снижается => снижение всасывания триптофана => снижение синтеза антимикробных пептидов => дисбактериоз => диарея при COVID-19



# Микрофлора кишечника и COVID - 19

- Увеличение количества *Lactobacillus* увеличивает синтез противовоспалительных цитокинов => улучшает прогноз заболевания; Увеличение штаммов провоспалительных видов *Klebsiella*, *Streptococcus*, и *Ruminococcus gnavus* коррелирует с увеличением провоспалительных цитокинов и увеличивает риск осложнений;
- У детей с синдромом Кавасаки аналогично был обнаружен дисбиоз с увеличением уровня *Streptococcus* и снижается количество *Lactobacillus*.
- при COVID-19 инфекции отмечалось значительное сокращение бактериального разнообразия с увеличением условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* и *Actinomyces* и уменьшение количества полезных симбионтов
- Увеличение условно - патогенных микроорганизмов ( *Clostridia hathewayi*, *Actomyces viscosus* и *Bacteroides nordii* ) и снижение полезных комменсалов ( *Eubacterium ventriosum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* , *Lachnospiraceae* ). Это показало, что тяжесть заболевания COVID-19 напрямую коррелирует с преобладанием условно-патогенных микроорганизмов ( *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi* )
- Точно так же у пациентов с COVID-19 была повышенная доля условно-патогенных микроорганизмов, *Candida albicans*, *Candida auris* и *Aspergillus flavus*, по сравнению с контрольной группой.

# Роль микробиоты кишечника в развитии COVID-19

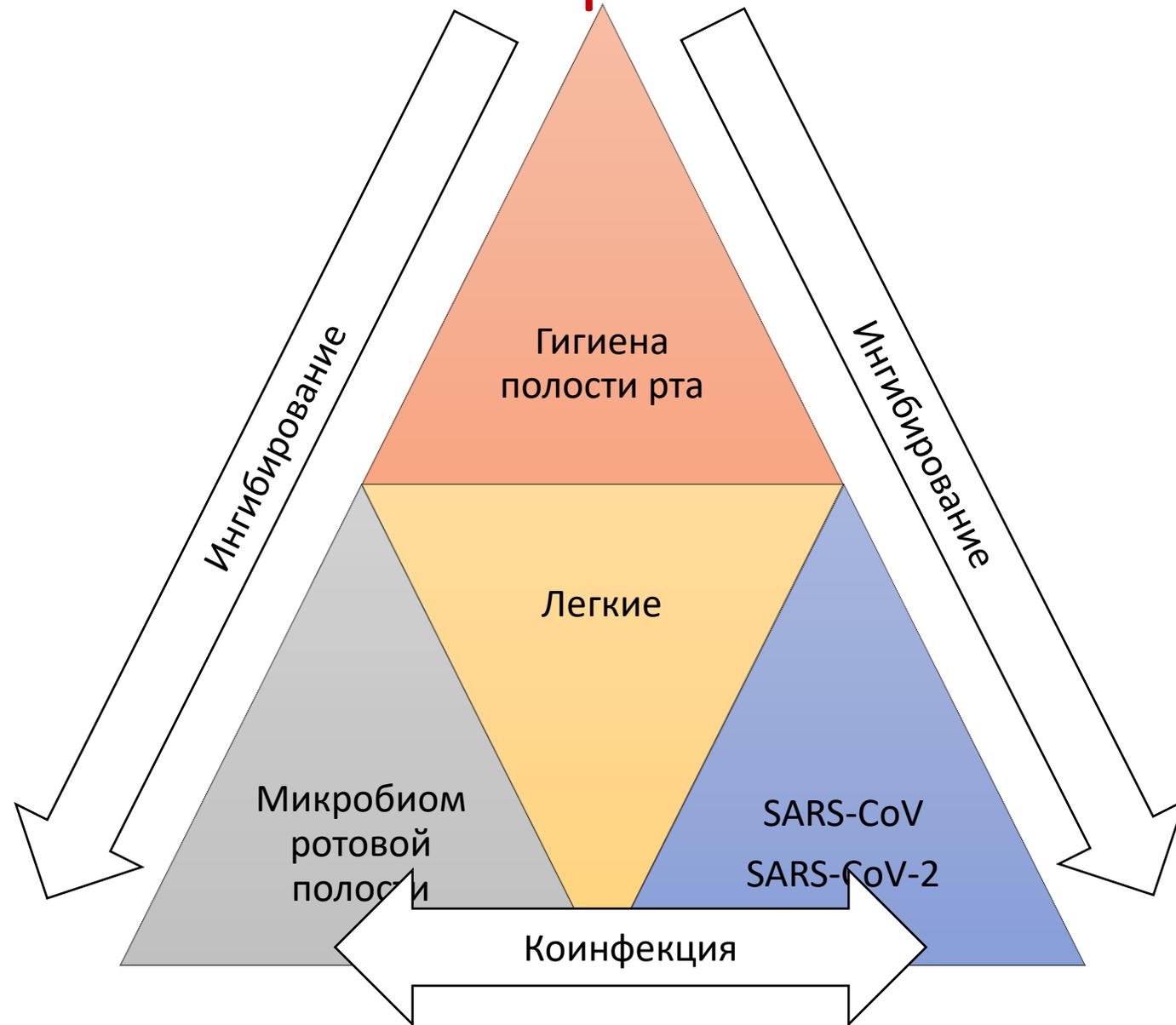


## Дисбактериоз кишечника ассоциирован:

- ВЗК ( Khan et al., 2019 ),
- диабет 2 типа (Gurung et al., 2020 ),
- депрессия (Zalar et al, 2018 ),
- сердечно-сосудистые заболевания ( Tang et al., 2017).

**Пневмония, ОРДС ← Легкие ← COVID-19**

# Роль микробиоты полости рта в развитии COVID-19



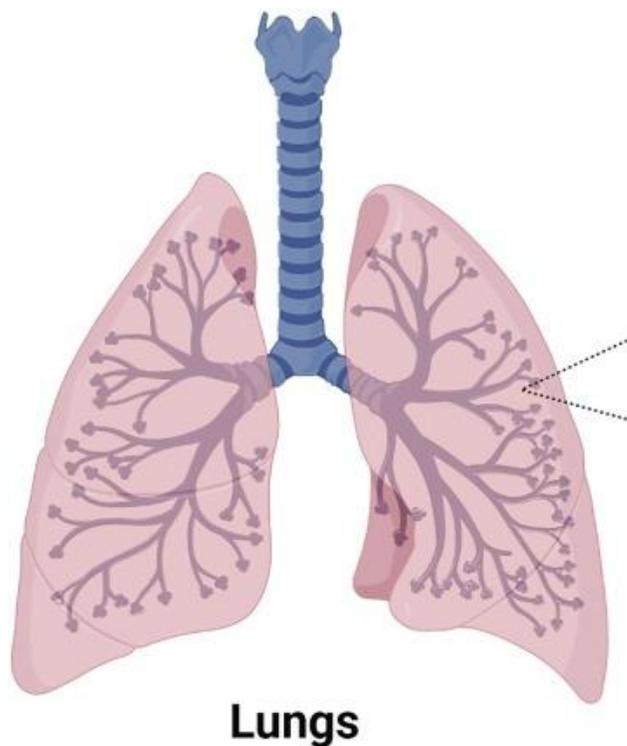
**Факторы риска попадания микрофлоры ротовой полости в легкие:**

- 1) плохая гигиена полости рта,
- 2) кашель,
- 3) одышка
- 4) механическая вентиляция
- 5) Гипоксия

# Роль микробиоты полости рта в развитии COVID-19

- *Carnocytophaga* , *Veillonella* , и другие пероральные оппортунисты были найдены в БАЛ из COVID 19;
- Связь между длительностью вирусной инфекции и популяции носоглоточных микроорганизмов (снижение популяции *Fusobacterium periodonticum* через 3 дня после заражения)
- В зимний период отмечаются коинфекции: вирус+бактерия и вирус+вирус;
- Риск коинфекции вирус+оппортунист ротовой полости у лиц, находившихся на ИВЛ с SARS
- *Streptococcus gordonii* → фибронектин → **продукция цитокинов** (Erb-Downward et al., 2011 ; Liu et al., 2018).
- Поверхностный белок А стафилококка (SspA) → адгезия бактерий, или индукция IL-6 и хемотатического белка моноцитов. -1 из эпителиальных клеток легких человека
- *Prevotella* → **активация** toll-подобных рецепторов 2 и усиливают экспрессию воспалительных цитокинов, включая IL-23 и IL-1 (Segal et al., 2013 , 2016 )

# Микробиом в здоровом легком



Микробиом

Роль

- Предупреждение инфекций и воспаления;
- Развитие иммунитета;
- Активация иммунной системы

Заболевание легких

- Высокая микробная нагрузка
- Отсутствие микробного разнообразия

Здоровое легкое

- Низкая микробная нагрузка
- Микробное разнообразие

*Corynebacterium pseudodiphtheriticum* усиливает противовирусный ответ TLR3 против RSV и увеличивает продукцию TNF $\alpha$ , IL-6, IFN $\gamma$  и IFN $\beta$   
*Staphylococcus aureus*, защищает от поражения легких, вызванного вирусом гриппа

# Микрофлора легких и COVID-19

- При COVID-19 увеличивалось содержание патогенных и условно-патогенных бактерий, обитающих в ротовой полости и в верхних дыхательных путях в БАЛ и мокроте;
- Изменение микробного состава легких прогнозирует ОРДС;
- Кишечные бактерии *Bacteroides* присутствовали у 41% пациентов с ОРДС, а наличие кишечных бактерий в микробиоте легких коррелировало с повышенными воспалительными маркерами в плазме (Dickson et al., 2016 ).
- Избыточный рост кишечных бактерий *Enterobacteriaceae spp.* был обнаружен у тяжелобольных пациентов с ОРДС по сравнению с пациентами без ОРДС.
- Увеличение количества кишечных ассоциированных *Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae* увеличивало необходимость ИВЛ, а увеличение только количества *Lachnospiraceae* было предиктором снижения выживаемости у пациентов с ОРДС (Dickson et al., [2020](#)).
- Эти результаты предполагают, что микробиота может использоваться в качестве маркера для прогнозирования ОРДС и исходов COVID-19.

# Выводы:

- Проведенные исследования демонстрируют ведущую роль микробиома в развитии и предупреждении осложнений COVID-19 инфекции;
- Полученные данные по состоянию микробиома различных биотопов при COVID-19 инфекции требуют дальнейшего изучения;
- Ведущая роль кишечной микрофлоры позволяет предположить, что соблюдение диеты и приема пре-/пробиотиков будет способствовать улучшению общего иммунного статуса и быстрого выздоровления пациентов с COVID-19

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**