



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-143-151

## Вирусно-бактериальная ассоциация SARS-CoV-2 с микоплазмой как одна из возможных причин тяжелых форм COVID-19

Чихирева Л. Н.<sup>1</sup>, Черкашов А. М.<sup>1</sup>, Ли Е. Д.<sup>1</sup>, Чихирев О. А.<sup>1</sup>, Беленков Ю. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Многопрофильный медицинский Центр Банка России (Москва, Севастопольский проспект, 66, Россия)

<sup>2</sup> МГМУ им И. М. Сеченова (119992, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, Россия)

## Virus-bacterial association of SARS-CoV-2 with mycoplasma as one of the possible causes of severe forms of COVID-19

L. N. Chikhireva<sup>1</sup>, A. M. Cherkashov<sup>1</sup>, E. D. Li<sup>1</sup>, O. A. Chikhirev<sup>1</sup>, Yu. N. Belenkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Multidisciplinary medical center of the Bank of Russia (Moscow 117593, prosp. Sevastopolskiy, 66, Russia)

<sup>2</sup> M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

**Для цитирования:** Чихирева Л. Н., Черкашов А. М., Ли Е. Д., Чихирев О. А., Беленков Ю. Н. Вирусно-бактериальная ассоциация SARS-CoV-2 с микоплазмой как одна из возможных причин тяжелых форм COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;179(7): 143–151. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-143-151

**For citation:** Chikhireva L. N., Cherkashov A. M., Li E. D., Chikhirev O. A., Belenkov Yu. N. Virus-bacterial association of SARS-CoV-2 with mycoplasma as one of the possible causes of severe forms of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7): 143–151. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-143-151

Чихирева Людмила Николаевна, к.м.н., врач-кардиолог

Черкашов Андрей Михайлович, член-корр. РАН, д.м.н., главный врач ММЦ Банка России

Ли Елена Дениновна, д.м.н., профессор, врач-консультант

Чихирев Олег Александрович, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением стационара

Беленков Юрий Никитич, Академик РАН, д.м.н. заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета

Ludmila N. Chikhireva, Candidate of Medical Sciences, cardiologist

Andrey M. Cherkashov, Corresponding Member of Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Medical Sciences, Chief Executive Officer

Elena D. Li, Doctor of Medical Sciences, Professor, medical consultant

Oleg A. Chikhirev, Candidate of Medical Sciences, Head of the Cardiology Department

Yury N. Belenkov, Academician of Russian Science Academy, MD, PhD, Head of Hospital Therapy Department

✉ *Corresponding author:*

**Чихирева**

**Людмила Николаевна**

Ludmila N. Chikhireva

chikhireva\_luda@mail.ru

## Резюме

В статье изложена гипотеза вирусно-бактериальной ассоциации SARS-CoV-2 и представителей класса Mollicutes как основной причины развития тяжелых форм COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, нарушение микроциркуляции, эндотелиальная дисфункция, Mollicutes, вирусно-бактериальная ассоциация

## Summary

The article formulates a hypothesis about the virus-bacterial association SARS-CoV-2 and the representative of the class Mollicutes as the main reason for the development of severe forms of COVID-19.

**Keyword:** COVID-19, microcirculatory disorders, endothelial dysfunction, Mollicutes, viral-bacterial association

COVID-19 – новое инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2. Первое сообщение о нем, как о «пневмонии в Ухани», было опубликовано в виде отчета Медицинского управления городского здравоохранения Ухани на ProMED-mail 30 декабря 2019 г. [1]. Спустя 9 дней там же появилась информация об идентификации вируса [2], как причины возникновения пневмонии, позже названного SARS-CoV-2.

Первая публикация о течении данного заболевания сообщала, что у всех госпитализированных пациентов при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки была диагностирована пневмония. В этой же работе описывались серьезные осложнения новой болезни, которые включали острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение сердца и вторичную инфекцию [3].

Позже было продемонстрировано, что для проникновения в клетки человека SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 так же, как и SARS-CoV [4, 5].

Согласно данным первого опубликованного анализа законченных случаев COVID-19, средний возраст госпитализированных пациентов составлял 47 лет. Чаще госпитализировались мужчины (58,2%). Тяжелое течение COVID-19 после поступления в стационар наблюдалось у 15,7% пациентов. Лихорадка (88,7%) и кашель (67,8%) были самыми частыми симптомами, регистрировавшимися во время госпитализации. 23,7% пациентов имели, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание (например, артериальную гипертензию и хроническую обструктивную болезнь легких) [6]. От первых симптомов заболевания до появления одышки и выявления поражения легких, по данным КТ, в среднем проходило 5 дней [7]. Крупнейшее эпидемиологическое исследование, проведенное в Китае, показало, что среди 44 672 подтвержденных случаев COVID-19 80,9% имели легкое течение, а 4,7% были критически тяжелыми с развитием острого респираторного дистресс-синдрома [8].

По мере развития пандемии и накопления знаний о новом заболевании начинают появляться сообщения о поражении других органов и систем при COVID-19. К настоящему моменту описаны поражения центральной [9–11] и периферической нервной системы [12–14]. Причем, если обонятельная дисфункция могла быть начальным симптомом заболевания [14], то остальные неврологические синдромы чаще наблюдались, начиная с третьих суток [9–13]. Также опубликованы исследования о симптомах поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19 [6, 15–16]. Тошнота или рвота и диарея в работах китайских исследователей регистрировались в 5% и 3,8% случаев, соответственно [6]. Согласно данным мета-анализа 47 исследований (10890 пациентов), выполненного S. Sultanom и коллегами, желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе, диарея) наблюдаются у менее чем 10% пациентов, а повышение уровня печеночных ферментов и билирубина регистрируется в 15–20% случаев COVID-19. Авторами выполнена детализация гастроинтестинальных симптомов. Выявлено, что жалобы на

жидкий или водянистый стул (от 2 до 10 дефекаций в день) при поступлении в стационар предъявляли от 5,6 до 19,4% пациентов. В 3,6% случаев больные COVID-19 жаловались на боль в эпигастральной области или дискомфорт в животе. Средняя продолжительность симптомов составляла 4 дня (диапазон 1–9 дней). У большинства заболевших COVID-19 гастроинтестинальные жалобы наблюдались на фоне поражения легких, крайне редко они являлись первыми проявлениями заболевания [16]. Описаны случаи тяжелого течения острого панкреатита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией у пациентов, у которых были исключены другие альтернативные его причины [17]. Важно отметить, что больные с гастроинтестинальными симптомами чаще имели большую продолжительность заболевания (свыше одной недели) по сравнению с пациентами без данных симптомов [15].

Имеются сообщения о поражении кожных покровов при COVID-19 [18–20]. Авторы в этих работах отметили, что уртикарные высыпания чаще появлялись на ранних стадиях заболевания, в отличие от всех остальных видов кожных проявлений (ангииты, акроваскулиты, папуло-везикулезные высыпания, папуло-сквамозные и кореподобные сыпи), которые наблюдались вместе с другими симптомами COVID-19 [19–20].

Истинная распространенность патологии сердечно-сосудистой системы при COVID-19 в настоящее время не определена, поскольку пандемия продолжается. В первых публикациях сообщалось, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в 23% случаев наблюдали острое повреждение миокарда без конкретизации типа поражения [21]. Позже было продемонстрировано, что у 5,6% пациентов, заболевших COVID-19, выявляется повышение уровня высокочувствительного тропонина I. При рассмотрении фатальных случаев заболевания количество пациентов с повышенным уровнем маркера повреждения миокарда составляет 26,3%. Уровни креатинина, креатинфосфокиназы сыворотки крови и ее МБ-фракции, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы также были значительно выше у умерших пациентов [22]. К настоящему моменту опубликованы результаты серии наблюдений за пациентами с COVID-19, предъявляющими жалобы на боль в грудной клетке. При проведении лабораторно-инструментального обследования у данной категории пациентов были обнаружены признаки острого коронарного синдрома [23], миокардита [23–26] и перикардита [26–27]. Первые симптомы сердечно-сосудистых осложнений COVID-19, как правило, регистрируются, на шестые сутки заболевания и позже [23, 26]. В серии наблюдений за пациентами с COVID-19 и подъемом сегмента ST повышение уровня Д-димера выявлено во всех случаях, в то время как у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST ранее было продемонстрировано его повышение только в 36% случаев [23]. Изменения миокарда, по данным магнитно-резонансной томографии, при COVID-19 представляли собой увеличение толщины стенок с диффузным бивентрикулярным

гипокинезом, особенно выраженным в апикальных сегментах, и тяжелую дисфункцию левого желудочка. На T-2 взвешенных изображениях выявлялся бивентрикулярный интерстициальный отек миокарда [27]. Следует отметить, что у данной пациентки на момент обращения за медицинской помощью и в дальнейшем при наблюдении отсутствовали признаки поражения легких по данным КТ [27]. В настоящее время в качестве причин повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 рассматриваются: гипоксия вследствие дыхательной недостаточности, цитокиновый шторм, разрыв атеросклеротической бляшки, микротромбозы и микроангиопатии, спазм коронарных артерий и эндотелиальное повреждение. Также описаны случаи мультисистемного воспалительного синдрома Kawasaki у детей, при котором французские исследователи выявили миокардит в 76% случаев и умеренную дилатацию коронарных артерий у 24% больных [28]. В то время как британские ученые зарегистрировали поражение коронарных артерий у 14 из 15 детей с новой коронавирусной инфекцией (93% случаев) [29].

Нарушения в системе гемостаза также играют важную роль в патогенезе COVID-19. Так, в ретроспективном когортном исследовании F. Zhou и коллег продемонстрировано, что уровень Д-димера, превышающий 1 мкг/мл, позволяет идентифицировать пациентов с плохим прогнозом на ранней стадии заболевания. Авторами показано, что средняя продолжительность от первых симптомов заболевания до лабораторных и клинических проявлений острого респираторного дистресс-синдрома или сепсиса составляет 9–12 дней [30]. S. Cui и соавторы обнаружили, что предельное значение Д-димера, равное 1,5 мкг/мл, позволяет с чувствительностью 85% и специфичностью 88,5% прогнозировать наличие венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19 [31]. Действительно, у больных с COVID-19, в критическом состоянии поступивших в отделение интенсивной терапии, несмотря на использование профилактической антикоагулянтной терапии, наблюдаются частые венозные тромбозы и тромбоэмболии [32–33].

Таким образом, представленные данные указывают на то, что при тяжелых формах COVID-19 наблюдается полиорганное и полисистемное поражение, которое не во всех случаях может быть обусловлено дыхательной недостаточностью.

С целью объяснения патогенеза тяжелых форм COVID-19 выдвигаются теории вирусного сепсиса [34], рассматриваются иммунологические механизмы, связанные с образованием избыточных нейтрофильных внеклеточных ловушек [35], и множественное аутоиммунное воспаление [36].

Вместе с тем, наиболее вероятным представляется связь всех выявляемых изменений с нарушениями микроциркуляции вследствие эндотелиальной дисфункции. Это косвенным образом подтверждает профиль пациентов, у которых чаще регистрируется среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19. Так, тяжелые формы заболевания чаще наблюдаются у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью), ожирением, сахарным

диабетом, почечной недостаточностью и цереброваскулярными заболеваниями [6, 21–22, 37–38].

Немногочисленные опубликованные результаты вскрытий умерших от COVID-19 также подтверждают, что нарушения микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция могут играть важную роль в патогенезе тяжелых форм заболевания. В первом описанном микроскопическом исследовании легких больного, умершего в острой стадии COVID-19, было выявлено диффузное альвеолярное повреждение, характеризующееся наличием многочисленных гиалиновых мембран без признаков интерстициальной организации. При этом в нескольких небольших ветвях легочной артерии были обнаружены тромбы [39].

M. Dolhnikoff и соавторы также описали мелкие фибриновые тромбы в небольших легочных артериолах в областях как поврежденной, так и более сохраненной паренхимы легкого, мегакариоциты в легочных капиллярах, мелкие фибриновые тромбы в почечных клубочках и поверхностных сосудах дермы при COVID-19 [33]. В образцах легких пяти пациентов, умерших от COVID-19 в Weill Cornell Medicine, наблюдали проникновение нейтрофилов в легочные капилляры, острый капиллярит с отложением фибрина, экстравазацию нейтрофилов в альвеолярное пространство и нейтрофильный мукозит [40]. Vuja L. M. и соавторы на основании анализа серии аутопсий сделали вывод, что при прогрессировании COVID-19 наблюдается лимфоцитарный интерстициальный пневмонит с внутриальвеолярными отложениями фибрина, сопровождающийся появлением легочных микротромбов, иногда развитием тяжелой тромбоэмболии легочной артерии. Одновременно может наблюдаться повреждение отдельных кардиомиоцитов, развивающееся, вероятно, в результате инфицирования эндотелиальных клеток, периваскулярных клеток и/или кардиомиоцитов [41]. При электронной микроскопии почечной ткани, по данным аутопсии Varga Z. и коллег, было показано наличие вирусных телец в перитубулярном пространстве и вирусных частиц в эндотелиальных клетках капилляров петель клубочков. Выявлялись доминирующие инфильтраты мононуклеарных клеток в пределах интимы вдоль просвета многих сосудов [42]. При выполнении хирургических вмешательств на органах брюшной полости у пациентов с COVID-19 выявляли признаки инфаркта кишечника. При патологоанатомическом исследовании были обнаружены признаки ишемического энтерита с пятнистым некрозом и фибриновыми тромбами в артериолах [43].

Выявляемое поражение эндотелия регистрируется на поздних стадиях заболевания. Однако сама по себе вирусная нагрузка не может объяснить эти изменения. Известно, что у бессимптомных носителей SARS-CoV-2 вирусная нагрузка сходна с таковой у пациентов с симптомами COVID-19 [44]. Аналогичные результаты были получены R. Woelfel и коллегами [45]. Таким образом, исходная вирусная нагрузка не определяет тяжесть заболевания.

Для известных респираторных инфекций (сезонного гриппа) принято полагать, что фаза осложненной обусловлена присоединением бактериальной

инфекции. Считается, что в этой фазе патологического процесса главную роль играют вирусно-бактериальные ассоциации, при этом доминирует бактериальная инфекция [46]. Нельзя не заметить, что и вирусная инфекция SARS-CoV-2 имеет закономерную для респираторных инфекций стадию: инкубационный период с несколько увеличенной продолжительностью от 2 до 14 дней, стадию острого вирусного поражения, длящуюся первые 3–5 суток от момента возникновения симптомов, и стадию осложнений, которая начинает развиваться с 5 суток заболевания. Для пациентов с тяжелым и фатальным течением COVID-19 многими авторами выявляются повышенные уровни воспалительных маркеров, в том числе и прокальцитонина [6, 47–49]. Возможно, вирусно-бактериальная ассоциация, возникающая при заражении SARS-CoV-2, формируется бактерией, требующей «особых» условий культивирования.

Интересное наблюдение при COVID-19 выполнено J. Fan и соавторами: уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) значительно снижались при поступлении по сравнению с уровнями до заражения. Они оставались постоянно низкими во время прогрессирования заболевания и возвращались к исходным величинам после выздоровления пациентов. При фатальном течении заболевания уровни ЛПНП демонстрировали необратимое и постоянное снижение до смерти пациента, что коррелировало с изменением уровня высокочувствительного С-реактивного белка [50].

Также, как это обсуждалось ранее, нельзя не обратить внимание на необычный для респираторной инфекции профиль пациентов, у которых чаще всего наблюдается тяжелое течение заболевания и регистрируется наибольшее количество фатальных исходов [6, 21–22, 37–38]. Для данной категории больных характерно наличие различных видов дислипидемии. Таким образом, в группу пациентов с наиболее тяжелыми формами COVID-19 попадают лица с исходно высокими уровнями холестерина, в том числе и холестерина ЛПНП, у которых в ходе развития заболевания его уровни существенно снижаются.

Какие бактерии способны потреблять в процессе своей жизнедеятельности стеролы? Как известно, микоплазмы не способны к биосинтезу жирных кислот, пуринов и пиримидинов *de novo* [51]. Представителям трех родов *Mycoplasma*, *Ureaplasma* и *Spiraplasma* для роста необходимы стеролы, которые являются важным компонентом их клеточных мембран. В качестве источников стеролов и жирных кислот в средах для выращивания этих микоплазм используется сыворотка [52].

Сложнее определить с тем, какой конкретно вид микоплазм может выступать в роли ко-инфекции с SARS-CoV-2. К настоящему моменту известно 17 видов представителей класса Mollicutes, для которых человек является первичным хозяином. Признанными возбудителями заболеваний человека считаются *M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. parvum* и *U. urealyticum*. Предполагается, что *M. fermentans*, *M. penetrans* и *M. amphiphilum* патогенны для человека, но строгих доказательств этому в настоящее время нет [53]. Известно, что

большинство микоплазм, за исключением патогенных, являются комменсалами респираторного и урогенитального трактов, что позволяет им «встретиться» с SARS-CoV-2, для которого «входными воротами» являются слизистые верхних дыхательных путей и конъюнктивы [8, 54]. В случае снижения иммунитета все 17 видов, паразитирующих у человека микоплазм, способны вызвать заболевание. В группе риска находятся пациенты, страдающие агаммаглобулинемией [53].

Способность микоплазм выступать в роли синергента вирусной инфекции была ранее продемонстрирована в исследовании Biofire FilmArray. Было показано, что в 33% респираторных образцов детей с симптомами пневмонии был обнаружен вирусный патоген наряду с *M. pneumoniae*. Кроме того, известно, что сочетание микоплазменной инфекции с вирусным поражением приводит к развитию более тяжелых форм заболевания [55].

Наиболее тяжелая форма микоплазменной инфекции – бронхолегочная дисплазия – описана для недоношенных новорожденных с очень низким весом. Это состояние ассоциировано с нарушением регуляции иммунного ответа. Существенная роль при этом отводится дисрегуляции иммунного ответа, связанной с экспрессией основных цитокинов, опосредующих реактивность врожденного и адаптивного иммунитета, – IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-10 [56]. Результаты взаимодействий микоплазм с клетками эпителия бронхов хозяина и последующие воспалительные и иммунные реакции хозяина представляют собой цитопатические эффекты, характеризующиеся снижением потребления кислорода, усвоения глюкозы, поглощения аминокислот и макромолекулярного синтеза с потерей ресничек, вакуолизацией, отслоением и формированием легочных инфильтратов. Недавние исследования показывают, что чем активнее идет процесс стимулирования цитокинов и клеточный ответ, тем тяжелее становится легочное повреждение [55]. Патогенез тяжелых форм COVID-19 течет по аналогичному сценарию.

Важность интактной гуморальной иммунной системы в сдерживании микоплазменной пневмонии была ранее продемонстрирована в исследованиях. У людей с дефицитом антител развивались тяжелые и длительные респираторные заболевания, обусловленные *M. pneumoniae*, а риск внелегочных осложнений, таких как менингит и артрит, увеличивался [56]. К настоящему моменту описаны существенные клинические отличия в течении COVID-19 у пациентов с врожденной агаммаглобулинемией по сравнению с больными, страдающими общим переменным иммунодефицитом. У пациентов с врожденной агаммаглобулинемией и сниженным количеством В-лимфоцитов течение COVID-19 было относительно легким, коротким по продолжительности и имело благоприятный исход. При этом, у пациентов с общим переменным иммунодефицитом, у которых наблюдается нарушение функции В-лимфоцитов, зарегистрированы тяжелые формы заболевания, в том числе требовавшие искусственной вентиляции легких, назначения блокаторов IL-6 [57]. Таким образом, влияние гуморального иммунитета, в частности

В-лимфоцитов, в патогенезе микоплазменной инфекции является крайне важным, как и при COVID-19.

Клиническая картина микоплазменной инфекции разнообразна. Она может быть представлена трахеобронхитом с кашлем при легком течении или диффузной пневмонией, респираторным дистресс-синдромом взрослых, тромбозом сосудов и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием с полиорганной недостаточностью при фатальных случаях [55]. В картине заболевания, как и при COVID-19, возможно поражение кожи, нервной системы. Документированы случаи миокардита, эндокардита, перикардита. При этом, многие пациенты с сердечно-сосудистыми проявлениями не имеют сопутствующей пневмонии [55]. Таким образом, клиническая картина микоплазменного поражения имеет больше сходств с течением тяжелых форм COVID-19, чем различий.

М. Narita было предложено три различных типа развития внелегочных осложнений при микоплазменной инфекции. Первый тип представляет собой прямое воздействие бактерий, присутствующих в месте воспаления, которое опосредованно высвобождением цитокинов хозяина. Второй обусловлен продукцией аутоиммунных или иммунных комплексов, а третий тип реакций является следствием развития васкулита или тромбоза в результате воздействия цитокинов и хемокинов (TNF- $\alpha$  и IL-8, например) либо следствием повышения уровней D-димера и фибрина [58]. Наблюдаемая при тяжелых формах COVID-19 клиническая картина тоже имеет подобную стадийность.

Для лечения тяжелых форм COVID-19 на начальных этапах пандемии в небольшом нерандомизированном исследовании французскими врачами было предложено добавление азитромицина к терапии гидроксихлорахином, что достоверно снижало вирусную нагрузку [59]. Использование этого препарата в настоящее время не приостановлено. Рядом авторов предпринимались попытки объяснить возможные механизмы действия азитромицина при новой коронавирусной инфекции [60]. Вместе с тем, если допустить возможность ко-инфекции SARS-CoV-2 и микоплазмы, то бактериостатический эффект азитромицина должен приводить к снижению вирусной нагрузки, как это и было продемонстрировано.

Сопоставляя географическую распространенность тяжелого течения (смертности) COVID-19 и распространенность устойчивой к макролидам *M. pneumoniae*, как одного из представителей класса Mollicutes, нельзя не заметить, что они во многом совпадают. В некоторых регионах Японии и Китая 90% изолятов *M. pneumoniae* в настоящее время устойчивы к макролидам. В Германии они выявляются в 3,6%, во Франции 9,8%, в Великобритании в 19%, а в Италии 26% случаев. Достаточно высокий процент микоплазм, устойчивых к макролидам (13,2%), выявляется и в США [55]. Несмотря на то, что абсолютного совпадения не прослеживается (например, в Дании резистентных форм 1,6%, а в Израиле 30% [55]), некоторая закономерность присутствует.

Хорошо известный факт, что дети до 5 лет и взрослые после 20 лет микоплазменной пневмонией болеют редко. Вместе с тем, при ослаблении местного и общего иммунитета (при заболеваниях сердца, лейкемии, ревматоидном артрите и т.д.) описаны случаи микоплазменной бактериемии. В таких случаях микоплазмы (прежде всего *M. hominis*) способны диссеминировать с кровью по организму, вызывая экстрагенитальную патологию [61].

Относительно частая заболеваемость микоплазмой в возрасте 5–18 лет, казалось бы, не вписывается в выстроенную гипотезу ко-инфекции при тяжелых формах COVID-19, поскольку, согласно опубликованным данным, заболеваемость пациентов 0–14 лет составляет всего 0,9% [6]. Кроме того, дети чаще переносят данное заболевание бессимптомно. Возможно, вирусно-бактериальная ассоциация формируется другим представителем класса Mollicutes или требует наличия исходной инвазии микоплазм в стенку сосудов, которой у детей нет на момент заражения SARS-CoV-2.

Для взрослых описано наличие взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и *M. pneumoniae* [62,63]. В частности, эти бактерии были обнаружены в пораженной атеросклерозом стенке брюшного отдела аорты. Также доказано существование взаимосвязи между курением (модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний) и латентной инфекцией *M. pneumoniae*. Связь оставалась значимой после коррекции по возрасту, полу и наличию сахарного диабета. Авторы исследования сделали вывод, что курение связано с наличием *M. pneumoniae* в циркулирующих лейкоцитах [64].

Интересными представляются результаты последнего опубликованного мета-анализа, в котором изучались ко-инфекции SARS-CoV-2. Согласно полученным результатам, наиболее часто обнаруживаемым бактериальным возбудителем была *Mycoplasma pneumoniae* (42% из 27 подтвержденных обнаружений бактериальных возбудителей) [65]. Аналогичные данные ранее были получены для другого коронавируса SARS-CoV [66]. Вместе с тем, среди 3834 пациентов с COVID-19 бактериальная инфекция выявлялась лишь в 7% случаев [65]. К сожалению, авторы данного мета-анализа не провели сравнения тяжести состояний пациентов с моноинфекцией SARS-CoV-2 и ко-инфекцией, что не позволяет сделать вывод о том, насколько значимым является наличие второго инфекционного агента.

Также, в свете выдвинутой нами гипотезы, закономерен вопрос: почему частота выявления микоплазменной инфекции такая низкая? Ведь количество среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19, требующих госпитализации в стационар, составляет около 20% [6].

Ответ может быть найден в результатах исследования М. F. Beersma и коллег. В своей работе они провели всестороннюю оценку 12 серологических тестов, доступных в Европе. Авторами данной работы было показано, что чувствительность серологических тестов может варьировать от 35% до 77%, а специфичность – от 49% до 100%. Кроме того,

было отмечено, что единичные ПЦР-исследования, выполненные пациентам в острой фазе заболевания, часто были отрицательными [55].

Проникновение SARS-CoV-2 в организм пациента приводит к снижению иммунного ответа, облегчая бактериемию. В дальнейшем рост и размножение бактерий потенцирует вирусемиию. Возможно, наличие именно двух инфекционных агентов приводит к цитокиновому шторму и развитию тяжелых форм COVID-19. Действуя одновременно, два инфекционных агента «маскируют» друг друга. Отсутствует лейкоцитоз, характерный для микоплазменной инфекции, становится короче инкубационный период, возникают трудности с выявлением SARS-CoV-2 при ПЦР. Единичное описание подобного случая опубликовано в июне 2020 г. [67] Для разных видов микоплазм ранее была продемонстрирована способность ингибировать активность Т- и В-лимфоцитов, они способны предотвращать деление и пролиферацию лимфоидных клеток, тем самым ослабляя иммунный ответ хозяина, обеспечивая себе персистенцию в зараженном организме [68]. Отсутствие адекватной антибиотикотерапии на начальном этапе заболевания, резистентность к макролидам могут являться причиной прогрессии заболевания до тяжелых форм.

Кроме того, в 2019 г. опубликованы результаты работы, в которой проведено исследование системы CRISPR (система защиты клетки от инородной генетической информации) у 52 микоплазм. Примечательно, что у патогенных видов микоплазм человека, поражающих легочные и мочеполовые пути (*M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. penetrans*, *U. urealyticum* и *U. parvum*), данные системы обнаружены не были. [69]. Таким образом, не исключено, что SARS-CoV-2 способен поражать микоплазмы человека. Находясь внутри микоплазмы, вирус оказывается недоступным для

иммунного ответа организма человека, что способствует нарастанию его титров и дальнейшей инвазии. Возможно, что при тесном контакте, необходимости выполнения инвазивных процедур происходит передача вируса, заключенного «в конверт», роль которого выполняет микоплазма. Это может объяснять высокую заболеваемость и смертность медицинского персонала, работающего в очагах поражения. Также можно предположить, что именно это является причиной относительно низкой чувствительности ПЦР-диагностики, а также необходимости проведения повторных исследований.

Низкая эффективность доступной в настоящее время этиотропной терапии COVID-19, наличие тяжелых форм заболевания с развитием респираторного дистресс-синдрома и сердечно-сосудистых осложнений, в основе которых лежит концепция цитокинового шторма, высокая смертность пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, явились предпосылками для рассмотрения нами альтернативной гипотезы патогенеза новой коронавирусной инфекции. Предложенная концепция вирусно-бактериальной ассоциации SARS-CoV-2 с представителем класса Mollicutes требует дальнейшей всесторонней проверки: попытки выявления микоплазм в аутопсийном материале и при неоднократном лабораторном контроле у пациентов, проведение анализа эффективности различных схем антибиотикотерапии, изучения их влияния на течение COVID-19, поиска механизмов взаимодействия SARS-CoV-2 и микоплазм. Кроме того, в случае подтверждения предложенной нами гипотезы предварительное обследование на носительство микоплазм позволит предсказывать вероятность развития тяжелых форм COVID-19 и будет являться обоснованием необходимости раннего начала антибиотикотерапии при инфицировании SARS-CoV-2.

## Литература | References

1. Undiagnosed pneumonia – China (HU): RFI. Archive Number: 20191230.6864153 <https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153>. (Available 2019–12–30 23:59:00)
2. Undiagnosed pneumonia – China (HU) (07): official confirmation of novel coronavirus. Archive Number: 20200108.6878869, <https://promedmail.org/promed-post/?id=20200108.6878869>. (Available 2020–01–08 23:19:25)
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140–6736(20)30183–5
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi:10.1038/s41586–020–2012–7
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
7. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81
8. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2020.02.003
9. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *JAMA Neurol*. 2020; e201127. doi:10.1001/jama-neurol.2020.1127
10. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020; Mar 31. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>

11. *Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-58. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
12. *Virani A., Rabold E., Hanson T. et al.* Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection *IDCases Vol 20, 2020, e00771.* <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
13. *Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa330. doi:10.1093/cid/ciaa330
14. *Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-rhino-laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-rhino-laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-rhino-laryngology – Head and Neck Surgery.* 2020 Apr. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
15. *Nobel YR, Phipps M, Zucker J, Lebwohl B, Wang TC, Sobieszczuk ME, Freedberg DE,* Gastrointestinal Symptoms and COVID-19: Case-Control Study from the United States, *Gastroenterology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.017>.
16. *Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, Falck-Ytter Y, El-Serag HB,* On behalf of the AGA, AGA Institute Rapid Review of the GI and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19, *Gastroenterology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001>.
17. *Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, et al.* Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatol.* 2020;20(4):665-667. doi:10.1016/j.pan.2020.04.021
18. *Recalcati S.* Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Mar 26. <https://doi.org/10.1111/JJDV.16387>
19. *Casas C. G., Català A., Hernández G. C. et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Apr 29. doi: 10.1111/bjd.19163.
20. *Klinicheskaya kharakteristika kognykh proavyvlenij pri novoy koronavirusnoy infekcii COVID-19, vysvannoy SARS-CoV-2.* [Clinical characteristics of skin manifestations with a new coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2] (online first, *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2020; 21(3). ISSN1997-2849 (Print), ISSN2309-4877 (Online) <https://mosderm.ru/uploads/news/5eb5306b244d/5eb53960046e.pdf>
21. *Yang X, Yu Y, Xu J, et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4): e26]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
22. *Wang D, Yin Y, Hu C, et al.* Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care.* 2020;24(1):188. Published 2020 Apr 30. doi:10.1186/s13054-020-02895-6
23. *Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al.* ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *N Engl J Med.* 2020; NEJMc2009020. doi:10.1056/NEJMc2009020
24. *Zeng, J., Liu, Y., Yuan, J. et al.* First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* (2020). <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>
25. *Cizgici AY, Zencirkiran Agus H, Yildiz M.* COVID-19 myopericarditis: It should be kept in mind in today's conditions [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Am J Emerg Med.* 2020; S0735-6757(20)30310-7. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.080
26. *Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al.* Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096
27. *Tung-Chen Y.* Acute pericarditis due to COVID-19 infection: An underdiagnosed disease? [published online ahead of print, 2020 May 4]. *Med Clin (Barc).* 2020; S0025-7753(20)30257-8. doi:10.1016/j.medcli.2020.04.007
28. *Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al.* Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020;369: m2094. Published 2020 Jun 3. doi:10.1136/bmj.m2094
29. *Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al.* Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital [published online ahead of print, 2020 Jun 12]. *Pediatr Cardiol.* 2020;1-11. doi:10.1007/s00246-020-02391-2
30. *Zhou F, Yu T, Du R. et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet, Vol 395, 2020, p. 1054-1062,* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
31. *Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F.* Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
32. *Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Thromb Res.* 2020; S0049-3848(20)30120-1. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
33. *Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R. A.* Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. doi: 10.1111/JTH.14844
34. *Li H., Liu L., Zhang D. et al.* SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online April 17, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
35. *Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6): e20200652. doi:10.1084/jem.20200652
36. *Saghazadeh A., Rezaei N,* Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids, *International*

- Immunopharmacology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106560>
37. Glybochko P, Fomin V, Avdeev S et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clin pharmacol ther* 2020;29(2):21–29. <https://clinpharm-journal.ru/articles/opublikovannye-onlajn/klinicheskaya-harakteristika-1007-bolnyh-tyazheloy-sars-cov-2-pnevmoniej-nuzhdavshih-sya-v-respiratornoj-podderzhke/?en=1>
  38. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series [published online ahead of print, 2020 Mar 30]. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2004500. doi:10.1056/NEJMoa2004500
  39. Barton L.M., MD, Duval E. J., Stroberg E. et al. COVID-19 Autopsies Oklahoma USA. *American Journal of Clinical Pathology*, Vol 153, Issue 6, p. 725–733, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>
  40. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007
  41. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Cardiovasc Pathol*. 2020;48:107233. doi:10.1016/j.carpath.2020.107233
  42. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, Vol 395, 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
  43. Bhayana R., Som A., Li M. D. et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. *Radiology* May 11 2020, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201908>
  44. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179. doi:10.1056/NEJMc2001737
  45. Wölfel R., Corman V. M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
  46. Kolobuhina L. V. Klinika i lechenie grippa. [Clinic and treatment of influenza]. *Regulyarnye vypuski « RMG»*, 2001, p.710 [https://www.rmj.ru/archive/respiratornye\\_infektsii\\_urologiya\\_infektsii\\_i\\_invazii/](https://www.rmj.ru/archive/respiratornye_infektsii_urologiya_infektsii_i_invazii/)
  47. Henry B.M., Santos de Oliveira M. H., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
  48. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46, 846–848 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
  49. Velavan T. P., Meyer C. G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases*, Vol 95, 2020, p. 304–307, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>
  50. Fan J, Wang H, Ye G, et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243. doi:10.1016/j.metabol.2020.154243
  51. Borchsenius SN, Chernova OA, Chernov VM, Vonskij MS. Mikoplazmy: molekularnaya i kletochnaya biologiya, vzaimodeystviye s immunnoy sistemoy mlekopitayushchikh, patogennost', diagnostica. [Mycoplasmas: molecular and cellular biology, interaction with the mammalian immune system, pathogenicity, diagnosis.] *Science Publ.*, 2002, p. 28 [https://www.rfbr.ru/rffi/ru/journal/o\\_66104](https://www.rfbr.ru/rffi/ru/journal/o_66104).
  52. Borchsenius SN, Chernova OA, Chernov VM, Vonskij MS. Mikoplazmy: molekularnaya i kletochnaya biologiya, vzaimodeystviye s immunnoy sistemoy mlekopitayushchikh, patogennost', diagnostica. [Mycoplasmas: molecular and cellular biology, interaction with the mammalian immune system, pathogenicity, diagnosis.] *Science Publ.*, 2002, p. 40 [https://www.rfbr.ru/rffi/ru/journal/o\\_66104](https://www.rfbr.ru/rffi/ru/journal/o_66104).
  53. Borchsenius SN, Chernova OA, Chernov VM, Vishnyakov IE. Mikoplazmy v biologii i medicine nachala XXI veka. [Mycoplasmas in biology and medicine at the beginning of the 21st century.] *Science Publ.*, 2016, pp.175–176. [https://www.rfbr.ru/rffi/ru/journal/o\\_1965595#1](https://www.rfbr.ru/rffi/ru/journal/o_1965595#1)
  54. Lu C-w, Liu X-f, Jia Z-f. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020, 395: e39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5)
  55. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):747-809. doi:10.1128/CMR.00114-16
  56. Borchsenius SN, Chernova OA, Chernov VM, Vishnyakov IE. Mikoplazmy v biologii i medicine nachala XXI veka. [Mycoplasmas in biology and medicine at the beginning of the 21st century.] *Science Publ.*, 2016, pp.159–164
  57. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; S0091-6749(20)30557-1. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.013
  58. Narita M. 2016. Classification of extrapulmonary manifestations due to *Mycoplasma pneumoniae* infection on the basis of possible pathogenesis. *Front Microbiol* 7:23. doi:10.3389/fmicb.2016.00023.
  59. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101663. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663
  60. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;10.1002/cpt.1857. doi:10.1002/cpt.1857
  61. Mayanskij A. N. Patogeneticheskaya mikrobiologiya: rukovodstvo. [Pathogenetic microbiology: a guide.] *Nizhny Novgorod, NizhGMA, Part 2*, 2006, 44p. <https://medread.ru/patogeneticheskaya-mikrobiologiya-2/44/>
  62. Khademi F, Vaez H, Momtazi-Borojeni AA, Majnooni A, Banach M, Sahebkar A. Bacterial infections are associated with cardiovascular disease in Iran: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2019;15(4):902-911. doi:10.5114/aoms.2019.85509

63. Rogério A, Sambiase NV, Palomino SA, et al. Correlation of bacterial coinfection versus matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 expression in aortic aneurysm and atherosclerosis. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(7):964-971. doi:10.1016/j.avsg.2013.02.012
64. Weiss TW, Schumacher S, Kaun C, et al. Association between smoking and presence of mycoplasma pneumoniae in circulating leukocytes. *Swiss Med Wkly.* 2010;140: w13105. Published 2010 Oct 7. doi:10.4414/sm.w.2010.13105
65. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 27]. *J Infect.* 2020; S0163-4453(20)30323-6. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.046
66. Zahariadis G., Gooley T. A., Ryall P. et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: Variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can Respir J Vol* 13 No 1, p17-22.
67. Fan BE, Lim KGE, Chong VCL, Chan SSW, Ong KH, Kuperan P. COVID-19 and mycoplasma pneumoniae coinfection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):723-724. doi:10.1002/ajh.25785
68. Qin L, Chen Y, You X. Subversion of the Immune Response by Human Pathogenic Mycoplasmas. *Front Microbiol.* 2019;10:1934. Published 2019 Aug 21. doi:10.3389/fmicb.2019.01934
69. Ipoutcha T, Tsarmopoulos I, Talenton V, et al. Multiple Origins and Specific Evolution of CRISPR/Cas9 Systems in Minimal Bacteria (Mollicutes). *Front Microbiol.* 2019;10:2701. Published 2019 Nov 21. doi:10.3389/fmicb.2019.02701