

ОБЗОР

# Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях

**А. Ю. Егоров<sup>1,2#</sup>**<sup>1</sup> Университет природных ресурсов и естественных наук, Вена, Австрия<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, Российская Федерация<sup>#</sup> Для корреспонденции: Андрей Юрьевич Егоров, e-mail: aevirol@gmail.com**Ключевые слова:** вирус, грипп, инфекция, вторичная бактериальная инфекция, вторичная пневмония, интерферон**DOI:** 10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11

Получен 10 апреля 2018 г.

Принят к печати 20 мая 2018 г.

Опубликован 22 июня 2018 г.

## АННОТАЦИЯ

Разнообразные респираторные вирусы многократно поражают каждого человека в течение жизни и являются фактором риска развития бактериальных осложнений. Наиболее опасным среди возбудителей острых респираторных вирусных заболеваний является вирус гриппа А, способный вызывать катастрофические пандемии, высокая смертность при которых в значительной степени обусловлена вторичной бактериальной пневмонией. В многочисленных исследованиях последних лет показано, что независимо от типа респираторного вируса основным механизмом провоцирования бактериальных инфекций является несбалансированный ответ системы врожденного противовирусного иммунитета – избыточный интерфероновый ответ и неконтролируемое воспаление. Вероятность тяжелых бактериальных осложнений при острых респираторных вирусных инфекциях определяется как вирулентностью самого вируса, так и составом респираторной микробиоты в момент вирусного заражения, а также генетическими особенностями организма и наличием хронических заболеваний, влияющих на регуляцию системы врожденного иммунного ответа. В данном обзоре суммированы современные представления о механизмах развития бактериальных осложнений, следующих за вирусной инфекцией, и возможностях их предотвращения.

## The problem of bacterial complications post respiratory viral infections

**Andrej Egorov<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> University of Natural Resources and Life Sciences, Vienna, Austria<sup>2</sup> Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation<sup>#</sup> Corresponding author: Andrej Egorov, e-mail: aevirol@gmail.com**Keywords:** virus, influenza, infection, secondary bacterial infection, secondary pneumonia, interferon

## ABSTRACT

Every person in the course of lifetime is repeatedly infected by a variety of respiratory viruses that represent the risk factors for the development of bacterial complications. The most dangerous among the etiological factors of acute respiratory viral diseases is the influenza A virus. This virus is capable to cause catastrophic pandemics with high mortality mainly due to the secondary bacterial pneumonia. As it has been shown in numerous recent studies, the main mechanism of provoking bacterial infections irrespective of the type of respiratory virus is the unbalanced response of the antiviral innate immunity - excessive interferon response and uncontrolled inflammation. The probability of severe bacterial complications in the course of acute respiratory viral infections is determined by both the virulence of the virus itself and by the composition of the respiratory microbiota at the time of the viral infection, as well as by the genetic characteristics of the organism. Occurrence of severe bacterial complications is also affected by the chronic diseases that have an impact on the regulation of the innate immune response. This review summarizes the current conception of the mechanisms of development of the post viral bacterial complications as well as the possibilities of prevention of these complications.

## ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) умирает 3,9 млн человек в год [1]. Эти инфекции затрагивают все возрастные группы, но особенно влияют на здоровье детей, а также людей пожилого возраста и имеющих хронические заболевания. Опасность ОРВИ определяется их способностью провоцировать как вирусную пневмонию, так и вторичные бактериальные осложнения, такие как пневмония, отит, менингит, а также хронические легочные заболевания. Так, именно респираторные вирусы вовлечены примерно в 50% случаев внебольничной пневмонии (ВБП) у детей и провоцируют более 90% случаев бронхиолита у младенцев и 85–95% случаев обострения астмы у детей. У взрослых, вне пандемического гриппозного периода, ОРВИ определяют 30–50% случаев ВБП, 80% обострений астмы и 20–60% обострений хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ). В целом, ОРВИ являются одной из пяти главных причин смертности во всем мире, а во многих развивающихся странах – главной причиной смертности детей в возрасте до 5 лет.

В отличие от других респираторных вирусов, вирус гриппа А представляет наибольшую опасность для человека, поскольку циркулирует среди различных видов животных и способен к реассортации геномных фрагментов, что становится причиной смены основных поверхностных антигенов вируса – гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (НА) – иносит название антигенного шифта. Именно механизм реассортации лежит в основе появления обновленных антигенных вариантов вируса гриппа А (H1N1, H2N2, H3N2, H1N1pdm09), вызвавших 4 известные пандемии [2, 3].

В межпандемический период вирусы гриппа также претерпевают антигенные изменения, вызываемые постепенным накоплением мутаций в НА и НА (антигенный дрейф), что является причиной сезонных эпидемий.

Даже в начале XXI века, при наличии противогриппозных препаратов и антибиотиков широкого спектра действия, для людей, заболевших сезонным гриппом, существует вероятность развития вирус-индукционного острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в течение первой недели после инфицирования или второй бактериальной пневмонии на 6–7 сутки после начала вирусного заболевания. По данным ВОЗ, грипп ежегодно вызывает до 650 000 смертей во всем мире. В США, с населением порядка 300 млн человек, по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, Атланта, США), смертность от гриппа колеблется в пределах 16 000–56 000 случаев ежегодно. В Российской Федерации, с населением 146 млн человек, статистика смертности от гриппа в открытых официальных источниках отсутствует, однако, по заявлениям представителей надзорных органов, случаи смерти от

гриппа исчисляются несколькими сотнями в год при сезонных вспышках заболеваемости. Различия в данных по смертности от гриппа в разных странах могут определяться методикой учета этиологического фактора как причины смерти. Например, статистика смертности от бактериальных пневмоний может не учитывать роль вирусного этиологического фактора как провокатора вторичной инфекции. Таким образом, лица, умершие от бактериальных пневмоний, могут не учитываться в статистике смертности от гриппа, даже если бактериальное осложнение было спровоцировано первичной гриппозной инфекцией.

## Грипп в отсутствие антибиотиков, антивирусных препаратов и вакцин

Пандемия, вызванная вирусом гриппа A(H1N1) в конце первой мировой войны (1918 г.) и получившая название «испанка», была самой масштабной из когда-либо зарегистрированных: заражению подверглось 50% населения Земли, а погибло около 50 млн человек [4]. Основной группой людей, пострадавших от этой пандемии, были лица в возрасте 20–40 лет, призванные в армию. Следует отметить, что во время «испанки», в начале XX века, этиологический агент заболевания еще не был известен: вирус гриппа открыли только в 1933 году. Микробиологи того времени пытались связать испанский грипп с различными бактериальными агентами и, в частности, с *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) [5]. В настоящее время, благодаря технологии ПЦР, оказалось возможным идентифицировать гены вируса гриппа в патологоанатомических и гистологических препаратах того времени и реконструировать вирус гриппа 1918 года подтипа H1N1 с помощью методов обратной генетики. Как ни странно, не было выявлено радикальных отличий в генетической структуре вируса гриппа, вызвавшего «испанку», от вируса гриппа того же подтипа, циркулирующего в человеческой популяции в настоящее время [6]. При исследовании патологоанатомических материалов в более чем 90% образцов тканей легкого людей, умерших от гриппа в период пандемии, выявлены признаки бактериальной инфекции [7–9]. Оказалось, что 95% летальных исходов были следствием бактериальной пневмонии, а не первичной вирусной пневмонии. В частности, основным инфекционным агентом диагностированных пневмоний оказалась бактерия *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) [10]. По результатам вскрытий, *S. pneumoniae* обнаружен в легких у 44% и в крови у 33% умерших во время «испанки» [10, 11]. При доминировании *S. pneumoniae* в образцах легких идентифицированы также *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *H. influenzae* и другие представители *Streptococcus spp.* [5, 7]. Таким образом, катастрофические последствия пандемии 1918 г. могли определяться отсутствием вакцины и специфических препаратов против вируса гриппа, а также антибиотиков, способных подавить вторичные бактериальные осложнения.

## Пандемический грипп в эпоху антибиотиков при отсутствии вакцинации и противовирусных препаратов

В 1957 г. пандемия азиатского гриппа затронула 40–50% людей во всем мире. Причиной стал штамм вируса гриппа А (H2N2) [12]. Глобальные оценки смертности колеблются между 1,5 и 4 млн человек [13], число погибших в США оценивается в 69 800 [13–15]. При анализе постмортальных образцов бактериальная инфекция выявлена в 80% тяжелых случаев и летальных исходов [8, 16, 17]. Следует отметить, что в развитых странах к этому времени уже применялись такие антибиотики, как пенициллин и стрептомицин. Тем не менее, во время этой пандемии в США и многих других странах наблюдалось увеличение числа госпитализаций, связанных с пневмонией, преимущественно вызванной *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. aureus* [18]. Аналогичные данные представлены в отчетах из Нидерландов, где из 148 проанализированных летальных исходов, предположительно вызванных азиатским гриппом, 75% были ассоциированы с бактериальной пневмонией, вызванной в 59% случаев *S. aureus* и в 15% – *S. pneumoniae* [16]. Возможно, приведенные данные бактериологического обследования могли быть сильно искажены, поскольку многие пациенты уже принимали антибиотики [19].

В течение 1968–1969 гг. от пандемии гонконгского гриппа, вызванной вирусом гриппа А (H3N2), во всем мире погибло около 2 млн человек [20, 21]. В частности, в 1969 году в Великобритании был зарегистрирован 55%-ый рост смертности от респираторных инфекций, большинство из которых ассоциировалось со вторичной бактериальной пневмонией [22]. Стафилококковая пневмония оказалась основной причиной осложненного течения гриппа, вызванного гонконгским штаммом. Например, из 129 обследованных взрослых с диагнозом «пандемический грипп» пневмония была установлена у 16%, из которых 40% случаев (6% всех 129 случаев гриппа) были смертельными. *S. aureus* или *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) присутствовали в 75% постмортальных образцов [23]. Интересно, что при пандемии «испанки» доминирующим патогеном, ассоциированным с пневмонией и летальными исходами, был *S. pneumoniae*, а при пандемиях 1957 г. и 1968 г. превалирующим этиологическим агентом вторичных бактериальных пневмоний был стафилококк. Возможной причиной этого могло быть широкое применение антибиотиков и, как следствие, развитие антибиотикорезистентности именно у *S. aureus*.

## Пандемия гриппа в условиях наличия противогриппозных вакцин, антивирусных препаратов и антибиотиков

В 2009 году вспышка гриппа, вызванная штаммом A(H1N1)pdm09, в течение 4 недель распространилась на 41 страну [20, 24]. Варианты сезонных гриппозных вакцин, выпущенных в сезон 2009 года, не соответствовали по компоненту H1 антигенным свойствам

вновь появившегося пандемического штамма. Считается, что во всем мире эпидемия привела к гибели 284 000 человек [25]. В США во время пандемии гриппа 2009 года частыми причинами смерти также были вторичные бактериальные инфекции, в основном *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* [26, 27]. Американские исследователи выявили, что 77 летальных исходов в период с мая по август 2009 года были ассоциированы с бактериальными инфекциями почти в 30% случаев, 46% из которых были вызваны *S. pneumoniae*, 9% – *S. aureus* и 1% – *H. influenzae*. Palacios *et al.* исследовали образцы носоглоточных мазков почти у 200 больных пандемическим гриппом: *H. influenzae* обнаружена в 52%, *S. pneumoniae* – в 31% и *S. aureus* – в 18% образцов [28]. Тяжесть заболевания наиболее часто коррелировала с выделением *S. pneumoniae*.

В исследовании 838 критически больных детей в США показано, что в течение 72 ч после госпитализации в отделение интенсивной терапии у 33% детей развивалась бактериальная суперинфекция. При этом 48% выделенных патогенов относились к метициллинрезистентным штаммам *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA), 5,5% – к *S. pneumoniae* и 5% – к *H. influenzae* [29].

Таким образом, несмотря на широкое внедрение сезонных гриппозных вакцин, противовирусных препаратов и антибиотиков, проблема бактериальных осложнений при гриппе не потеряла актуальности. Более того, развитие резистентности бактериальной флоры к современным антибиотикам может обострить эту проблему при новой пандемии гриппа [30].

## Респираторные вирусные инфекции негриппозной этиологии как триггеры вторичных бактериальных пневмоний

Современное состояние диагностики позволяет проводить анализ бактериальных осложнений при различных респираторных инфекциях негриппозной этиологии. В Таблице 1 суммированы результаты многочисленных исследований, в которых прослежена взаимосвязь возбудителей респираторных вирусных инфекций с определенными бактериальными патогенами, ассоциированными с такими осложнениями, как пневмония, отит, синусит и менингит. Несмотря на отсутствие пандемического потенциала, другие представители респираторных вирусов оказались не менее опасными триггерами вторичных бактериальных осложнений, чем вирусы гриппа. Например, представитель семейства *Paramyxoviridae* метапневмовирус человека (hMPV) по тяжести осложнений не уступает вирусу гриппа. Осложнения включают как вирусную пневмонию с развитием ОРДС, так и вторичную бактериальную пневмонию [31]. Другой представитель этого семейства – респираторно-синцитиальный вирус (respiratory syncytial virus, RSV) – оказался более опасным, чем возбудитель гриппа, по параметру смертности пациентов, госпитализированных с диагнозом «пневмония». Оказалось, что смертность от всех причин через 20 суток

после госпитализации среди пациентов с RSV инфекцией (18,4%) выше, чем среди пациентов с гриппом (6,7%) [32]. К сожалению, для профилактики и лечения пневмовирусов отсутствуют вакцины и эффективные противовирусные препараты, как и для большинства респираторных вирусов негриппозной этиологии.

**Таблица 1.** Респираторные вирусы и ассоциированные с ними бактериальные вторичные инфекции

Вирус	Ассоциируемая вторичная инфекция*	Ссылка
Вирус гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	[7], [33-40]
RSV	<i>S. pneumoniae</i>	[41]
Аденовирус	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	[42]
Риновирус человека	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	[43-45]
Вирус парагриппа	<i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	[46]
hMPV	<i>S. pneumoniae</i>	[47]

\* Указаны патогены, которые чаще всего идентифицируют у больных с осложненным течением вирусной инфекции.

Исследования, проведенные в различных регионах мира, при общности выводов о связи вирусных и бактериальных инфекций могут различаться по выводам о роли различных патогенов в развитии ВБП, поскольку климатические условия и генетические особенности населения могут существенно влиять на распространность того или иного вирусного и бактериального возбудителя.

В проведенном в США исследовании участвовало 1024 пациента с ВБП и 759 пациентов без выраженных симптомов [48]. Оказалось, что вирусы гриппа, RSV, hMPV, а также, в меньшей степени, вирусы парагриппа и коронавирусы существенно чаще встречались в группе больных пневмонией, независимо от возраста пациентов. В то же время риновирусы были частой причиной ВБП у взрослых, но практически не встречались при пневмонии у детей, тогда как адено-вирусы ассоциировались с ВБП только у детей младше 2 лет.

В исследовании, проведенном в Японии, участвовало 2617 пациентов с пневмонией – в основном пожилые люди (старше 65 лет) с хроническими респираторными или другими сопутствующими заболеваниями. Вирусные патогены были обнаружены в 23,1% случаев [49]. Риновирусы были наиболее частой причиной развития пневмонии (9,8%), а вирусы гриппа и RSV встречались в 3,9% случаев каждый. RSV наиболее часто выявляли у лиц с хроническими заболеваниями респираторного тракта, в то время как другие вирусы ассоциировались с пневмонией независимо от наличия респираторных и других хронических заболеваний. В целом, вирусные инфекции не предопределяли повышенный риск смертности у больных пневмонией, однако в случае хронических респираторных заболеваний гриппозная инфекция ассоциировалась с увеличением смертности

пациентов в 3 раза. Таким образом, вклад вирусной инфекции в смертность от пневмонии зависит от типа вирусного агента и наличия сопутствующих заболеваний.

Корейское мета-аналитическое исследование, проведенное на 5298 пациентах различных возрастных групп, показывает, что провокация бактериальной суперинфекции характерна для всех представителей вирусных респираторных инфекций [50], однако вид бактериального возбудителя вторичной инфекции может зависеть как от типа вирусной инфекции, так и от возраста пациента. Например, у взрослых инфекция вирусом гриппа А и В, риновирусом и hMPV прежде всего вызывала пневмонию, ассоциированную с *S. aureus*, тогда как инфекции, вызванные коронавирусом, вирусом парагриппа и RSV, осложнялись пневмонией, связанной с грамотрицательными бактериями *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter spp.* У детей наиболее частой причиной возникновения бактериальной пневмонии независимо от типа предшествующего вируса была микоплазменная инфекция (*Mycoplasma pneumoniae*, *M. pneumoniae*). На основании результатов этого исследования можно судить о значимости дифференциальной вирусологической диагностики при вторичной бактериальной пневмонии с точки зрения назначения антибиотикотерапии. Например, для лечения вторичной пневмонии у младенцев и детей, скорее всего, подойдут антибиотики с активностью против *M. pneumoniae* (макролиды), взрослым, перенесшим грипп, hMPV или риновирусную инфекцию, – антистафилокковые препараты, а после инфекции коронавирусом и вирусом парагриппа – антибиотики против широкого спектра грамотрицательных бактерий.

Как отмечено выше, региональные особенности генотипа населения, климата и спектра колонизующей микробной флоры диктуют необходимость проведения подобных наблюдательных исследований в различных странах мира для разработки адекватных медицинских стандартов лечения респираторных инфекций.

## Патогенез вторичных бактериальных инфекций при ОРВИ

Человеческий организм является носителем разнообразных бактериальных видов, в совокупности именуемых микробиотой [51]. В норме эти бактерии считаются так называемыми комменсальными штаммами, живущими во взаимовыгодном симбиозе с хозяином и обеспечивающими разнообразные полезные функции, например, защиту организма за счет конкуренции с патогенными штаммами. Обычно небольшие количества патогенных бактерий, включая *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* и MRSA, присутствуют в микробиоте верхних отделов респираторного тракта человека без серьезных последствий для организма [52]. Нарушение состава микробиоты в сторону увеличения патогенной флоры может происходить при вирусных респираторных инфекциях за счет

подавления факторов антибактериальной защиты. В связи с этим вторичные бактериальные инфекции респираторного тракта чаще всего не нуждаются в заражении организма патогенными бактериями извне, а являются результатом спровоцированной вирусом колонизации [53, 54].

В настоящее время известно множество патогенетических факторов, способствующих бактериальной колонизации при вирусной инфекции, которые включают следующие:

1. Нарушение целостности слизистых оболочек под воздействием вирусных и бактериальных ферментов, например NA вируса гриппа [55].
2. Усиление бактериальной адгезии на инфицированные вирусом клетки [54, 56, 57].
3. Нарушение функции цилиарного эпителия при вирусной инфекции, снижающей способность слизистых оболочек респираторного тракта к самоочищению [58, 59].
4. Индукция интерферонов I, II и III типов (IFN) и цитокинов, снижающих эффективность антибактериального иммунитета [60–64].
5. Нарушение антибактериальной активности нейтрофилов и макрофагов за счет уменьшения их количества и фагоцитарной активности в очаге вирусной инфекции [65–67].

Действие большинства перечисленных факторов может зависеть не только от особенностей вирусного возбудителя, но и от колонизующей бактерии. Например, известно, что *S. aureus* может усиливать вирусную репродукцию, негативно воздействуя на передачу сигнала IFN I типа путем препятствования образованию димера STAT-1–STAT-2 [68]. При RSV-инфекции тяжесть заболевания у детей может определяться превалированием *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в микробиоте перед началом вирусного заболевания [69].

Тем не менее, в экспериментах на животных и в клинических исследованиях четко показано, что чаще всего триггерами колонизации респираторного тракта патогенной бактериальной флорой служат вирусные инфекции. Первичное заражение мышей сублетальными дозами бактерий с последующим заражением сублетальной дозой вируса гриппа не приводило к вторичной бактериальной пневмонии, в то время как обратная последовательность заражения вызывала пневмонию с летальным исходом [70–72]. Замечено, что как у зараженных вирусами животных, так и при ОРВИ у людей бактериальная суперинфекция чаще всего развивается на 4–7 сутки после вирусной инфекции или клинической манифестации вирусной инфекции соответственно [42, 73]. В этой закономерности, независимо от типа вирусного возбудителя, особую роль играет IFN I типа, фокусирующий систему врожденного иммунитета на борьбу с вирусной инфекцией, но при этом снижающий функцию факторов антибактериальной защиты, таких как фагоцитоз или выработка антибактериальных пептидов.

## Роль интерферонового ответа в патогенезе вторичных бактериальных инфекций

Несмотря на различия в структурной и генетической организации вирусов различных семейств, их объединяет общее свойство: все они представляют собой внутриклеточные патогены и индукторы IFN ответа. Система врожденного иммунитета распознает вирусную инфекцию с помощью встроенных в цитоплазматическую мембрану клеток Toll-подобных или цитоплазматических RIG-1 и MDA5 паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs), ответственных за обнаружение в очаге инфекции компонентов патогенов, атипичных для нормальных клеток, таких как двуспиральные РНК (dsRNA) или липополисахариды (LPS). Распознавание вирусной инфекции приводит к индукции цитокинового ответа, и прежде всего IFN I, II и III типов. Система врожденного противовирусного иммунитета подробно описана в обзорах [74, 75]. Защитная функция IFN обусловлена двумя основными факторами: способностью индуцировать синтез множества противовирусных белков в зараженных и окружающих их клетках и иммуномодулирующими функциями, влияющими на миграцию и активацию клеток врожденного иммунитета и определяющими развитие специфического В- и Т-клеточного иммунного ответа [76–78].

В тоже время получено множество экспериментальных и клинических данных, согласно которым IFN ответ при ОРВИ может нести повреждающую функцию. При прогрессирующем развитии инфекции продолжительная и избыточная продукция IFN может приводить к развитию воспаления в связи с гиперпродукцией хемокинов, таких как CCL2 и CXCL10, и инфильтрацией альвеол провоспалительными моноцитами/макрофагами и плазмоцитоидными дендритными клетками. При этом попадание в зону воспаления вирусных и бактериальных лигандов Toll-подобных рецепторов, например липополисахарида LPS или dsRNA, может приводить к усиленной выработке этими клетками провоспалительных цитокинов, крайним проявлением которой может явиться так называемый цитокиновый штурм [79]. При этом интенсивность повреждения легких может зависеть не столько от интенсивности вирусной репродукции, сколько от неконтролируемой выработки провоспалительных цитокинов и чрезмерной инфильтрации тканей легкого клетками врожденного иммунитета [80, 81].

Индуцируемая IFN типа I экспрессия проапоптотического лиганда TRIAL также приводит к массовому апоптозу эпителиальных клеток, способствующему развитию ОРДС [82].

Существенным фактором риска развития неконтролируемого воспаления является генетическая предрасположенность организма к регуляции IFN ответа. Например, у мышей линии DBA, производящих в ответ на гриппозную инфекцию высокие уровни IFN I типа, летальная инфекция развивается при заражении дозами, безопасными для мышей линии C57BL/6 с умеренной выработкой IFN [83, 84].

У людей с синдромом Дауна выявлена повышенная чувствительность к респираторным инфекциям и высокая вероятность тяжелых осложнений, сопряженных с генетически обусловленной гиперпродукцией IFN  $\alpha/\gamma$  в ответ на вирусную инфекцию [85].

Кроме стимуляции цитокинового шторма, IFN I типа могут быть вовлечены в патогенез вторичной бактериальной инфекции [86, 87]. В частности, развитие IFN ответа при вирусной инфекции приводит к снижению миграции и фагоцитирующей функции нейтрофилов и макрофагов через проапоптотические механизмы или на уровне эпигенетической регуляции их функций [61, 88, 89].

IFN первого типа также способны подавлять антибактериальную защиту за счет ингибирования продукции Т-клетками IL-17 [63, 90]. Одним из последствий отсутствия IL-17 ответа является снижение выработки антибактериальных пептидов, таких как липокалин 2 и BPIFA1, что также приводит к усилению роста числа бактерий в очаге вирусной инфекции [87].

Существенным доказательством негативного действия избыточной экспрессии IFN является тот факт, что генетически модифицированные мыши, дефицитные по рецепторам IFN типа I (IFNAR), оказались более устойчивы к развитию ОРДС, бактериальной пневмонии или сепсиса по сравнению с мышами, имеющими нормальный IFN сигналинг [61, 62, 84, 91, 92]. Применение индуктора IFN poly (I:C) перед заражением мышей пневмококком приводило к 100-кратному усилению колонизации легких введенными бактериями [64].

Таким образом, возможность развития тяжелых осложнений при ОРВИ может зависеть не только от вирулентности самого вируса или состава респираторной микробиоты в момент вирусного заражения, но и от способности организма регулировать интенсивность реакций системы врожденного иммунитета, одним из основных звеньев которого является IFN ответ.

### Роль противовирусной вакцинации и антивирусной терапии в предотвращении вторичных бактериальных осложнений

В настоящее время имеются многочисленные свидетельства того, что противовирусная вакцинация может являться мерой снижения риска бактериальных осложнений при ОРВИ. В случае гриппозной инфекции в опытах на животных было показано, что иммунизация инактивированной гриппозной вакциной, вызывающая антителенный ответ к НА и НА, достоверно снижает тяжесть бактериальной суперинфекции у мышей [93]. В другом исследовании было показано, что иммунизация мышей инактивированной или живой гриппозной вакциной может в равной степени снизить летальность при вирусном и последующем бактериальном заражении, не ограничивая, однако, при этом рост *S. pyogenes* в легких. В этом случае было показано, что противогриппозная вакцинация позволяла, за счет снижения вирусной нагрузки, снижать

индукцию провоспалительных цитокинов и IFN $\gamma$  в легких при бактериальной суперинфекцией [94]. К сожалению, имеется мало сведений о влиянии противогриппозной вакцинации у людей на вторичные бактериальные осложнения, что вызвано сложностью организации таких исследований, требующих параллельной оценки предшествующего противовирусного и противобактериального иммунитета к большому количеству потенциальных патогенов. Тем не менее, в ограниченном исследовании было показано, что гриппозная вакцина снижала частоту заболеваемости, связанной с *S. pyogenes*, у военных рекрутов в США [95]. Аналогично при вакцинации детей живой холодаадаптированной вакциной наблюдалось снижение частоты развития среднего отита [96].

Таким образом, вакцинация против респираторных вирусов может способствовать предотвращению вторичных бактериальных осложнений, по-видимому, за счет различных механизмов неспецифической защиты, обусловленной модуляцией системы врожденного иммунитета. Резонно предположить, что ограничение вирусной репродукции вследствие эффективной вакцинации может приводить к ограничению противовирусного IFN ответа и нивелированию негативного действия IFN на эффекторы антибактериальной защиты. Кроме того, снижение вирусной нагрузки может позитивно сказываться на сохранности респираторного эпителия и уменьшении индукции факторов адгезии для бактериальных клеток [56].

Подобные неспецифические механизмы, связанные с уменьшением вирусной нагрузки, могут лежать и в основе действия противовирусных препаратов, например ингибиторов NA вируса гриппа. Исследования, проведенные на животных моделях, свидетельствуют о том, что ингибиторы нейраминидазы способны снизить восприимчивость инфицированных вирусом гриппа животных к вторичной бактериальной пневмонии [97]. Данные о снижении частоты бронхитов и необходимости назначения антибиотиков были получены и в ходе нескольких клинических испытаний эффективности ингибиторов NA (занамивир и оселтамивир) у взрослых и детей [98-101].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи медицины последних десятилетий, связанные с открытием антибиотиков и разработкой вакцин против вирусов и бактерий, заметно уменьшили вероятность повторения катастрофической пандемии испанского гриппа 1918 г., когда бактериальные суперинфекции оказались основной причиной смертности [102]. Тем не менее, вирусы гриппа и другие респираторные вирусы остаются одной из основных причин бактериальных осложнений и частой этиологической причиной ВБП. Тревожным аспектом является нарастание резистентности бактериальных патогенов к современным антибиотикам вследствие их массового применения.

К сожалению, относительные успехи в разработке гриппозных вакцин и противогриппозных препаратов практически не распространяются на другие респираторные вирусы, которые, как было показано выше, также являются инфекционными агентами, провоцирующими вторичные бактериальные осложнения. Несмотря на прогресс в разработке пневмококковых и других антибактериальных вакцин и множественные усилия в создании вакцин против респираторных вирусов, трудно предположить, что в обозримом будущем будет создана система эффективной сочетанной вакцинации против основных вирусных и бактериальных респираторных патогенов. Невелика и вероятность создания специфических противовирусных препаратов против разных групп респираторных вирусов, существенно влияющих на вирусную нагрузку, особенно при их позднем применении. Такая ситуация диктует необходимость поиска патогенетических препаратов, направленных на предотвращение реакций врожденного иммунитета при вирусных инфекциях, ведущих к ослаблению факторов антибактериальной защиты. Одним из возможных подходов может явиться поиск препаратов, предотвращающих избыточную выработку IFN на пике вирусной инфекции. Демпфирование избыточного IFN сигналинга может явиться терапевтическим подходом к предотвращению как эффектов цитокинового шторма, так и развития вторичных бактериальных осложнений в анатомических зонах, примыкающих к респираторному тракту [79, 82, 103-105].

## БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования проводились при финансовой поддержке РНФ-FWF: грант № 18-45-05002 по теме «Вирусоподобные частицы для борьбы с постгриппозными бактериальными инфекциями»; получен в рамках конкурса «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований международными научными коллективами».

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор не преследует коммерческих или финансовых интересов.

## ЦИТИРОВАНИЕ

А. Егоров. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. MIR J, 2018; 5(1), 1-11, doi: 10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11.

## АВТОРСКИЕ ПРАВА

© 2018 Егоров. Эта статья публикуется в свободном доступе в соответствии с лицензией Creative Commons AttributionNonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License (CC BY-NC-SA), которая позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любых носителях при условии, что указываются автор и источник публикации, а материал не используется в коммерческих целях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Battle against Respiratory Viruses (BRaVe) initiative. World Health Organization. Available: [http://www.who.int/influenza/patient\\_care/clinical/brave/en/#](http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical_brave/en/#); <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
2. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. Emerg Infect Dis 2006; 12(1), 9-14. doi: 10.3201/eid1201.051254.
3. Cheng VC, To KK, Tse H, Hung IF, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned? Clin Microbiol Rev 2012; 25(2), 223-63. doi: 10.1128/CMR.05012-11.
4. Oxford JS, Sefton A, Jackson R, Innes W, Daniels RS, Johnson NP. World War I may have allowed the emergence of “Spanish” influenza. Lancet Infect Dis 2002; 2(2), 111-4. PubMed PMID: 11901642.
5. Brem WV, Bolling GE, Casper EJ. Pandemic ‘influenza’ and secondary pneumonia at Camp Fremont Calif. J Am Med Assoc 1918; 71, 2138-44. doi: 10.1001/jama.1918.26020520007010b.
6. Taubenberger JK, Baltimore D, Doherty PC, Markel H, Morens DM, Webster RG, et al. Reconstruction of the 1918 influenza virus: unexpected rewards from the past. MBio 2012; 3(5). doi: 10.1128/mBio.00201-12.
7. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. Front Microbiol 2017; 8, 1041. doi: 10.3389/fmicb.2017.01041.
8. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis 2008; 198(7), 962-70. doi: 10.1086/591708.
9. Chien YW, Klugman KP, Morens DM. Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. N Engl J Med 2009; 361(26), 2582-3. doi: 10.1056/NEJMCO908216.
10. Brundage JF, Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2008; 14(8), 1193-9. doi: 10.3201/eid1408.071313.
11. Win MK, Chen MI, Barkham T, Lin C, Tan A, Lin R, et al. Influenza disease burden in adults by subtypes following the initial epidemic of pandemic H1N1 in Singapore. Influenza Other Respir Viruses 2011; 5(6), e563-7. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00282.x.
12. Potter CW. A history of influenza. J Appl Microbiol 2001; 91(4), 572-9. PubMed PMID: 11576290.

13. Viboud C, Simonsen L, Fuentes R, Flores J, Miller MA, Chowell G. Global Mortality Impact of the 1957-1959 Influenza Pandemic. *J Infect Dis* 2016; 213(5), 738-45. doi: 10.1093/infdis/jiv534.
14. Eickhoff TC, Sherman IL, Serfling RE. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. *JAMA* 1961; 176, 776-82. PubMed PMID: 13726091.
15. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine* 2002; 20(25-26), 3068-87. PubMed PMID: 12163258.
16. Hers JF, Masurel N, Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal Asian influenza. *Lancet* 1958; 2(7057), 1141-3. PubMed PMID: 13612141.
17. Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, Guinee DG, Beasley MB, Suh J, et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(2), 235-43. doi: 10.1043/1543-2165-134.2.235.
18. Petersdorf RG, Fusco JJ, Harter DH, Albrink WS. Pulmonary infections complicating Asian influenza. *AMA Arch Intern Med* 1959; 103(2), 262-72. PubMed PMID: 13616762.
19. Robertson L, Caley JP, Moore J. Importance of *Staphylococcus aureus* in pneumonia in the 1957 epidemic of influenza A. *Lancet* 1958; 2(7040), 233-6. PubMed PMID: 13564806.
20. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J, Jr. Novel swine-origin influenza A virus in humans: another pandemic knocking at the door. *Med Microbiol Immunol* 2009; 198(3), 175-83. doi: 10.1007/s00430-009-0118-5.
21. Klimov A, Simonsen L, Fukuda K, Cox N. Surveillance and impact of influenza in the United States. *Vaccine* 1999; 17 Suppl 1, S42-6. PubMed PMID: 10471179.
22. Tillett HE, Smith JW, Gooch CD. Excess deaths attributable to influenza in England and Wales: age at death and certified cause. *Int J Epidemiol* 1983; 12(3), 344-52. PubMed PMID: 6629624.
23. Lindsay MI, Jr., Herrmann EC, Jr., Morrow GW, Jr., Brown AL, Jr. Hong Kong influenza: clinical, microbiologic, and pathologic features in 127 cases. *JAMA* 1970; 214(10), 1825-32. PubMed PMID: 5537337.
24. Wang TT, Palese P. Unraveling the mystery of swine influenza virus. *Cell* 2009; 137(6), 983-5. doi: 10.1016/j.cell.2009.05.032.
25. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA* 2013; 309(3), 275-82. doi: 10.1001/jama.2012.194139.
26. Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook HA, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin Infect Dis* 2010; 50(11), 1498-504. doi: 10.1086/652446.
27. Lucas S. Predictive clinicopathological features derived from systematic autopsy examination of patients who died with A/H1N1 influenza infection in the UK 2009-10 pandemic. *Health Technol Assess* 2010; 14(55), 83-114. doi: 10.3310/hta14550-02.
28. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, Kapoor V, et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One* 2009; 4(12), e8540. doi: 10.1371/journal.pone.0008540.
29. Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, Rubinson L, Thompson BT, Yoon G, et al. Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics* 2011; 128(6), e1450-8. doi: 10.1542/peds.2011-0774.
30. Zhivich A. Fighting bacterial resistance: approaches, challenges, and opportunities in the search for new antibiotics. Part 1. Antibiotics used in clinical practice: mechanisms of action and the development of bacterial resistance. *MIR J* 2017; 4(1), 31-51. doi: 10.18527/2500-2236-2017-4-1-31-51.
31. Hasvold J, Sjoding M, Pohl K, Cooke C, Hyzy RC. The role of human metapneumovirus in the critically ill adult patient. *J Crit Care* 2016; 31(1), 233-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.09.035.
32. Kwon YS, Park SH, Kim MA, Kim HJ, Park JS, Lee MY, et al. Risk of mortality associated with respiratory syncytial virus and influenza infection in adults. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1), 785. doi: 10.1186/s12879-017-2897-4.
33. Prasso JE, Deng JC. Postviral Complications: Bacterial Pneumonia. *Clin Chest Med* 2017; 38(1), 127-38. doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.006.
34. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Jr., Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis* 2012; 16(5), e321-31. doi: 10.1016/j.ijid.2012.01.003.
35. Mulcahy ME, McLoughlin RM. *Staphylococcus aureus* and Influenza A Virus: Partners in Coinfection. *MBio* 2016; 7(6). doi: 10.1128/mBio.02068-16.
36. Safaeyan F, Nahaei MR, Seifi SJ, Kafil HS, Sadeghi J. Quantitative detection of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in patients with new influenza A (H1N1)/2009 and influenza A/2010 virus infection. *GMS Hyg Infect Control* 2015; 10, Doc06. doi: 10.3205/dghk000249.
37. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63(1), 42-8. doi: 10.1136/thx.2006.075077.
38. Liderot K, Ahl M, Ozenci V. Secondary bacterial infections in patients with seasonal influenza A and pandemic H1N1. *Biomed Res Int* 2013; 2013, 376219. doi: 10.1155/2013/376219.
39. Chonmaitree T, Jennings K, Golovko G, Khanipov K, Pimenova M, Patel JA, et al. Nasopharyngeal microbiota in infants and changes during viral upper respiratory tract infection and acute otitis media. *PLoS One* 2017; 12(7), e0180630. doi: 10.1371/journal.pone.0180630.

40. Jacobs JH, Viboud C, Tchetgen ET, Schwartz J, Steiner C, Simonsen L, et al. The association of meningococcal disease with influenza in the United States, 1989-2009. *PLoS One* 2014; 9(9), e107486. doi: 10.1371/journal.pone.0107486.
41. Brealey JC, Chappell KJ, Galbraith S, Fantino E, Gaydon J, Tozer S, et al. *Streptococcus pneumoniae* colonization of the nasopharynx is associated with increased severity during respiratory syncytial virus infection in young children. *Respirology* 2018; 23(2), 220-7. doi: 10.1111/resp.13179.
42. Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Virus-induced secondary bacterial infection: a concise review. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11, 1265-71. doi: 10.2147/TCRM.S87789.
43. Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, Boston EJ, Kiang D, Padilla T, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4), 337-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31818ffc1b.
44. Mallia P, Footitt J, Sotero R, Jepson A, Contoli M, Trujillo-Torralbo MB, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(11), 1117-24. doi: 10.1164/rccm.201205-0806OC.
45. Kloepfer KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5), 1301-7, 7 e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.030.
46. Korppi M, Leinonen M, Makela PH, Launiala K. Bacterial involvement in parainfluenza virus infection in children. *Scand J Infect Dis* 1990; 22(3), 307-12. PubMed PMID: 2164707.
47. Verkaik NJ, Nguyen DT, de Vogel CP, Moll HA, Verbrugh HA, Jaddoe VW, et al. *Streptococcus pneumoniae* exposure is associated with human metapneumovirus seroconversion and increased susceptibility to *in vitro* HMPV infection. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(12), 1840-4. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03480.x.
48. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis* 2016; 213(4), 584-91. doi: 10.1093/infdis/jiv323.
49. Katsurada N, Suzuki M, Aoshima M, Yaegashi M, Ishifuji T, Asoh N, et al. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: a prospective multicentre observational study. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1), 755. doi: 10.1186/s12879-017-2858-y.
50. Jung HS, Kang BJ, Ra SW, Seo KW, Jegal Y, Jun JB, et al. Elucidation of Bacterial Pneumonia-Causing Pathogens in Patients with Respiratory Viral Infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017; 80(4), 358-67. doi: 10.4046/trd.2017.0044.
51. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336(6086), 1268-73. doi: 10.1126/science.1223490.
52. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(8), 957-63. doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
53. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(3), 144-54. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7.
54. Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog* 2013; 9(1), e1003057. doi: 10.1371/journal.ppat.1003057.
55. Yang X, Steukers L, Forier K, Xiong R, Braeckmans K, Van Reeth K, et al. A beneficiary role for neuraminidase in influenza virus penetration through the respiratory mucus. *PLoS One* 2014; 9(10), e110026. doi: 10.1371/journal.pone.0110026.
56. Avadhanula V, Rodriguez CA, Devincenzo JP, Wang Y, Webby RJ, Ulett GC, et al. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J Virol* 2006; 80(4), 1629-36. doi: 10.1128/JVI.80.4.1629-1636.2006.
57. Li N, Ren A, Wang X, Fan X, Zhao Y, Gao GF, et al. Influenza viral neuraminidase primes bacterial coinfection through TGF-beta-mediated expression of host cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(1), 238-43. doi: 10.1073/pnas.1414422112.
58. Carson JL, Collier AM, Hu SS. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N Engl J Med* 1985; 312(8), 463-8. doi: 10.1056/NEJM198502213120802.
59. Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR, Harmsen AG. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42(4), 450-60. doi: 10.1165/rcmb.2007-0417OC.
60. Sun K, Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection. *Nat Med* 2008; 14(5), 558-64. doi: 10.1038/nm1765.
61. Shahangian A, Chow EK, Tian X, Kang JR, Ghaffari A, Liu SY, et al. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(7), 1910-20. doi: 10.1172/JCI35412.
62. Nakamura S, Davis KM, Weiser JN. Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice. *J Clin Invest* 2011; 121(9), 3657-65. doi: 10.1172/JCI57762.

63. Kudva A, Scheller EV, Robinson KM, Crowe CR, Choi SM, Slight SR, et al. Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice. *J Immunol* 2011; 186(3), 1666-74. doi: 10.4049/jimmunol.1002194.
64. Tian X, Xu F, Lung WY, Meyerson C, Ghaffari AA, Cheng G, et al. Poly I:C enhances susceptibility to secondary pulmonary infections by gram-positive bacteria. *PLoS One* 2012; 7(9), e41879. doi: 10.1371/journal.pone.0041879.
65. Astry CL, Jakab GJ. Influenza virus-induced immune complexes suppress alveolar macrophage phagocytosis. *J Virol* 1984; 50(2), 287-92. PubMed PMID: 6708169.
66. Franke-Ullmann G, Pfortner C, Walter P, Steinmuller C, Lohmann-Matthes ML, Kobzik L, et al. Alteration of pulmonary macrophage function by respiratory syncytial virus infection in vitro. *J Immunol* 1995; 154(1), 268-80. PubMed PMID: 7995946.
67. Jakab GJ. Immune impairment of alveolar macrophage phagocytosis during influenza virus pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(5), 778-82. doi: 10.1164/arrd.1982.126.5.778.
68. Warnking K, Klemm C, Loeffler B, Niemann S, van Kruchten A, Peters G, et al. Super-infection with *Staphylococcus aureus* inhibits influenza virus-induced type I IFN signalling through impaired STAT1-STAT2 dimerization. *Cell Microbiol* 2015; 17(3), 303-17. doi: 10.1111/cmi.12375.
69. de Steenhuijsen Piters WA, Heinonen S, Hasrat R, Bunsow E, Smith B, Suarez-Arrabal MC, et al. Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(9), 1104-15. doi: 10.1164/rccm.201602-0220OC.
70. Jia L, Xie J, Zhao J, Cao D, Liang Y, Hou X, et al. Mechanisms of Severe Mortality-Associated Bacterial Co-infections Following Influenza Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7, 338. doi: 10.3389/fcimb.2017.00338.
71. Jamieson AM, Pasman L, Yu S, Gamradt P, Homer RJ, Decker T, et al. Role of tissue protection in lethal respiratory viral-bacterial coinfection. *Science* 2013; 340(6137), 1230-4. doi: 10.1126/science.1233632.
72. Lee LN, Dias P, Han D, Yoon S, Shea A, Zakharov V, et al. A mouse model of lethal synergism between influenza virus and *Haemophilus influenzae*. *Am J Pathol* 2010; 176(2), 800-11. doi: 10.2353/ajpath.2010.090596.
73. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12(4), 252-62. doi: 10.1038/nrmicro3231.
74. Tripathi S, Garcia-Sastre A. Antiviral innate immunity through the lens of systems biology. *Virus Res* 2016; 218, 10-7. doi: 10.1016/j.virusres.2015.11.024.
75. Brennan K, Bowie AG. Activation of host pattern recognition receptors by viruses. *Curr Opin Microbiol* 2010; 13(4), 503-7. doi: 10.1016/j.mib.2010.05.007.
76. Chen X, Liu S, Goraya MU, Maarouf M, Huang S, Chen JL. Host Immune Response to Influenza A Virus Infection. *Front Immunol* 2018; 9, 320. doi: 10.3389/fimmu.2018.00320.
77. Shim JM, Kim J, Tenson T, Min JY, Kainov DE. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses* 2017; 9(8), 223. doi: 10.3390/v9080223.
78. Andreakos E, Salagianni M, Galani IE, Koltsida O. Interferon-lambdas: Front-Line Guardians of Immunity and Homeostasis in the Respiratory Tract. *Front Immunol* 2017; 8, 1232. doi: 10.3389/fimmu.2017.01232.
79. Goritzka M, Durant LR, Pereira C, Salek-Ardakani S, Openshaw PJ, Johansson C. Alpha/beta interferon receptor signaling amplifies early proinflammatory cytokine production in the lung during respiratory syncytial virus infection. *J Virol* 2014; 88(11), 6128-36. doi: 10.1128/JVI.00333-14.
80. Doherty PC, Turner SJ, Webby RG, Thomas PG. Influenza and the challenge for immunology. *Nat Immunol* 2006; 7(5), 449-55. doi: 10.1038/ni1343.
81. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363(9409), 617-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15595-5.
82. Makris S, Paulsen M, Johansson C. Type I Interferons as Regulators of Lung Inflammation. *Front Immunol* 2017; 8, 259. doi: 10.3389/fimmu.2017.00259.
83. Srivastava B, Blazejewska P, Hessmann M, Bruder D, Geffers R, Maelzer S, et al. Host genetic background strongly influences the response to influenza a virus infections. *PLoS One* 2009; 4(3), e4857. doi: 10.1371/journal.pone.0004857.
84. Davidson S, Crotta S, McCabe TM, Wack A. Pathogenic potential of interferon alphabeta in acute influenza infection. *Nat Commun* 2014; 5, 3864. doi: 10.1038/ncomms4864.
85. Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, van der Sluijs KF, van Furth AM. Increased pro-inflammatory cytokine production in Down Syndrome children upon stimulation with live influenza A virus. *J Clin Immunol* 2012; 32(2), 323-9. doi: 10.1007/s10875-011-9625-4.
86. Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infect Immun* 2015; 83(10), 3764-70. doi: 10.1128/IAI.00298-15.
87. Lee B, Robinson KM, McHugh KJ, Scheller EV, Mandalapu S, Chen C, et al. Influenza-induced type I interferon enhances susceptibility to gram-negative and gram-positive bacterial pneumonia in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 309(2), L158-67. doi: 10.1152/ajplung.00338.2014.

88. Schliehe C, Flynn EK, Vilagos B, Richson U, Swaminathan S, Bosnjak B, et al. The methyltransferase Setdb2 mediates virus-induced susceptibility to bacterial superinfection. *Nat Immunol* 2015; 16(1), 67-74. doi: 10.1038/ni.3046.
89. Kroetz DN, Allen RM, Schaller MA, Cavallaro C, Ito T, Kunkel SL. Type I Interferon Induced Epigenetic Regulation of Macrophages Suppresses Innate and Adaptive Immunity in Acute Respiratory Viral Infection. *PLoS Pathog* 2015; 11(12), e1005338. doi: 10.1371/journal.ppat.1005338.
90. Cao J, Wang D, Xu F, Gong Y, Wang H, Song Z, et al. Activation of IL-27 signalling promotes development of postinfluenza pneumococcal pneumonia. *EMBO Mol Med* 2014; 6(1), 120-40. doi: 10.1002/emmm.201302890.
91. Li W, Moltedo B, Moran TM. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection by negative regulation of gammadelta T cells. *J Virol* 2012; 86(22), 12304-12. doi: 10.1128/JVI.01269-12.
92. Dejager L, Vandevyver S, Ballegoer M, Van Wonterghem E, An LL, Riggs J, et al. Pharmacological inhibition of type I interferon signaling protects mice against lethal sepsis. *J Infect Dis* 2014; 209(6), 960-70. doi: 10.1093/infdis/jit600.
93. Huber VC, Peltola V, Iverson AR, McCullers JA. Contribution of vaccine-induced immunity toward either the HA or the NA component of influenza viruses limits secondary bacterial complications. *J Virol* 2010; 84(8), 4105-8. doi: 10.1128/JVI.02621-09.
94. Chaussee MS, Sandbulte HR, Schuneman MJ, Depaula FP, Addengast LA, Schlenker EH, et al. Inactivated and live, attenuated influenza vaccines protect mice against influenza: *Streptococcus pyogenes* super-infections. *Vaccine* 2011; 29(21), 3773-81. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.03.031.
95. Lee SE, Eick A, Bloom MS, Brundage JF. Influenza immunization and subsequent diagnoses of group A streptococcus-illnesses among U.S. Army trainees, 2002-2006. *Vaccine* 2008; 26(27-28), 3383-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.04.041.
96. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5 Suppl), S66-71. PubMed PMID: 10821474.
97. McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. *J Infect Dis* 2004; 190(3), 519-26. doi: 10.1086/421525.
98. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(13), 874-80. doi: 10.1056/NEJM199709253371302.
99. Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(21), 3234-40. PubMed PMID: 11088083.
100. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163(14), 1667-72. doi: 10.1001/archinte.163.14.1667.
101. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 2000; 355(9218), 1845-50. PubMed PMID: 10866439.
102. Smith AM, Huber VC. The Unexpected Impact of Vaccines on Secondary Bacterial Infections Following Influenza. *Viral Immunol* 2018; 31(2), 159-73. doi: 10.1089/vim.2017.0138.
103. Zang N, Xie X, Deng Y, Wu S, Wang L, Peng C, et al. Resveratrol-mediated gamma interferon reduction prevents airway inflammation and airway hyperresponsiveness in respiratory syncytial virus-infected immunocompromised mice. *J Virol* 2011; 85(24), 13061-8. doi: 10.1128/JVI.05869-11.
104. Baumgarth N, Kelso A. In vivo blockade of gamma interferon affects the influenza virus-induced humoral and the local cellular immune response in lung tissue. *J Virol* 1996; 70(7), 4411-8. PubMed PMID: 8676464.
105. Wolf S, Johnson S, Perwitasari O, Mahalingam S, Tripp RA. Targeting the pro-inflammatory factor CCL2 (MCP-1) with Bindarit for influenza A (H7N9) treatment. *Clin Transl Immunology* 2017; 6(3), e135. doi: 10.1038/cti.2017.8.