

О. В. Рябоконт, О. О. Фурик, Ю. Ю. Рябоконт, К. В. Калашник

МІКСТ-ІНФЕКЦІЯ COVID-19 І ГРИП: СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАННЯ

Запорізький державний медичний університет



Наведені сучасні дані про мікст-інфекцію, спричинену SARS-CoV-2 та вірусом грипу на різних етапах пандемії COVID-19. Початок пандемії COVID-19 збігся із сезонним ростом захворюваності на грип, що призводило до мікст-інфікування та підвищувало ризик летального вислідку. Незважаючи на обмеженість ресурсів до тестування на інші респіраторні інфекції під час пандемії COVID-19, представлені в літературі дані свідчать про суттєві зміни перебігу мікст-інфікування, залежно від циркуляції домінуючого штаму SARS-CoV-2. Так, під час домінування штаму Омїкрон SARS-CoV-2 збільшується кількість випадків грипу та, відповідно, мікст-інфікування. Частота мікст-інфекції COVID-19 та грип не висока, проте в цих випадках характерні яскравіша клінічна симптоматика та вищий ризик тяжкого ступеня хвороби, що потребує своєчасного тестування на ці обидві інфекції для вибору оптимального противірусного лікування. Вивчення особливостей формування «цитокінового шторму» є перспективним напрямком дослідження для подальшої розробки диференційних засобів імунотропного

лікування. Профілактичні заходи повинні включати вакцинацію як проти COVID-19, так і проти грипу в умовах триваючої пандемії COVID-19 та з урахуванням сезонного грипу.

Ключові слова: COVID-19, грип, вірусна інфекція, клініка, діагностика, лікування, прогноз.

Коронавірусна хвороба (COVID-19) і грип є інфекційними хворобами, що здатні не лише до епідемічного розповсюдження, а й до розвитку пандемій. Тому під час пандемії COVID-19 з'явився термін «твіндемія» для позначення можливості розвитку тяжкого сезону грипу разом зі збільшенням випадків захворювання на COVID-19, тобто поєднання двох пандемій [1]. Перші повідомлення про випадки одночасного інфікування хворих SARS-CoV-2 та вірусом грипу з'явилися вже під час першої хвилі пандемії COVID-19. Тому одразу ж виникли питання поширеності цієї ко-інфекції, тяжкості перебігу та наслідків [2, 3]. Незважаючи на певне обмеження ресурсів щодо одночасного тестування на обидві ці інфекції в умовах пандемії COVID-19, в ряді країн були здійснені відповідні дослідження, завдяки яким став можливим певний аналіз клінічних і лабораторних особливостей мікст-інфекції COVID-19 та грипу, зокрема й залежно від циркуляції різних штамів SARS-CoV-2 [4]. Розуміння симптомів, які пов'язані з мікст-інфікуванням COVID-19 і грипом, сприятиме більш цілеспрямованому тестуванню й, відповідно, ранній діагностиці та кращим результатам лікування.

Мета роботи – проаналізувати та узагальнити сучасні дані про перебіг мікст-інфекції COVID-19 і грип в умовах триваючої пандемії.

Висока ймовірність одночасної циркуляції як SARS-CoV-2, так і інших збудників сезонних респіраторних інфекцій, особливо вірусу грипу, при наблизненні кожного сезону вимагає розуміння потенційного впливу COVID-19 разом із грипом на захворюваність, смертність і спроможність медичних послуг, хоча на сьогодні ефекти взаємодії між цими двома респіраторними вірусами лише з'ясовуються [5, 6]. Потенціал інтерференцій між

таксономічно відмінними групами респіраторних вірусів доведений в ряді епідеміологічних досліджень під час спалахів гострих респіраторних вірусних інфекцій. Є докази патогенної конкуренції між респіраторними вірусами, в тому числі між пандемічним вірусом грипу А (H1N1) та іншими вірусами, що спричиняють гострі респіраторні захворювання [7]. Нещодавно пандемія грипу А (H1N1) 2009 р. суттєво активізувала інтерес до епідеміологічної взаємодії між респіраторними вірусами. Так, під час вивчення особливостей циркуляції різних респіраторних вірусів за період пандемії каліфорнійського грипу А (H1N1) у сезоні 2009-2010 рр. було висловлено гіпотезу, що риновірус міг затримати початок циркуляції пандемічного вірусу грипу в європейському регіоні [8, 9], тоді як циркуляція самого пандемічного вірусу грипу стримувала епідемічне розповсюдження респіраторно-синцитіального вірусу [10, 11].

На особливу увагу заслуговує спроба з'ясувати імуноопосередковані механізми зменшення циркуляції ряду респіраторних вірусів під час піку циркуляції іншого вірусу [7, 12]. Доведена роль адаптивного імунітету у розумінні вірусних інтерференцій, які змінюють динаміку циркуляції антигенноподібних штамів вірусу [13, 14]. Зокрема вважається, що перехресний імунітет за рахунок циркуляції специфічних антитіл обмежує різноманітність штамів вірусу грипу, що спричиняє послідовну заміну штамів цього збудника з часом [15]. Аналогічні взаємодії вірусів за рахунок дії специфічних антитіл притаманні респіраторним інфекціям, спричиненим респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусом парагрипу, метапневмовірусом тощо [16]. Однак механізми взаємодій таксономічно різних груп вірусів залишаються майже нез'ясованими, оскільки для розуміння цих взаємодій слід враховувати багато факторів, зокрема вроджений імунітет, можливості перехресних імунних реакцій, конкуренцію вірусів та інші [16-18].

Перше дослідження клінічної характеристики мікст-інфікування SARS-CoV-2 і вірусом грипу серед тяжкохворих пацієнтів з COVID-19 було проведено в Ухані (Китай) з 28 січня по 29 лютого 2020 р., під час першої хвилі пандемії, коли почав циркулювати штам SARS-CoV-2 Ухань (оригінал) [2]. Передумовою цього дослідження було розуміння сезонного росту захворюваності на грип, який в Ухані зазвичай трапляється взимку [19], що в сезоні 2019-2020 рр. збіглося із піком захворюваності на COVID-19 в цьому регіоні. Серед 95 хворих з тяжким та критичним ступенем COVID-19, які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії, у майже половини було встановлено мікст-інфікування вірусом грипу, зокрема вірусом грипу типу А (46,3 %) і вірусом грипу типу В (2,1 %) [2]. Одразу ж була звернута увага на вищий рівень лейкоцитів, креатиніну, D-димеру, туморнекро-

тичного фактора- α у пацієнтів, а також на вищу частоту виявлення рівня D-димеру >5 мкг/мл при мікст-інфекції, ніж при моноінфекції COVID-19 (38,6 % проти 11,4 %). Тобто було доведено, що мікст-інфікування SARS-CoV-2 та вірусом грипу може спричинити більш ранній та тяжчий «цитокіновий шторм» у пацієнтів з критичним перебігом хвороби. Незважаючи на те, що за результатами цього дослідження не було доведено залежності ризику летального вислідку від наявності мікст-інфікування SARS-CoV-2 та вірусом грипу, у померлих внаслідок цієї мікст-інфекції було продемонстровано достовірно вищу частоту гострого пошкодження міокарда, ніж серед померлих від моноінфекції COVID-19 (86,4 % проти 54,5 %) [2].

Крім мікст-інфікування SARS-CoV-2 та вірусом грипу, в цей період були зафіксовані й мікст-інфікування SARS-CoV-2 з іншими збудниками респіраторних інфекцій, зокрема із вірусом парагрипу (1,1 %) та аденовірусом (1,1 %) [2]. Ще одне китайське дослідження в першу хвилю пандемії, що включало аналіз мікст-інфікування SARS-CoV-2 з іншими респіраторними вірусами (віруси грипу А і В, аденовіруси, метапневмовірус, вірус парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус) серед хворих, які потребували госпіталізації з 4 по 28 лютого 2020 р., довело наявність мікст-інфікування у 23,5 % хворих з тяжким ступенем та у 24,4 % пацієнтів із критичним перебігом COVID-19 [20]. За результатами цього дослідження було доведено, що мікст-інфікування SARS-CoV-2 з іншими респіраторними вірусами поряд зі зниженням абсолютної кількості лімфоцитів крові та збільшенням рівня D-димеру чітко пов'язано зі ступенем тяжкості та ризиком летального вислідку від COVID-19 [20]. Посилення запальної реакції при мікст-інфікуванні SARS-CoV-2 з іншими респіраторними патогенами підтверджують й інші дослідники [21]. Тому при визначенні тактики лікування пацієнтів з гострою респіраторною вірусною інфекцією, що ускладнилася тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом, особливо важливою є ідентифікація не лише SARS-CoV-2, а й інших збудників респіраторних інфекцій задля уникнення «сліпого» призначення терапії [20].

Під час першої хвилі COVID-19 протягом березня 2020 р. тестування 1 217 хворих із клінічними проявами гострої респіраторної вірусної інфекції показало інфікування одним і більшою кількістю некоронавірусів у 26,1 % пацієнтів та інфікування SARS-CoV-2 у 9,5 % хворих. Серед хворих з етіологічно розшифрованими гострими респіраторними інфекційними захворюваннями (грип, парагрип, метапневмовіруси, аденовіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус) у 7,5 % осіб була мікст-інфекція із COVID-19. Тобто наявність збудника, відмінного від SARS-CoV-2, не може давати

впевненості у відсутності інфікування SARS-CoV-2 [22]. Тому, через схожість клінічних симптомів більшості гострих респіраторних вірусних інфекцій із клінічними проявами COVID-19, багатьма дослідниками наголошується на рекомендації розробки комплексної діагностичної панелі для виявлення респіраторних вірусів [20-22].

Під час перших тижнів розвитку пандемії COVID-19 у китайських публікаціях висвітлювалися й поодинокі випадки встановлення мікст-інфікування SARS-CoV-2 та вірусом грипу. Так, дослідники [3], аналізуючи випадок тяжкого ступеня гострого респіраторного дистрес-синдрому продемонстрували суттєві труднощі диференційної діагностики інших причин респіраторних захворювань від COVID-19, особливо під час сезону грипу, оскільки загальні клінічні прояви COVID-19, а саме гарячка, кашель і задишка імітують симптоми грипу. У пацієнтів із тяжким ступенем COVID-19 в крові реєструється лімфопенія, а результати комп'ютерної томографії органів грудної порожнини демонструють інфільтрацію та консолідацію із двобічним ураженням [23, 24]. Однак при цьому відомо, що вірус грипу А та інші респіраторні віруси здатні спричиняти аналогічні зміни [25]. Немає чітких клінічних і лабораторних характеристик, що розмежовують мікст-інфекцію SARS-CoV-2 та грип. Найпоширеніші лабораторні зміни при мікст-інфекції SARS-CoV-2 та грипу не мають відмінностей від моноінфікування та представлені лейкопенією, лімфопенією та підвищенням рівня С-реактивного протеїну. Повідомлення про мікст-інфекцію COVID-19 і грип в літературі представлені у невеликій кількості, незважаючи на високі показники кожної з цих інфекцій окремо [5]. Триваюча пандемія COVID-19 має сприяти розширенню тестування на інші респіраторні патогени. Навіть при виявленні очевидної етіології хвороби в окремих випадках з урахуванням клінічних та епідеміологічних даних може знадобитися тестування на інші віруси, особливо якщо отримання цієї інформації може вплинути на тактику лікування.

Перша хвиля пандемії COVID-19 в європейському регіоні також розпочалася майже одночасно із сезонним зростанням захворюваності на грип. Британське дослідження [26] продемонструвало, що вже на 4-у тижні 2020 р. з'явилися хворі з лабораторно підтвердженим діагнозом грип, тоді як перші випадки COVID-19 були зафіксовані з 6-го тижня 2020 р. При цьому одразу ж було зафіксовано зниження активності грипу А(H3N2) як домінуючого штаму. Одночасна циркуляція SARS-CoV-2 та грипу відбувалася протягом двох місяців, і вже з 15-го тижня 2020 р. припинилося виявлення хворих на грип. Проте, навіть за цей обмежений період перекриття між циркуляцією вірусу грипу та SARS-CoV-2 було

зафіксоване у 58 випадках мікст-інфекції, при цьому забір матеріалу для виділення вірусів методом полімеразної ланцюгової реакції було проведено або в один день, або протягом тижня хвороби. За результатами цього дослідження [26], було доведено, що ймовірність госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та застоювання штучної вентиляції легень, а також ризик летального висліду були найвищі серед пацієнтів із мікст-інфекцією. Так, пацієнти з мікст-інфекцією мали ризик смерті в 5,92 разу вищий, ніж пацієнти з грипом. А частота летальних випадків внаслідок мікст-інфекції COVID-19 і грипу склала 43,1 проти 26,9 % внаслідок моноінфікування SARS-CoV-2 [26].

Мета-аналіз досліджень, присвячених визначенню поширеності мікст-інфекції COVID-19 та грипу з грудня 2019 р. по вересень 2020 р., встановив частоту мікст-інфекції на рівні 2,6 % (79 із 3070 хворих) [27].

Певні закономірності життєвого циклу SARS-CoV-2 та вірусу грипу дають змогу з'ясувати особливості їх взаємодії [28]. Вважається, що при одночасному інфікуванні SARS-CoV-2 та вірусом грипу відбувається пригнічення реплікації SARS-CoV-2 за рахунок того, що вірус грипу має значно вищу швидкість реплікації. Однак, якщо інфікування вірусом грипу відбулося після інфікування SARS-CoV-2, то буде розвиватися мікст-інфекція [28].

Крім вірусних взаємодій на сьогодні продовжується з'ясування ролі імунних механізмів в патогенезі мікст-інфекції COVID-19 і грипу. Зокрема, в дослідженні [29] показано значно нижчий ризик госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, здійснення штучної вентиляції легень і летального висліду серед пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, які були вакциновані проти грипу. До такого ж висновку дійшли й італійські автори [30], які досліджували зв'язок між вакцинацією проти сезонного грипу 2019–2020 рр. та результатом COVID-19. Була доведена сильна негативна кореляція, яка продемонструвала, що при вищих показниках вакцинації проти грипу меншим є показник летальних результатів навіть в когорті пацієнтів старше 65 років [30]. Встановлена закономірність зберігалася й надалі, а саме вакциновані проти грипу протягом сезонів 2020–2022 рр. мали меншу ймовірність мікст-інфікування SARS-CoV-2 та вірусом грипу [31]. Спроба пояснити можливий захисний ефект вакцинації проти грипу стосовно розвитку тяжкого перебігу COVID-19 має дві складові. З одного боку, припускається, що вакцинація проти грипу може стимулювати вроджену імунну відповідь, тоді в разі інфікування іншим вірусом, зокрема SARS-CoV-2, місцеві механізми імунної системи готові до швидшої реакції, що може вплинути або на інфікування SARS-CoV-2, або на перебіг COVID-19. З другого боку, можливо, виявлена закономірність пов'язана з тим, що вакцинація проти грипу

відбувається у вищих економічних групах людей, які мають загалом кращий рівень здоров'я [30]. Міжнародна рада з імунізації дорослих наголосила на тому, що під час пандемії COVID-19 програми вакцинації проти грипу, пневмококової інфекції та оперізувального герпесу є актуальнішими, ніж будь-коли раніше [32].

Протягом 2020 р. аналіз перебігу мікст-інфекції COVID-19 та грипу, за результатами більшості досліджень, чітко показав вищий рівень смертності, ніж за умов моноінфікування SARS-CoV-2 [2, 33, 34], і лише в окремих публікаціях, які продемонстрували поодинокі випадки з практики, результати були подібні до випадків моноінфікування SARS-CoV-2 [35, 36].

За період пандемії COVID-19 чітко виділяються періоди домінування циркуляції різних штамів SARS-CoV-2, обумовлюючи певні клінічні та епідеміологічні особливості перебігу COVID-19. Враховуючи зміни штамів SARS-CoV-2 з часом, виникло питання з'ясування циркуляції вірусу грипу у різні хвили пандемії та, відповідно, з'ясування особливостей мікст-інфекції COVID-19 та грипу в ці періоди часу. В американському дослідженні [19] проаналізовано динаміку випадків грипу, які було діагностовано в різні періоди часу COVID-19, а саме: з 12 березня 2020 р. по 15 березня 2021 р. (циркуляція оригінального штаму Ухань); 16 березня 2021 р. до 15 червня 2021 р. (циркуляція штаму Альфа SARS-CoV-2); 16 червня 2021 року до 13 грудня 2021 р. (циркуляція штаму Дельта SARS-CoV-2); і з 14 грудня 2021 р. по 2 квітня 2022 р. (циркуляція штаму Оміврон SARS-CoV-2). З'ясовано, що вірус грипу циркулював короткий проміжок часу на початку пандемії COVID-19 під час циркуляції оригінального штаму SARS-CoV-2, тоді як під час циркуляції Альфа і Дельта штамів SARS-CoV-2 повідомлень про мікст-інфікування було дуже мало [19]. Низькі показники мікст-інфекції протягом сезону грипу 2020-2021 рр. можна пояснити низькою активністю грипу через нефармацевтичні заходи, застосовані для контролю COVID-19 [37, 38]. Циркуляція вірусу грипу суттєво активізувалася з початку циркуляції штаму Оміврон SARS-CoV-2 і, відповідно, зросла кількість повідомлень про мікст-інфекцію COVID-19 та грипу [19]. Навіть вже в період часу, коли штам Оміврон значно поширився, а штам Дельта SARS-CoV-2 ще не зник із циркуляції, суттєво збільшилася частота випадків мікст-інфекції COVID-19 та грипу, які потребували госпіталізації. Так, за даними [31], серед госпіталізованих хворих поширеність мікст-інфекції грипу серед осіб, інфікованих SARS-CoV-2 становила 33 % у період з жовтня 2021 р. по січень 2022 р., при цьому місячний рівень мікст-інфекції коливався від 7,1 до 48,0 %. Під час зміни циркуляції штаму Дельта на штам Оміврон найвища частота мікст-інфекції була зафіксована в жовтні 2021 р. (48 %), коли пере-

важав штам Дельта, і найнижча (7,1 %) – в січні 2022 р., коли переважав штам Оміврон. У грудні 2021 р., коли циркулювали обидва штами, серед госпіталізованих хворих рівень мікст-інфекції COVID-19 і грипу становив 44 % для зразків зі штамом Дельта та 27 % для зразків зі штамом Оміврон SARS-CoV-2 [31].

Збільшення випадків мікст-інфекції COVID-19 і грипу в період циркуляції штаму Оміврон SARS-CoV-2 було доведено також в іранському дослідженні поширеності мікст-інфекції серед хворих із тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом з 2 листопада 2021 р. по 30 січня 2022 р. [39]. За результатами тестування 14 116 хворих із проявами гострої респіраторної вірусної інфекції 14,19 % були інфіковані вірусом грипу, 17,11 % – SARS-CoV-2 та 1,35 % мали мікст-інфікування SARS-CoV-2 та вірусом грипу [39].

Триваюча пандемія COVID-19 обмежує ресурси можливостей тестування на інші збудники респіраторних інфекцій. Американські дослідники [4] спостерігали 120 хворих з мікст-інфекцією COVID-19 і грип серед 197 364 випадків SARS-CoV-2-позитивних хворих, що склало 0,061 %. Однак слід зазначити, що в цьому дослідженні тестування на грип методом полімеразної ланцюгової реакції було проведено 9,1 % хворим на COVID-19. Результати цього дослідження з метою з'ясування особливостей перебігу мікст-інфекції COVID-19 та грипу в період циркуляції штаму Оміврон SARS-CoV-2 не показали суттєвих відмінностей у 30-денній госпіталізації, ризику ушпиталення у відділення інтенсивної терапії та ризику летального вислідку між випадками мікст-інфекції COVID-19 та грипу, а також моноінфікуванням SARS-CoV-2. Проте клінічна симптоматика у випадках мікст-інфікування була яскравішою за рахунок достовірно більшої кількості симптомів і вищої частоти закладеності носа (16,4 проти 2,6 %), кашлю (27,0 проти 8,7 %), втоми (13,0 проти 7,0 %), гарячки (24,3 проти 8,7 %), болю голови (18,3 проти 4,3 %), міалгії й артралгії (18,3 проти 4,3 %), фарингіту (13,0 проти 4,3 %), риніту (11,3 проти 2,6 %). Відсутність різниці в частоті несприятливих наслідків мікст-інфекції COVID-19 і грипу, порівняно із моноінфікуванням SARS-CoV-2, ймовірно, пояснюється значно молодшим віком мікст-інфікованих у період циркуляції штаму Оміврон (26,7 року проти 49 років) та відповідно меншим рівнем індексу коморбідності цих хворих. До того ж, звернута увага, що в період циркуляції штаму Оміврон SARS-CoV-2 серед пацієнтів із мікст-інфекцією COVID-19 та грип достовірно вища частота повного статусу вакцинації проти COVID-19 (25,8 проти 16,0 %) та повторного випадку COVID-19 (7,5 проти 3,3 %), при цьому статус вакцинації проти грипу не впливав на ризик розвитку мікст-інфекції [4].

На тяжкість мікст-інфекції COVID-19 і грип впливає й тип вірусу грипу. Встановлено, що у хворих, інфікованих SARS-CoV-2 і вірусом грипу типу В, рідше розвиваються серйозні ускладнення, на відміну від мікст-інфікування SARS-CoV-2 і вірусом грипу типу А [33]. Лабораторні ознаки гіперзапалення, а також такі розлади як інфекційно-токсичний шок, гостре ураження нирок і дисфункція інших органів у хворих з мікст-інфекцією COVID-19 та грип, виникають частіше внаслідок сильнішої та частішої активації каскаду цитокінів [40]. Оскільки клінічні симптоми дуже схожі у пацієнтів із моноінфекцією SARS-CoV-2 та із мікст-інфекцією COVID-19 і грип [40, 41], то швидка ідентифікація вірусу грипу може мати велике діагностичне значення у разі одночасної інфекції SARS-CoV-2, що дасть змогу якнайшвидше призначити етіотропне лікування не лише стосовно SARS-CoV-2, а й вірусу грипу [33].

На сьогодні імунопатогенетичні механізми, що спричиняють «цитокіновий шторм», тобто збільшення рівня циркулюючих цитокінів, що викликають гострі системні симптоми та поліорганну дисфункцію, у хворих на COVID-19 і грип лише вивчаються, проте вже повідомляється про певні відмінності [42-45]. Розуміння цих імунологічних відмінностей вважається перспективним напрямком для подальшої розробки диференційованих імунотропних засобів лікування хворих із тяжким і критичним перебігом COVID-19 та грипу [42]. З одного боку, при тяжкому ступеню обох цих інфекційних хвороб демонструється широкий спектр підвищення рівня цитокінів із противірусною (інтерферони α і β), прозапальною (туморнекротичний фактор- α , інтерлейкіни-12 і -22), регуляторною (інтерлейкін-10), хемотактичною (інтерлейкін-8 та інші хемокини), ангіогенною (фактор росту тромбоцитів, фактор росту фібробластів) активністю [42-46]. Проте, з другого боку, виділяються категорії цитокінів, підвищення яких притаманне для однієї хвороби та не є характерним для іншої. Так, при тяжкому ступеню грипу, на відміну від тяжкого ступеня COVID-19, значно вищі рівні інтерлейкіну-2, розчинних рецепторів туморнекротичного фактора та хемокіну CXCL17 [42, 46]. Вважається, що саме підвищений рівень хемокіну CXCL17, що спостерігається лише у хворих на тяжкий грип, може свідчити про те, що пацієнти з грипом мають більше регуляторних механізмів для мінімізації пошкодження тканини легень, ніж хворі на COVID-19. Тобто виявлені зміни доводять недоцільність імунотерапії проти цих факторів у хворих на грип [42, 46]. При тяжкому ступеню COVID-19, на відміну від грипу, продемон-

стровано широкий та поліфункціональний профіль «цитокінового шторму», що доводить наявність ознак змішаної відповіді Th1/Th2/Th17 разом із вродженими цитокінами (інтерлейкіни-1 β та -6), хемокинами еозинофілів, факторами росту та вазоактивними молекулами. Тобто відсутність балансу ефекторної відповіді може бути ще одним визначальним фактором захисного колапсу імунних реакцій, що спостерігається у пацієнтів з критичним ступенем COVID-19. Припускається, що у цих хворих відбувається пригнічення противірусних реакцій та стимуляція утворення інтерстиційних інфільтратів за участю нейтрофілів, еозинофілів і лімфоцитів, обумовлюючи формування тяжкого респіраторного дистрес-синдрому [42, 47, 48]. Беручи до уваги зазначені результати досліджень, припускається, що оптимальна імунотерапія хворих з тяжким і критичним ступенем COVID-19 повинна не тільки блокувати специфічні імунні сигнальні шляхи, пов'язані з гіперзапаленням, але й відновлювати оптимальний імунний баланс, який сприятиме захисному імунітету пацієнтів, які демонструють поліфункціональне вироблення цитокінів [42].

Отже, підсумовуючи сучасні дані літератури про мікст-інфекцію COVID-19 і грип, можна зробити такі висновки.

- Під час пандемії COVID-19 у сезон грипу реєструються пацієнти з мікст-інфекцією. При цьому частота виявлення мікст-інфекції та її клінічний перебіг мають певну залежність від циркуляції домінуючого штаму SARS-CoV-2.
- Під час циркуляції штаму Оміврон SARS-CoV-2 зростає кількість випадків грипу та, відповідно, – мікст-інфікування.
- Частота мікст-інфекції COVID-19 і грипу невисока, проте в цих випадках характерна яскравіша клінічна симптоматика та ризик тяжкого ступеню хвороби й летального вислід.
- Пацієнти з тяжким ступенем гострої респіраторної вірусної інфекції потребують своєчасного тестування на обидві ці інфекції для вибору противірусного лікування.
- З'ясування особливостей формування «цитокінового шторму» є перспективним напрямком досліджень для подальшої розробки диференційованих засобів імунотропного лікування.
- Профілактичні заходи повинні включати вакцинацію як проти COVID-19, так і проти грипу в умовах триваючої пандемії COVID-19 та з урахуванням сезонного грипу.

Література

- Rubin, R. (2020). What Happens When COVID-19 Collides With Flu Season? *JAMA*, 324 (10), 923. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15260>
- Ma, S., Lai, X., Chen, Z., Tu, S., & Qin, K. (2020). Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 683–687. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.068>
- Wu, X., Cai, Y., Huang, X., Yu, X., Zhao, L., Wang, F., Li, Q., Gu, S., Xu, T., Li, Y., Lu, B., & Zhan, Q. (2020). Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerging Infectious Diseases*, 26 (6), 1324–1326. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200299>
- Pawlowski, C., Silvert, E., O'Horo, J. C., Lenehan, P. J., Challener, D., Gnass, E., Murugadoss, K., Ross, J., Speicher, L., Geyer, H., Venkatakrishnan, A. J., Badley, A. D., & Soundararajan, V. (2022). SARS-CoV-2 and influenza co-infection throughout the COVID-19 pandemic: An assessment of co-infection rates, cohort characteristics, and clinical outcomes. *PNAS Nexus*. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac071>
- Antony, S. J., Almaghouth, N. K., & Heydemann, E. L. (2020). Are coinfections with COVID-19 and influenza low or underreported? An observational study examining current published literature including three new unpublished cases. *Journal of Medical Virology*, 92 (11), 2489–2497. <https://doi.org/10.1002/jmv.26167>
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81 (2), 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
- Nickbakhsh, S., Mair, C., Matthews, L., Reeve, R., Johnson, P. C. D., Thorburn, F., von Wissmann, B., Reynolds, A., McMenamin, J., Gunson, R. N., & Murcia, P. R. (2019). Virus–virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116 (52), 27142–27150. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911083116>
- Linde, A., Rotzén-Östlund, M., Zwegyberg-Wirgart, B., Rubinova, S., & Brytting, M. (2009). Does viral interference affect spread of influenza? *Eurosurveillance*, 14 (40). <https://doi.org/10.2807/ese.14.40.19354-en>
- Casalegno, J. S., Ottmann, M., Bouscambert Duchamp, M., Escuret, V., Billaud, G., Frobert, E., Morfin, F., & Lina, B. (2010). Rhinoviruses delayed the circulation of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in France. *Clinical Microbiology and Infection*, 16 (4), 326–329. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03167.x>
- Casalegno, J. S., Ottmann, M., Bouscambert-Duchamp, M., Valette, M., Morfin, F., & Lina, B. (2010). Impact of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic wave on the pattern of hibernal respiratory virus epidemics, France, 2009. *Eurosurveillance*, 15(6). <https://doi.org/10.2807/ese.15.06.19485-en>
- Mak, G. C., Wong, A. H., Ho, W. Y. Y., & Lim, W. (2012). The impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 on the circulation of respiratory viruses 2009-2011. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 6(3), e6-e10. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00323.x>
- Cowling, B. J., Fang, V. J., Nishiura, H., Chan, K.-H., Ng, S., Ip, D. K. M., Chiu, S. S., Leung, G. M., & Peiris, J. S. M. (2012). Increased risk of noninfluenza respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine. *Clinical Infectious Diseases*, 54 (12), 1778–1783. <https://doi.org/10.1093/cid/cis307>
- Susi, H., Barrès, B., Vale, P. F., & Laine, A.-L. (2015). Co-infection alters population dynamics of infectious disease. *Nature Communications*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms6975>
- Ferguson, N., Anderson, R., & Gupta, S. (1999). The effect of antibody-dependent enhancement on the transmission dynamics and persistence of multiple-strain pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96 (2), 790–794. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.2.790>
- Ferguson, N. M., Galvani, A. P., & Bush, R. M. (2003). Ecological and immunological determinants of influenza evolution. *Nature*, 422 (6930), 428–433. <https://doi.org/10.1038/nature01509>
- Bhattacharyya, S., Gesteland, P. H., Korgenski, K., Bjørnstad, O. N., & Adler, F. R. (2015). Cross-immunity between strains explains the dynamical pattern of paramyxoviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112 (43), 13396–13400. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516698112>
- Chan, K. F., Carolan, L. A., Korenkov, D., Druce, J., McCaw, J., Reading, P. C., Barr, I. G., & Laurie, K. L. (2018). Investigating Viral Interference Between Influenza A Virus and Human Respiratory Syncytial Virus in a Ferret Model of Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 218 (3), 406–417. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy184>
- Gonzalez, A. J., Ijezie, E. C., Balemba, O. B., & Miura, T. A. (2018). Attenuation of Influenza A Virus Disease Severity by Viral Coinfection in a Mouse Model. *Journal of Virology*, 92 (23). <https://doi.org/10.1128/jvi.00881-18>
- He, Z., & Tao, H. (2018). Epidemiology and ARIMA model of positive-rate of influenza viruses among children in Wuhan, China: A nine-year retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases*, 74, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.07.003>
- Lv, Z., Cheng, S., Le, J., Huang, J., Feng, L., Zhang, B., & Li, Y. (2020). Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes and Infection*, 22(4-5), 195–199. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.007>
- Aghbash, P. S., Eslami, N., Shirvalloo, M., & Baghi, H. B. (2021). Viral coinfections in COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(9), 5310–5322. <https://doi.org/10.1002/jmv.27102>
- Kim, D., Quinn, J., Pinsky, B., Shah, N. H., & Brown, I. (2020). Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*, 323 (20), 2085. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395 (10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395 (10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Sullivan, S. J., Jacobson, R. M., Dowdle, W. R., & Poland, G. A. (2010). 2009 H1N1 Influenza. *Mayo Clinic Proceedings*, 85 (1), 64–76. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0588>
- Stowe, J., Tessier, E., Zhao, H., Guy, R., Muller-Pebody, B., Zambon, M., Andrews, N., Ramsay, M., & Lopez Bernal, J. (2021). Interactions between SARS-CoV-2 and influenza, and the impact of coinfection on disease severity: a test-negative design. *International Journal of Epidemiology*, 50 (4), 1124–1133. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab081>
- Dadashi, M., Khaleghnejad, S., Abedi Elkhichi, P., Goudarzi, M., Goudarzi, H., Taghavi, A., Vaezjalali, M., & Hajikhani, B. (2021). COVID-19 and Influenza Co-infection: A Systematic Review and

Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.681469>

28. Pinky, L., & Dobrovolny, H. M. (2020). SARS-CoV-2 coinfections: Could influenza and the common cold be beneficial? *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2623–2630. <https://doi.org/10.1002/jmv.26098>

29. Fink, G., Orlova-Fink, N., Schindler, T., Grisi, S., Ferrer, A. P. S., Daubenberger, C., & Brentani, A. (2020). Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evidence-Based Medicine*, bmjebm-2020-111549. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111549>

30. Marín-Hernández, D., Schwartz, R. E., & Nixon, D. F. (2020). Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 64–65. <https://doi.org/10.1002/jmv.26120>

31. Tang, C. Y., Boftsi, M., Staudt, L., McElroy, J. A., Li, T., Duong, S., Ohler, A., Ritter, D., Hammer, R., Hang, J., & Wan, X.-F. (2022). SARS-CoV-2 and influenza co-infection: A cross-sectional study in central Missouri during the 2021–2022 influenza season. *Virology*. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2022.09.009>

32. Privor-Dumm, L. A., Poland, G. A., Barratt, J., Durrheim, D. N., Deloria Knoll, M., Vasudevan, P., Jit, M., Bonvehí, P. E., & Bonanni, P. (2020). A global agenda for older adult immunization in the COVID-19 era: A roadmap for action. *Vaccine*. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.082>

33. Yue, H., Zhang, M., Xing, L., Wang, K., Rao, X., Liu, H., Tian, J., Zhou, P., Deng, Y., & Shang, J. (2020). The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2870–2873. <https://doi.org/10.1002/jmv.26163>

34. Hashemi, S. A., Safamanesh, S., Ghafouri, M., Taghavi, M. R., Mohajer Zadeh Heydari, M. S., Namdar Ahmadabad, H., Ghasemzadeh-Moghaddam, H., & Azimian, A. (2020). Co-infection with COVID-19 and influenza A virus in two died patients with acute respiratory syndrome, Bojnurd, Iran. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2319–2321. <https://doi.org/10.1002/jmv.26014>

35. Kondo, Y., Miyazaki, S., Yamashita, R., & Ikeda, T. (2020). Coinfection with SARS-CoV-2 and influenza A virus. *BMJ Case Reports*, 13(7), Statтя e236812. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236812>

36. Konala, V. M., Adapa, S., Naramala, S., Chenna, A., Lamichhane, S., Garlapati, P. R., Balla, M., & Gayam, V. (2020). A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 8, 232470962093467. <https://doi.org/10.1177/2324709620934674>

37. Olsen, S. J., Winn, A. K., Budd, A. P., Prill, M. M., Steel, J., Midgley, C. M., Kniss, K., Burns, E., Rowe, T., Foust, A., Jasso, G., Merced-Morales, A., Davis, C. T., Jang, Y., Jones, J., Daly, P., Gubareva, L., Barnes, J., Kondor, R., ... Silk, B. J. (2021). Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic – United States, 2020–2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(29), 1013–1019. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7029a1>

38. Sakamoto, H., Ishikane, M., & Ueda, P. (2020). Seasonal influenza activity during the SARS-CoV-2 outbreak in Japan. *JAMA*, 323(19), 1969. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6173>

39. Rezaee, D., Bakhtiari, S., Jalilian, F.A., Doosti-Irani, A., Asadi, F. T., & Ansari, N. (2023). Coinfection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus during the COVID-19 pandemic. *Archives of Virology*, 168(2). <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05628-y>

40. Ma, S., Lai, X., Chen, Z., Tu, S., & Qin, K. (2020). Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 683–687. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.068>

41. Ji, M., Xia, Y., Loo, J. F.-C., Li, L., Ho, H.-P., He, J., & Gu, D. (2020). Automated multiplex nucleic acid tests for rapid detection of SARS-CoV-2, influenza A and B infection with direct reverse-transcription quantitative PCR (dirRT-qPCR) assay in a centrifugal microfluidic platform. *RSC Advances*, 10(56), 34088–34098. <https://doi.org/10.1039/d0ra04507a>

42. Pacheco-Hernández, L. M., Ramírez-Noyola, J. A., Gómez-García, I. A., Ignacio-Cortés, S., Zúñiga, J., & Choreño-Parra, J. A. (2022). Comparing the Cytokine Storms of COVID-19 and Pandemic Influenza. *J. Interferon Cytokine Res.*, 42(8), 369–392. <https://doi.org/10.1089/jir.2022.0029>

43. Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255–2273. <https://doi.org/10.1056/nejmra2026131>

44. Mudd, P. A., Crawford, J. C., Turner, J. S., Souquette, A., Reynolds, D., Bender, D., Bosanquet, J. P., Anand, N. J., Striker, D. A., Martin, R. S., Boon, A. C. M., House, S. L., Remy, K. E., Hotchkiss, R. S., Presti, R. M., O'Halloran, J. A., Powderly, W. G., Thomas, P. G., & Ellebedy, A. H. (2020). Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Science Advances*, 6(50), Statтя eabe3024. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe3024>

45. Olbei, M., Hautefort, I., Modos, D., Treveil, A., Poletti, M., Gul, L., Shannon-Lowe, C. D., & Korcsmaros, T. (2021). SARS-CoV-2 Causes a Different Cytokine Response Compared to Other Cytokine Storm-Causing Respiratory Viruses in Severely Ill Patients. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.629193>

46. Choreño-Parra, J. A., Thirunavukkarasu, S., Zúñiga, J., & Khader, S. A. (2020). The protective and pathogenic roles of CXCL17 in human health and disease: Potential in respiratory medicine. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.004>

47. Fraissé, M., Logre, E., Mentec, H., Cally, R., Plantefève, G., & Contou, D. (2020). Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03361-z>

48. Lucas, C., Wong, P., Klein, J., Castro, T. B. R., Silva, J., Sundaram, M., Ellingson, M. K., Mao, T., Oh, J. E., Israelow, B., Takahashi, T., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Mohanty, S., Wang, H., Wyllie, A. L., Vogels, C. B. F., ... Iwasaki, A. (2020). Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 584(7821), 463–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>

MIXED INFECTION OF COVID-19 AND INFLUENZA: CURRENT STATE OF THE ISSUE

O. V. Riabokon, O. O. Furyk, Yu. Yu. Riabokon, K. V. Kalashnyk
Zaporizhzhia State Medical University

SUMMARY. *The paper presents current data on mixed infection caused by SARS-CoV-2 and the influenza virus at various stages of the COVID-19 pandemic. It is noted that the onset of the COVID-19 pandemic coincided with a seasonal increase in the incidence of influenza, which led to mixed infection and increased the risk of a fatal outcome. Despite the limited resources for testing for other respiratory infections during the COVID-19 pandemic, the data presented in the literature indicate significant changes in the course of mixed infection depending on the circulation of the dominant strain of SARS-CoV-2. During the circulation of the Omicron SARS-CoV-2 strain, there is an increase in the number of influenza cases and, accordingly, mixed infection. The frequency of mixed infection of COVID-19 and influenza is not high. However, in these cases, a greater severity of clinical symptoms and the risk of a more severe course of the disease are characteristic. This requires timely testing for both of these infections to decide the choice of antiviral treatment. The study of the peculiarities of "cytokine storm" formation is a promising direction of research for the further development of immunotropic treatment differential means. Preventive measures should include vaccination against both COVID-19 and influenza in the context of the COVID-19 pandemic and seasonal influenza.*

Key words: coronavirus disease COVID-19; influenza; viral infection; clinic; diagnosis; treatment; prognosis.

Відомості про авторів:

Рябокоть О. В. – д. мед. наук, професорка, завідувачка кафедри інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет; e-mail: ryabokonzsmu@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7394-4649>

Фурик О. О. – канд. мед. наук, доцент кафедри інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет; e-mail: furyko@i.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5196-7698>

Рябокоть Ю. Ю. – д. мед. наук, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет; e-mail: ryabokonzsmu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2273-8511>

Калашник К. В. – PhD, асистент кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя; e-mail: anopheles@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-8953>

Information about the authors:

Riabokon O. V. – MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University; e-mail: ryabokonzsmu@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7394-4649>

Furyk O. O. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University; e-mail: furyko@i.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5196-7698>

Riabokon Yu. Yu. – MD, Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University; e-mail: ryabokonzsmu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2273-8511>

Kalashnyk K. V. – PhD, Assistant Professor of the Infectious Diseases Department of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia; e-mail: anopheles@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-8953>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 23.12.2022 р.