

МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НОВЫХ ПАТОГЕНОВ

Канашкова Т. А., Кирильчик Е. Ю., Адамович Т. Г., Гаврилова И. А.

Введение

В работе представлен краткий обзор некоторых патогенов, вызывающих в настоящее время серьезную озабоченность из-за способности к формированию резистентности к широкому спектру современных противомикробных препаратов, высокой скорости адаптации, мутации/генетической рекомбинации, быстрому распространению.

SARS-CoV-2, пандемия COVID-19

SARS-CoV-2 – сложный +РНК вирус, филогенетически группируется в обширной, еще не полностью охарактеризованной группе β-коронавирусов диких летучих мышей, обнаруженных у многих видов на большей части земного шара. Наиболее близкий к SARS-CoV-2 вирус летучих мышей *RnyNO2* (общий предок около 1976г.) имеет явные доказательства коинфекции и эволюции у летучих мышей без участия других видов. SARS-CoV-2 способен к эффективной передаче от человека к человеку в результате своей адаптивной эволюционной истории, и обладает следующими основными особенностями:

✓ **Генетическая нестабильность** – врожденное свойство, способствующее быстрой эволюции патогена и адаптации к постоянно меняющимся экологическим нишам. Помимо коронавирусов, этой особенностью обладают такие РНК-вирусы, как вирусы гриппа, флавивирусы и энтеровирусы, которые обладают дефектными или отсутствующими механизмами исправления ошибок полимеразы и передаются в виде квазивидов или скопленей многих, часто сотен или тысяч, генетических вариантов.

✓ **Клеточный тропизм** – SARS-CoV и SARS-CoV-2 проникают в клетки человека через рецепторы ACE-2, обнаруженного на эпителиальных клетках альвеол легких, энтероцитах желудочно-кишечного тракта, артериальных и венозных эндотелиальных клетках и клетках гладких мышц артерий. Аналог ACE-2 встречается в клетках других видов. Это означает, что коронавирусы многих видов млекопитающих могут быть предварительно адаптированы к инфицированию человека.

Различные вирусы используют совершенно разные стратегии связывания и проникновения в клетки (рис.2). Вирусы гриппа А инфицируют клетки посредством связывания с терминальными сиаловыми кислотами, обнаруженными на клетках респираторного эпителия птиц, млекопитающих и человека.

Флавивирусы проникают в клетки посредством связывания с двумя рецепторами, первичным и вторичным, например рецепторами для связывания и слияния. Вирусы также могут инфицировать макрофаги и дендритные клетки, как в случае переносимых комарами и клещевых флавивирусов. Эти вирусы вводятся в периваскулярную ткань дермы соответствующими векторами, захватываются дендритными клетками и переносятся в региональные лимфатические узлы, где инициируют системную инфекцию.

✓ **Способность обходить врожденный иммунный ответ** – SARS-CoV-2 способен вызывать несбалансированный врожденный иммунный ответ, связанный со снижением экспрессии интерферонов I и III типов и увеличением продукции воспалительных цитокинов.

✓ **Патогенность и ко-патогенность** - все три недавно появившихся коронавируса человека (возбудители SARS, MERS и COVID-19) вызывают высокую степень заболеваемости и смертности людей, т.о. энзоотические коронавирусы в целом могут быть патогенными для человека по своей природе.

Примером возникновения пандемии, связанной с повышенной патогенностью, является **вирус Зика**, флавивирус, известный на протяжении десятилетий. Зика никогда не вызывал эпидемию среди людей; однако в 2015г. он внезапно пандемически распространился по всему тропическому поясу мира, вызвав миллионы инфекций, внутриутробные смерти и врожденные дефекты плода. Причиной пандемии стала мутация, приведшая к изменению одной аминокислоты в поверхностном гликопротеине вириона.

Пандемический вирус H1N1 1918г., который убил примерно 50 млн. человек (что эквивалентно 200 млн. человек, если учитывать численность населения 2020г.), обладал двумя важными свойствами: гемагглютинином H1 птичьего происхождения и выраженной ко-патогенностью - способностью вызывать тяжелые бактериальные бронхопневмонии в сочетании с пневмопатогенными бактериями верхних дыхательных путей человека. На сегодняшний момент известно, что не только H1 птиц, но также 4 из 15 других гемагглютининов, обнаруженных в резервуаре диких водоплавающих и береговых птиц (*Anseriformes* и *Charadriiformes*), обладают схожими патогенными свойствами и, таким образом, представляют собой будущие угрозы для пандемических ситуаций.

Расширение ареала *Vibrio parahaemolyticus*

Наиболее распространенными патогенными видами *Vibrio* (помимо *Vibrio cholera*) являются *V. parahaemolyticus*, *V. mimicus*, *V. alginolyticus*, *V. hollisae*, и *V. vulnificus*.

V. parahaemolyticus*, *V. mimicus*, и *V. hollisae являются причиной острого гастроэнтерита в результате употребления в пищу моллюсков; ***V. vulnificus*** («пожиратели плоти») и ***V. alginolyticus*** вызывают некротические раневые инфекции, а у людей с ослабленным иммунитетом (хроническое заболевание печени или иммунодефицит) – сепсис с высокой летальностью.

***Vibrio parahaemolyticus*:**

✓ долгое время являлся эндемическим для регионов Тихоокеанского Северо-Запада США, однако недавно распространился на другие части США, Южной Америки и Европы

✓ в 1996г. в Индии идентифицирован тип ST3, в настоящее время он регистрируется во всем мире и остается доминирующим в некоторых странах Азии, включая Китай

✓ в 2012г. был идентифицирован новый тип, ST36, за пределами его эндемического региона.

После крупной вспышки в Испании он не регистрируется за пределами США

✓ обладает мощным арсеналом потенциальных факторов вирулентности, включая протеазы, гемолизины, две системы секреции типа VI (T6SS1 и T6SS2) и две системы секреции типа III (T3SS1 и TSS2)

✓ отличительной чертой является высокая способность к формированию прочных биопленок и передаче сигналов от клетки к клетке

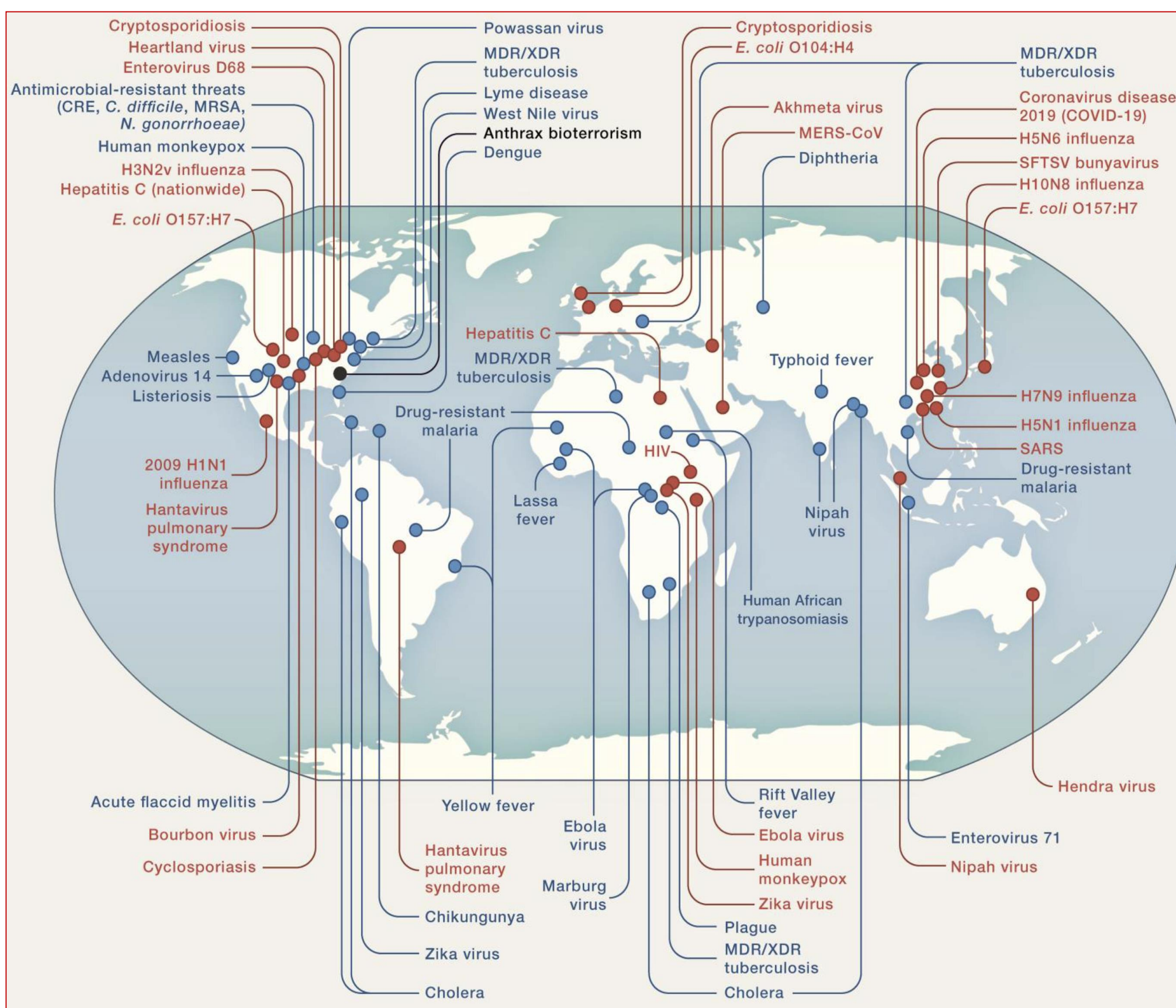


Рис 1. Недавно возникшие инфекционные болезни (Morens et al., 2020, Morens et al. 2012)

Новый член комплекса *Staphylococcus aureus*

На настоящий момент (с 2015 года), **комплекс *S. aureus*** состоит из трех видов: ***S. aureus* (подвиды *S. aureus* и *S. anaerobius*), *S. argenteus* и *S. schweitzeri***.

Классическая рутинная диагностика не позволяет отличить эти виды от *S. aureus*. Наиболее практичный дифференциальный подход основан на применении времяпролетной масс-спектрометрии с лазерной десорбцией / ионизацией с использованием матрицы (MALDI-TOF MS).

Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) вызывает значительную заболеваемость и смертность и, таким образом, остается серьезной глобальной проблемой общественного здравоохранения.

С момента открытия в 2006г., ***Staphylococcus argenteus*** зарегистрирован во всем мире, причем частота инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, заболеваемость и смертность сопоставимы с таковыми от *S. aureus*.

Характерные отличия от *S. aureus*:

✓ отсутствие оперона *srcOPQMN* (золотой пигмент, важный фактор вирулентности *S. aureus*, отсутствует во всех штаммах *S. argenteus*);

✓ более длинная нерибосомная пептидная синтетаза (NRPS);

✓ различная кластеризация в филогенетических деревьях;

✓ чувствительность к большинству противомикробных препаратов. Устойчивость к метициллину австралийских и европейских изолятов *S. argenteus* основана на *mecA*, и они содержат элементы SCCmec типа IV (SCCmec типа V наблюдается лишь изредка)

В 2011 г. у африканских летучих мышей и обезьян был обнаружен сильно дивергентный клон *S. aureus*, основанный на мультилокусном типировании последовательностей (MLST). Распространение ***Staphylococcus schweitzeri*** ограничено африканским континентом, и, хотя человеческие инфекции до сих пор не описаны, *S. schweitzeri* существенно не отличается от *S. aureus* с точки зрения наличия факторов вирулентности. Изоляты *S. schweitzeri* чувствительны почти ко всем антибиотикам, и на сегодняшний день сообщений о резистентных к метициллину изолятах не поступало.

26 октября 2021 года опубликовано сообщение о *Staphylococcus singaporensis* sp. nov., новом члене комплекса *S. aureus*, который вызывает инфекции кожи, послеоперационные осложнения, в том числе сепсис.

MICROBIOLOGY SOCIETY
INTERNATIONAL JOURNAL OF SYSTEMATIC AND EVOLUTIONARY MICROBIOLOGY
Volume 71, Issue 10
Staphylococcus singaporensis sp. nov., a new member of the Staphylococcus aureus complex, isolated from human clinical specimens
First Published: 26 October 2021 | https://doi.org/10.1099/ijsem.0.005067

Коагулазонегативные стафилококки (CoNS)

В настоящее время описано более 50 различных видов CoNS. Наиболее высокая клиническая значимость – *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. hominis* и *S. lugdunensis*. Устойчивость к антибиотикам становится все более серьезной проблемой для *S. lugdunensis*, который имеет некоторые общие черты с *S. aureus* и считается причиной инфекции эндокардита. *S. saccharolyticus* (единственный анаэробный CoNS) описан как причина анаэробного эндокардита, эндокардита протезного клапана, бактериемии, остеомиелита позвоночника, пневмонии, инфекции легких у пациентов с муковисцидозом, инфекции плечевого сустава, инфекции костного мозга, пиомиозита, спондилодисцита, эмпиемы.

Сообщения о новых видах CoNS (описаны в период 2015-2020гг.)

<i>S. argensis</i>	Изолирован из водной среды (река Арген, Германия)
<i>S. edaphicus</i>	Изолирован из каменных обломков и песчаной почвы (остров Д. Росс, Антарктида). Обладает мобильными генетическими элементами, несущими гены устойчивости к противомикробным препаратам
<i>S. caeli</i> <i>S. pseudoxylosus</i> <i>S. debuckii</i>	Изолированы из различных сред обитания животных
<i>S. massiliensis</i>	Связаны с инородными телами
<i>S. petrasii</i>	Связаны с инородными телами. Описаны при простатите, раневой инфекции, аппендиците, панкреатите, сепсисе, флегмоне
<i>S. borealis</i> (2020г.)	Изолированы из четырех изолятов кожи человека, а также из одной культуры крови, что указывает на способность этого вида колонизировать кожу человека и потенциально проникать в кровотоки

Заключение

Мониторинг и постоянное обновление знаний о новых представляющих потенциальную опасность патогенах является необходимым условием смягчения рисков, предупреждения экономических, социальных и медицинских последствий, своевременного создания научной базы, привлечения ресурсов для успешного преодоления растущей инфекционной заболеваемости и смертности. Данная информация представляет интерес для специалистов, магистрантов, аспирантов, преподавателей, практических работников.

Вирусы Чикунгунья, Денге, Эбола

Вирус Чикунгунья – +оцРНК вирус *тогавирус* – вспышки зарегистрированы во всем мире, в 2021г. было зарегистрировано 217 074 случая, большинство из которых – в Бразилии и Индии.

Вирус Денге – +оцРНК вирус *флавивирус* – вспышки зарегистрированы во всем мире, в 2021г. было зарегистрировано 1 472 059 случаев, большинство из которых – в Бразилии, Индии, Вьетнаме, Филиппинах, Перу и Колумбии.

Вирус Эбола – -оцРНК вирус *филовирус* – в 2021г. вспышки зарегистрированы в Демократической Республике Конго – 8 подтвержденных случаев, дети в возрасте до пяти лет составляют 50,0% (4/8), четыре случая смерти. Возрастное распределение этих случаев необычно, поскольку половина из них – дети.

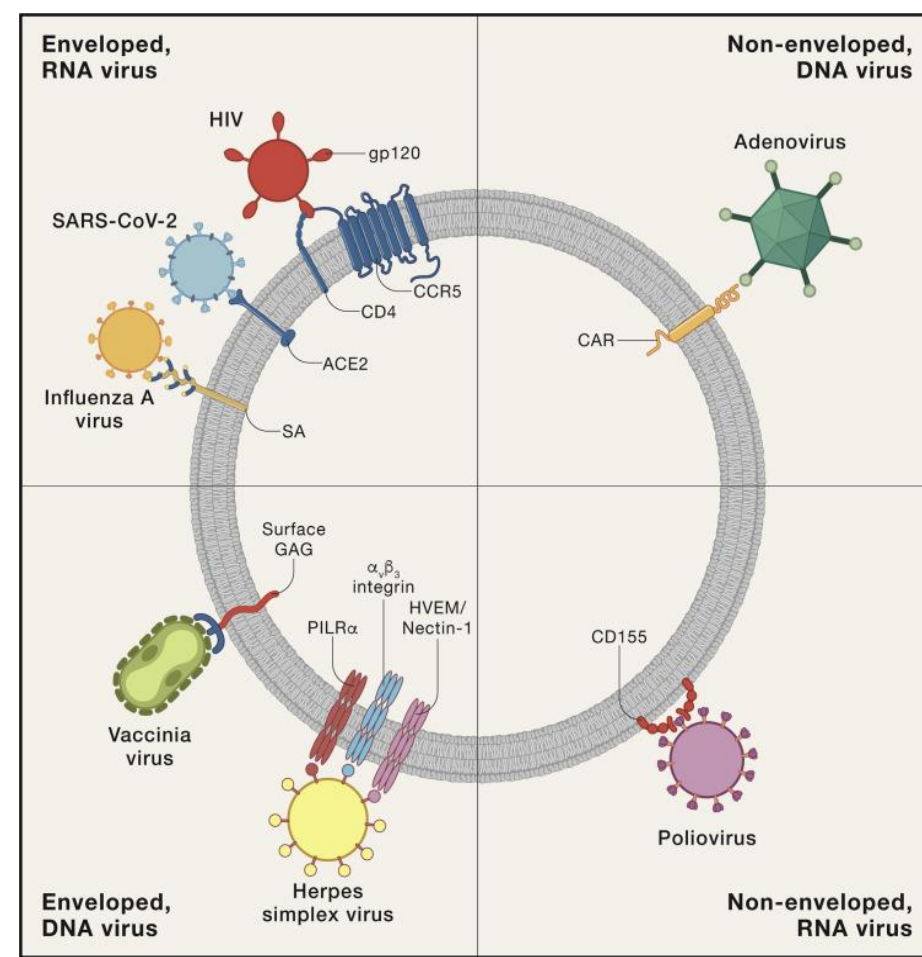


Рис 2. Рецепторные взаимодействия вирусов (Morens et al., 2020)

Candida auris

- ✓ впервые выделен в Японии в 2009 г. и к настоящему времени изолирован более чем в 40 странах на 6 континентах мира
- ✓ имеет 7 хромосом, и приблизительно 5 500 генов
- ✓ способен расти при высоких температурах (> 40 °C) и переносить высокие концентрации соли по сравнению с другими видами *Candida*
- ✓ выживает на коже человека и поверхностях окружающей среды в течение нескольких недель, что способствует внутрибольничной передаче *C. auris* в медицинских учреждениях
- ✓ экспрессирует несколько известных факторов вирулентности, являясь менее вирулентным, чем *C. albicans*
- ✓ изоляты *C. auris* могут образовывать агрегаты как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, позволяя грибковым клеткам уклоняться от иммунной системы человека и сохраняться в тканях хозяина
- ✓ большинство клинических изолятов устойчивы к одному или нескольким классам противогрибковых препаратов, обычно используемых для лечения инфекций *Candida*

Множественная лекарственная устойчивость, быстрое глобальное распространение и высокие показатели смертности делают *Candida auris* важным новым патогеном.