

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ІМЕНІ Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ»**

КОЦЮБАЙЛО ЛЮБОВ ПЕТРІВНА

УДК 616.988.7:578.834:578.2]-036.1-07-08

**ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ
КОРОНАВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДОРОСЛИХ: КЛІНІКА,
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор
Дуда Олександр Костянтинович,
Національна медична академія післядипломної освіти імені
П. Л. Шупика, завідувач кафедри інфекційних хвороб

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Руденко Антоніна Олексіївна,
Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних
хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України»
(м. Київ), завідувач відділу нейроінфекцій

доктор медичних наук, професор
Крамарьов Сергій Олександрович,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
(м. Київ),
завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

Захист відбудеться «27» червня 2017 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01. при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 5

З дисертацією можна ознайомитись у Науковій бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України» (03038, м. Київ, вул. Амосова, 5)

Автореферат розісланий «26» травня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук



О. С. Голубка

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На теперішній час відомо чотири коронавіруси (КВ) (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKU1), що постійно циркулюють в людській популяції та асоціюються з гострими респіраторними інфекціями, тяжкими пневмоніями та бронхіолітами (McIntosh K. et al., 2014; Canducci F. et al., 2008; Jevsnik M. et al., 2012).

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найбільш масовими захворюваннями, які за даними багатьох фахівців, займають провідне місце в структурі інфекційних хвороб і становлять 80–90 % усієї захворюваності (Андрейчин М.А., 2011; Verhagen J.H., 2015). У період епідемії хворіє від 5 до 20 % населення. В Україні щорічно реєструється близько 10–15 млн хворих на ГРВІ, у тому числі й грип (Марієвський В.Ф., 2010; Голубовська О.А., 2012; Міроненко А.П., 2013; Некрасова Л.С., 2016).

Розуміння того, що коронавірусні інфекції (КВІ) – це респіраторні захворювання легкого ступеня тяжкості були розвіяні після ідентифікації у 2002–2003 рр. нового людського КВ (HCoV), як збудника тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС), асоційованого з SARS-CoV та летальністю близько 10 % випадків у Китаї (Ksiazek T.G. et al., 2003; Drosten C. et al., 2003). Дана подія відновила інтерес світових вірусологів до родини Coronaviridae, що сприяло відкриттю нових видів HCoV виділених від хворих з ГРВІ.

Так, у 2004 році у Нідерландах від хворої на бронхіоліт дитини було ідентифіковано КВ I-шої антигенної групи HCoV-NL63 (Van der Hoek L. et al., 2006; Vabret A. et al., 2005). Це було підтверджено іншими дослідниками, про незалежну ізоляцію та ідентифікацію нового КВ (Fouchier R.A. et al., 2004). Відомо, що для HCoV-NL63 рецептором для входу в клітину-мішень служить ангіотензин-перетворюючий фермент 2 (АПФ-2) (Kuba K. et al., 2005; Hofmann H. et al., 2005). Володіє високою патогенністю в порівнянні з іншими КВ: здатність зберігати вірулентність у водному розчині та секреті дихальних шляхів при кімнатній температурі протягом 7 днів. Отже, даний штам КВ є причиною розвитку внутрішньолікарняної інфекції (ВЛІ) (Muller A. et al., 2008; Hofmann H. et al., 2005). HCoV-NL63 у 6,6 рази частіше виявлявся у хворих з проявами крупу (Chiu S.S. et al., 2005; Van der Hoek L. et al., 2005) та асоціюється з синдромом Кавасакі (Esper F. et al., 2005).

Представник II-гої антигенної групи КВ (HCoV-NKU1) був виділений та ідентифікований у 2005 році від хворого на пневмонію у Гонконзі (Woo P.C. et al., 2005), чим доведена здатність КВ уражувати відділи нижніх дихальних шляхів (НДШ) у дорослих та шлунково-кишковий тракт (Lau S.K. et al., 2005; Vabret A. et al., 2006). Велика кількість досліджень хворих на ГРВІ продемонстрували зв'язок між HCoV-NKU1 та фебрильними судомою (Lau S.K. et al., 2006).

У квітні 2012 року на офіційному сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) було опубліковано інформацію про раніше невідоме захворювання з проявами ТГРС, асоційованого з новим КВ, що зареєстроване у Саудівській Аравії. У травні 2013 року даний вірус було названо – збудником Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) з високою летальністю до 36 % випадків (Дзюблик І.В., 2014; Задорожна В.І., 2015; Дуда О.К., 2015).

Частота виявлення КВ серед хворих на ГРВІ залежить від географічного розташування (Gaunt F.R., 2010; Dijkman R et al., 2012; Kim J.K. et al., 2013).

Частота КВІ в різні пори року, реєструється від 3,5 % (літньо-осінній період) до 25,4 % випадків (зимово-весняний сезон) (Андрейчин М.А., 2014; Дзюблик О.Я., 2013; Тесу С., 2013; Yohei M. et al., 2015). У 23 % пацієнтів виявляється більше ніж два респіраторних віруси (Matthew P., 2009; Martin-Loeches I., 2013), а в 20–30 % випадків ідентифікувати збудника не вдається (Малий В.П., 2010).

У світі, щорічно, від негативних наслідків ГРВІ помирає більше 4,5 млн чоловік (Mazick A., 2013; Zhou Y., 2013). ГРВІ впродовж багатьох років залишаються проблемою охорони здоров'я багатьох країн, а економічні збитки, пов'язані з прямими та непрямими наслідками спалахів, епідемій та пандемій становлять сотні мільярдів доларів (Немченко А.С., 2011; Hayden F.G., 2012).

Зменшення кількості ускладнень і запобігання виникненню негативних наслідків ГРВІ знаходяться в прямій залежності від лікування (Матейко Г.Б., 2014). Раннє призначення лікарських засобів з протівірусною дією, забезпечує зниження вірусного навантаження, епідеміологічну безпеку хворого, сприяє швидкій елімінації збудника та зменшенню розвитку ускладнень (Голубовська О.А., 2012; Москалюк В.Д., 2016).

Однак на сьогодні ефективність етіотропних препаратів для лікування хворих на ГРВІ коронавірусної етіології недостатня. Заслугує на увагу препарат з рибонуклеїнової кислоти дріжджів – нуклекс, вітчизняного виробництва, який виявився ефективним при інших вірусних захворюваннях (Ткачук З.Ю., 2011), однак у хворих на ГРВІ коронавірусної етіології ефективність його потребує додаткових досліджень.

Таким чином, вивчення проявів сучасного перебігу КВІ у дорослих є пріоритетною задачею, кінцевою метою якої є удосконалення діагностики та лікування цього захворювання. Клінічне значення імунологічних показників, їх участь у формуванні імунної відповіді у хворих на КВІ та корекція виявлених порушень – вимагають уточнення, що послужило підставою для проведення цієї роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом планової ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України «Клініко-патогенетичні особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій, вірусних гепатитів, кишкових інфекцій, лептоспірозу, хвороби Лайма, TORCH-інфекцій та їх ускладнень: оптимізація діагностики та лікування» (номер державної реєстрації 0116U007338), а також закінченою самостійною науковою працею «Особливості коронавірусної інфекції у дорослих: клініка, діагностика та лікування» (№ державної реєстрації 0113U002231). Автор є виконавцем даної теми.

Мета роботи: оптимізація діагностики та лікування хворих на коронавірусні інфекції методом вивчення комплексу клінічних та імунологічних показників.

Завдання дослідження:

1. Встановити роль коронавірусів в етіологічній структурі гострих респіраторних вірусних інфекцій у дорослих.
2. Порівняти цінність різного біологічного матеріалу для ідентифікації КВ та інших збудників ГРВІ.

3. Виявити клініко-патогенетичні особливості перебігу КВІ у дорослих в сучасних умовах.

4. Дослідити показники клітинного та гуморального імунітетів, а також неспецифічної резистентності організму у хворих на КВІ.

5. Описати об'єктивні критерії тяжкості перебігу КВІ у дорослих.

6. Удосконалити комплексне лікування хворих на КВІ у комбінації препаратом з рибонуклеїнової кислоти дріжджів.

Об'єкт дослідження: коронавірусні інфекції, гострі респіраторні вірусні інфекції.

Предмет дослідження: клінічна симптоматика та ускладнення КВІ, імунологічні показники та їх динаміка в ході лікування, лікувальна ефективність препарату РНК дріжджів.

Методи дослідження: клінічні (збір скарг та анамнезу, об'єктивний огляд), епідеміологічні, лабораторні (загальний аналіз крові з формулою, визначення сечової кислоти в крові, печінкових та ниркових маркерів, загальний аналіз сечі), молекулярно-генетичні (мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР в реальному часі), бактеріологічні (бакпосів з ротоглотки на мікрофлору), імунологічні (метод флуоресцентних антитіл – МФА, імуоферментний аналіз – ІФА), інструментальні (рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, ЕКГ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та позаочеревинного простору), біомедичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено, що питома вага КВІ в структурі ГРВІ складає 24 % випадків у дорослих і залежність тяжкості хвороби від числа виявлених збудників у пацієнта. Доведено, що для КВІ характерне ураження відділів нижніх дихальних шляхів (НДШ) без залучення верхніх дихальних шляхів (ВДШ). Вперше для діагностики КВІ у дорослих апробовані мультиплексна ПЛР зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу у клітинах епітелію носової порожнини та харкотинні за період з 2012 по 2015 рр. шляхом ідентифікації 12 видів збудників.

На підставі комплексних досліджень поглиблено уявлення і отримано нові дані про імунологічні особливості організму хворого та їх роль у перебігу КВІ.

Вперше проведено порівняльну характеристику класичного і комплексного методу лікування хворих на КВІ із використанням препарату з РНК дріжджів. Доведено клінічну ефективність цього препарату в лікуванні хворих на ГРВІ коронавірусної етіології. Наведено клініко-патогенетичне обґрунтування доцільності застосування РНК дріжджів, що дозволило досягнути швидкого регресу основних клінічних проявів КВІ та уникнути розвитку ускладнень з додатковим призначенням антибіотиків. Під впливом розробленого методу лікування у пацієнтів швидше зникали ознаки інтоксикації, про що свідчили позитивна динаміка клінічних проявів і показників клітинного та неспецифічного імунітету.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлена значимість КВІ в етіологічній структурі ГРВІ і вивчені особливості її клінічного перебігу. Обґрунтовано підходи до диференційної діагностики КВІ у дорослих та доцільність визначення показників імунологічного статусу у сироватці хворих для оцінки тяжкості хвороби. Використання ПЛР в мультиплексному форматі на 12 респіраторних вірусів одночасно, суттєво дозволило розширити спектр і підвищити етіологічне розшифрування ГРВІ у дорослих.

Запропоновано використовувати у комплексному лікуванні хворих на КВІ препарат з РНК дріжджів, що суттєво пришвидшує регрес клінічних симптомів, сприяє швидшій ліквідації імунологічної недостатності.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в роботу інфекційного відділення Київської міської клінічної лікарні № 4, терапевтичного відділення Київської міської клінічної лікарні № 11 та Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 3.

За матеріалами роботи видано інформаційний лист № 192 – 2016 «Інновації в лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій коронавірусної етіології у дорослих».

Результати дисертації впроваджено у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб НМАПО імені П.Л. Шупика: внесені до планів проведення лекцій, практичних та семінарських занять, із слухачами з циклів стажування, спеціалізації та передатестаційного за фахом «Інфекційні хвороби».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Автором проведено інформаційно-патентний пошук, зібрані та проаналізовані літературні джерела з досліджуваної проблеми. Безпосередньо взяла участь у розробці інформованої згоди для дорослих. Авторкою самостійно сформульовано мету і завдання дослідження, розподілено групи хворих, складено план дослідження. Здобувачка брала участь у курації хворих. Провела збір анамнезу, клінічне обстеження, відбір взірців біологічного матеріалу (мазки з носа, харкотиння) для молекулярно-генетичних досліджень та кров (для імунологічних досліджень) у 150 хворих інфекційного відділення КМКЛ № 4. Отримані дані: клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень пацієнтів проаналізувала; запропонувала ефективну схему лікування хворих на КВІ з використанням протівірусного препарату з РНК дріжджів. Провела первинну обробку й статистичний аналіз цифрового матеріалу та їх інтерпретацію, узагальнення та викладення результатів дослідження. Авторка особисто написала всі розділи кандидатської дисертації. Формулювання висновків та практичних рекомендацій проведено сумісно з науковим керівником. Підготувала до друку наукові праці, виступи, матеріали до впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Дисертантом не використано ідеї та розробки, що належать співавторам публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені та висвітлювались на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування та профілактика», 28–29 листопада 2013 р., м. Київ; науково-практичній конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського 9–10 жовтня 2014 р., м. Київ; науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» 9–10 квітня 2015 р., м. Київ; XII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» 16–17 квітня 2015 р., м. Харків; конгресі екстреної медичної допомоги та медицини катастроф «Проблемні питання медицини невідкладних станів: теоретичні та практичні їх аспекти» 23–24 квітня 2015 р., м. Київ; науково-практичній конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними

хворобами в Україні» присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського 15–16 жовтня 2015 р., м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармакотерапія інфекційних захворювань» 7–8 квітня 2016 р., м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах» 24–25 листопада 2016 р., м. Київ.

Публікації. За темою роботи опубліковано 15 наукових праць, зокрема, 10 статей у наукових фахових виданнях, 1 стаття – одноосібно, 1 – в електронному виданні, 4 – у виданнях, що включені в міжнародні наукометричні бази; 4 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій. Видано 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Структура і обсяг дисертації. Зміст роботи викладено на 132 сторінках друкованого тексту. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 23 таблицями, 16 рисунками. Бібліографічний показник включає 225 джерел, із них кирилицею – 102, латиницею – 123.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та клінічній базі: міська клінічна лікарня № 4 м. Києва.

Відповідно до поставленої мети обстежено 150 хворих у віці від 18 до 65 років (Me – 24,5; IQR: 19,00 – 34,00), що перебували на стаціонарному лікуванні у клініці інфекційних хвороб міської клінічної лікарні № 4 м. Києва з 2012 по 2015 рр. з діагнозом ГРВІ середньотяжкого і тяжкого ступенів, у тому числі – 65 (43,3 %) з ускладненням пневмонією.

Чоловіків було 86 (57,3 %), жінок – 64 (42,7 %). Серед пацієнтів переважали особи молодого віку – 132 (88 %). Хворих віком від 18 до 24 років було 81 (54 %), від 25 до 44–51 (34 %), від 45 до 65–18 (12 %). За ступенем тяжкості хворі на ГРВІ розподілені таким чином: середньотяжкий – у 95 (63,3 %), тяжкий – 55 (36,7 %) осіб.

Комісією з біоетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика порушень морально-етичних норм при проведенні дослідження не виявлено (протокол № 3 від 04.03.2013 р.).

Діагноз КВІ та інших ГРВІ встановлювали згідно з класифікацією інфекційних і паразитарних хвороб та Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду (МКХ-10). У комплексному обстеженні хворих на КВІ використані такі методи: загальноклінічний, епідеміологічний, загальний аналіз крові, комплексна імунограма, дослідження мазків із носа та харкотиння за допомогою ПЛР, з метою виявлення вірусів респіраторної групи; ручної мікроскопії (НСТ-тест), для визначення функції фагоцитозу. Методом ІФА виявляли кількість імуноглобулінів основних класів (А, М, G). Діагноз пневмонії підтверджували на підставі клінічних, лабораторних та рентгенологічних даних.

Симптом менінгізму верифікували методом проведення люмбальної пункції.

Мазки з носа відбирали дакроновими стерильними швабами з послідуєючим розміщенням в транспортне середовище для респіраторних мазків, а також харкотиння в перші 24 години з моменту госпіталізації хворих на ГРВІ. Якщо порожнина носа була заповнена слизом, перед процедурою її очищували. Зонд з ватним тампоном вводили легким рухом по зовнішній стінці носа на глибину 2–3 см до нижньої раковини. Потім зонд злегка опускали донизу в нижній носовий хід під нижню носову раковину, проводили обертальний рух і видаляли уздовж зовнішньої стінки носа. Після забору матеріалу тампон (робочу частину зонда) поміщали в стерильну одноразову пробірку з 500 мкл транспортного середовища для зберігання і транспортування мазків. Харкотиння було зібране вранці натще, після попередньої гігієни порожнини ротоглотки теплою кип'яченою водою. Зберігалось в одноразових стерильних герметично закупорених контейнерах при температурі мінус 16–20 °С і мінус 68 °С з додаванням 1 частини транспортного середовища для респіраторних збудників і 5 частин муколізину («АмпліСенс®», РФ).

Верифікацію діагнозу проводили за допомогою мелекулярно-генетичних досліджень (мультиплексна полімеразно-ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією в реальному часі – ЗТ-ПЛР Real-time) з біологічного матеріалу – мазки з носа та харкотиння.

В роботі використовували набори реагентів «АмпліСенс® ГРВІ-скрін-FL» (варіант FRT) для виявлення РНК РС-вірусу (human Respiratory Syncytial virus – hRSv), метапневмовірусу (human Metapneumovirus – hMpv), вірусів парагрипу 1, 2, 3, та 4 (human Parainfluenza virus 1–4 – hPiv), коронавірусів (human Coronavirus – hCov), риновірусів (human Rhinovirus – hRv), ДНК аденовірусів груп В, С, Е (human Adenovirus D, C, E – hAdv) і бокавіруса (human Bocavirus – hBov). Ампліфікацію здійснювали за допомогою набору реагентів «ГРВІ-Скрін-FL-варіант-FRT» «AmpliSens», (Росія). Валідацію результатів проводили на приладі Rotor Gene 6000 «Corbett Research» (Австралія). Детекцію РНК вірусів грипу А (influenza virus A) та грипу В (influenza virus B) в клінічному матеріалі здійснювали методом ПЛР з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією. Використовували набір реагентів «АмпліСенс® Influenza virus A / B – FL». Екстракцію РНК з подальшою реакцією зворотної транскрипції проводили з використанням наборів «Реверта-L», «АмпліСенс», Росія. За допомогою комерційного набору Seeplex®FluA ACE Subtyping (Seegen, Корея) виявляли віруси грипу А: пандемічеській – influenza A(H1N1), сезонний – influenza A (H1N1), сезонний – influenza A (H3N2) і пташиний – influenza A (H5N1). Детекцію результатів проводили методом горизонтального електрофорезу в 3 % агарозному гелі на тріацетатному буфері з наступним документуванням на обладнанні GeiDoc (BioRad), США. Усі реагенти містяться у наборі. Вказані дослідження виконувалися на кафедрі вірусології НМАПО імені П.Л. Шупика (під керівництвом зав. кафедри – д.мед.н., професор Дзюблик І.В.).

Забір венозної крові проводили з ліктьової вени зранку натще. Венозну кров 3–5 мл змішували у пробірці з гепарином, розведеним фізіологічним розчином до 20–25 Од/мл, у співвідношенні 1:1.

Комплекс імунологічних досліджень периферійної крові включав визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з

еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD-3 (Т-лімфоцити), CD-4 (Т-хелпери), CD-8 (Т-супресори та цитотоксичні лімфоцити), CD-16 (НК-натуральні кілери), CD-22 (В-лімфоцити) за методикою М. Jondal і співав. у модифікації Е. Ф. Чернушенко і співав. Облік результатів дослідження проводили у світловому мікроскопі з імерсійною системою.

Оцінку фагоцитарної активності та фагоцитарного числа нейтрофільних лейкоцитів за Е.Ф. Чернушенко; визначення киснезалежного метаболізму еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові – за даними спонтанного та стимульованого НСТ-тесту в модифікації В.В. Климова і співав. НСТ-тест (спонтанний та індукований) – тест з нітросинім тетразолієм, який в нормі перетворюється ферментними системами лейкоцитів в диформазін. Підрахунок нейтрофілів з темно-синіми гранулами діфармазину під мікроскопом (об'єктив 90) з імерсією (окуляр 7). Показники НСТ-тесту (спонтанний, індукований, резервний) відмічаються у %.

Ефективність противірусної терапії вивчали у 36 хворих на КВІ: основна група – 22 особи (61,1 %), які приймали стандартне лікування і препарат з РНК дріжджів; контрольна група – 14 (38,9 %) хворих, отримували лише стандартну терапію: реосорбілакт, диклофенак, амброксол.

Вивчали динаміку показників субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів у хворих на КВІ до лікування та в період ранньої реконвалесценції (7 доба хвороби). Вказані дослідження були проведені у лабораторії відділення клінічної імунології Київської міської клінічної лікарні № 1 (зав. відділом – Машенська Т.В.).

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли тестом Колмогорова-Смірнова. Для опису даних використовували медіану та міжквартильний інтервал – Me, IQR (Q^1 - Q^3). Оскільки отримані в результаті клінічного дослідження дані, мали відхилення від нормального розподілу варіаційного ряду, для порівняння груп ми використовували непараметричні методи статистики: U – критерій Манна-Уїтні (для незалежних груп), парний критерій Вілкоксона (для залежних груп). Для дослідження взаємозв'язку кількісних показників використовували кореляційний аналіз, ранговий критерій Спірмена (r), для якісних – аналіз таблиць спряженості, знаходили критерій χ^2 , силу взаємозв'язку ϕ . Для визначення факторів ризику (RR) та прогнозування ефективної терапії розраховували ВШ (відношення шансів) і його 95 % довірчий інтервал (CI). Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2007» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та обробки даних «STATISTICA® 6.0» (Statsoft Inc. США), «SPSS Statistica 20» (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного комплексного вірусологічного дослідження в клітинах епітелію зібраних із носових ходів нуклеїнові кислоти НСoV виявлено – не було.

При проведенні досліджень клінічного матеріалу від 150 хворих (мазки з носа) позитивні результати на РНК риновірусів отримали у 55 зразках (36,7 %), ДНК аденовірусів 36 (24 %), РНК РС – вірусів 10 (6,7 %) та РНК метапневмовірусів

3 (2 %). У 12 (13,0 %) пацієнтів виявлено по 2 – 3 віруси одночасно. Вірус грипу А («сезонного») – у 12 (8,0 %) осіб. У 34 (22,6 %) хворих етіологія ГРВІ залишилася не розшифрованою (рис. 1).

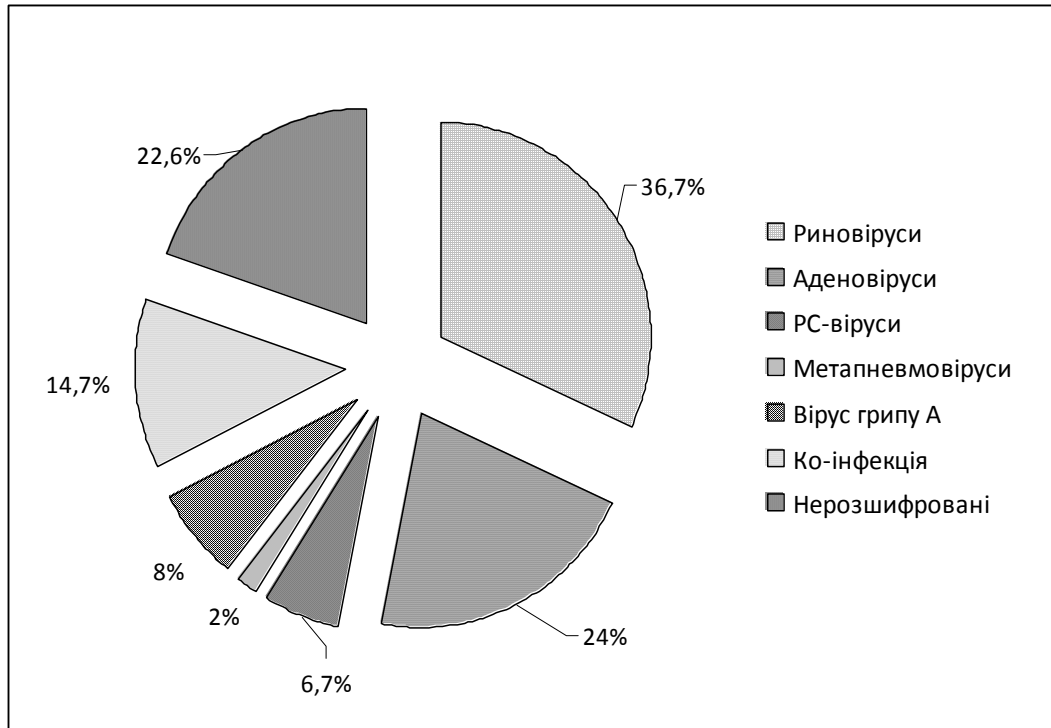


Рис. 1. Частота виявлення збудників ГРВІ у дорослих методом ПЛР (мазки з носа), %

При дослідженні харкотиння методом мультиплексної ПЛР у дорослих в 36 зразках виявлені РНК НСoV I-шої та II-ої антигенних груп, що склало 24 % випадків. РНК РС-вірусів – 13 (8,7 %), метапневмовірусів – 3 (2,0 %) та ДНК аденовірусів – 16 (10,7 %). Ко-інфекція – у 7 зразках (4,7 %) (рис. 2).

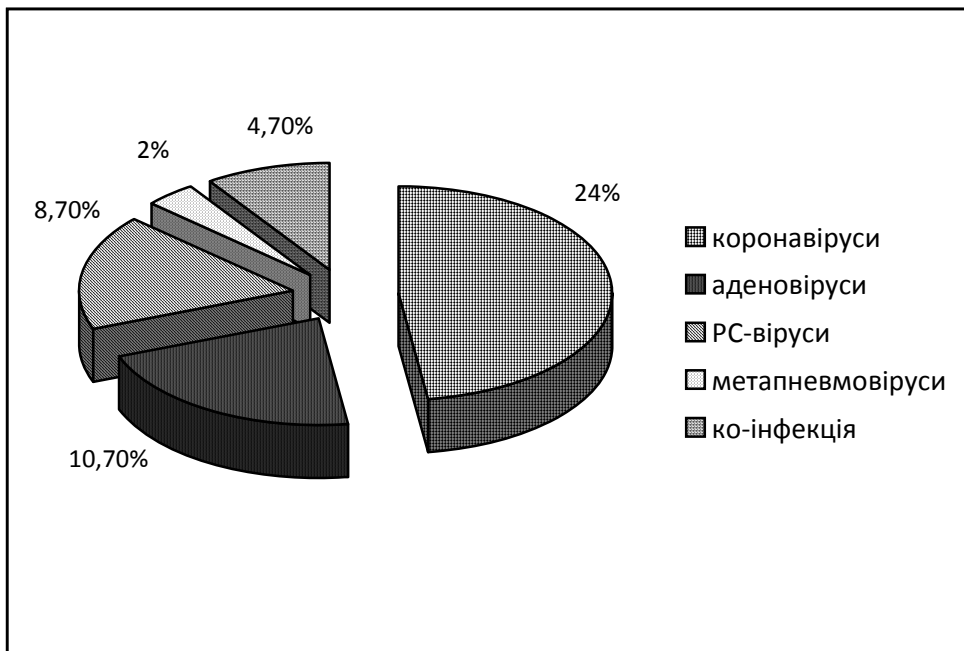


Рис. 2. Частота виявлення збудників ГРВІ у дорослих хворих, методом ПЛР (харкотиння), %

Риновіруси в харкотинні не виявлялися.

Результати дослідження дають підставу стверджувати, що ПЛР є високоспецифічним дослідженням щодо виявлення збудників КВІ у дорослих. Відмічається цінність харкотиння, як біологічного матеріалу для виявлення КВ.

Наведені дані підтверджують роль різних антигенних груп КВ у розвитку уражень НДШ хворих на КВІ. Приналежність виявлених КВ у хворих на ГРВІ до антигенної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Антигенна принадлежність респіраторних КВ у хворих на ГРВІ

Антигенна група КВ	Хворі		
	на ГРВІ (мазки з носа)		на ГРВІ (харкотиння)
	Виявлені КВ (абс./%),	N	Виявлені КВ (абс./%)
КВ I-шої групи (229E, NL63)	0	150	15/10
КВ II-гої групи (OC43, HKU1)	0	150	21/14

Примітка. n – кількість обстежених.

З наведених даних чітко помітно, що частіше у дорослих хворих на КВІ причиною недуги є КВ II-гої антигенної групи.

Досліджували частоту отримання позитивних результатів та кількість ідентифікованих штамів вірусів, залежно від терміну забору матеріалу від хворих на ГРВІ (табл. 2).

Таблиця 2

Залежність виявлення збудників ГРВІ методом ПЛР у біологічному матеріалі пацієнтів, забраному у різні терміни хвороби

Доба хвороби	N	n ¹	%
1–2-а	85	104	122,3*
3–4-а	56	62	110,7*
5-а та пізніше	9	7	77,7
Разом	150	173	-

Примітки: 1) n – кількість обстежених;

2) n¹ – кількість виявлених штамів вірусів;

3) * – різниця достовірна (p<0,05) між термінами забору матеріалу.

Встановлено, що частота отримання та кількість позитивних результатів залежала від доби хвороби на момент госпіталізації. При проведенні дослідження методом ПЛР впродовж 1–2-ої доби хвороби від 85 пацієнтів, виділено 104 штами респіраторних вірусів (122,3 %). Від 56 хворих госпіталізованих впродовж 3–4-ої доби хвороби ідентифіковано 62 штами респіраторних вірусів (110,7 %). А від 9 пацієнтів госпіталізованих на 5-ту добу хвороби і пізніше – відповідно лише 7 (77,7 %) (p<0,05).

Отже, від 150 хворих у зразках біологічного матеріалу (мазки з носа та харкотиння) всього виділено 173 штами респіраторних вірусів, що підтверджує мікс-інфекцію серед досліджуваних. Ймовірність виявлення збудника була статистично значимою при заборі біологічного матеріалу для дослідження в перші 4 доби хвороби. Таким чином, для найбільш ефективною верифікації діагнозу ГРВІ необхідно проводити забір матеріалу в перші 2 доби хвороби.

Разом з тим, КВ моно-інфекція виявлялася лише в 3,0 % випадків, середнє співвідношення моно- і мікст-інфекції склало 1:3,3 (табл. 3).

Наявність КВ у харкотинні хворих на ГРВІ з ознаками трахеїту – 9 осіб, з них КВ наявні у 3 (33,3 %), бронхіту – 31 особа, з них у 7 виявлені КВ (22,7 %), з пневмоніями – 65 осіб, з них виявлені КВ у 26 хворих (40 %).

Отже, при дослідженні харкотиння відібраного від хворих на ГРВІ з проявами ураження НДШ відмічається найчастіша присутність КВ у пацієнтів з негоспітальними пневмоніями (частота виявлення становить 40 % випадків).

Частота виявлення КВ в різних вікових групах варіювала від 15,5 % (25–45 років) до 69,2 % (серед пацієнтів старше 45 років) випадків ($p < 0,01$). Разом з тим, моно-інфекція зареєстрована у 9 осіб (25,0 %), у пацієнтів віком від 25 до 45 років – 7 хворих (46,6 %).

На першу добу захворювання в стаціонар було госпіталізовано 26 хворих (17,3 %), з них 14 (53,8 %) – середньотяжкого ступеня, а 12 (46,2 %) – з тяжким ступенем. Гострий початок хвороби відмічено у 23 (88,5 %) випадках, а поступовий лише у 3 (11,5 %) хворих. У 8 (30,8 %) випадків інтоксикаційний синдром був першим проявом недуги. 15 (57,7 %) пацієнтів відмічали різке підвищення температури тіла $>39^{\circ}\text{C}$. Кашель, як перший симптом хвороби відмічався у 7 (26,9 %) пацієнтів. Впродовж хвороби – у 17 (65 %) хворих був наявний сухий кашель, вологий – у 8 (30,8 %) та надсадний – у 1 (3,8 %) випадків. Початок недуги з дертя в горлі та нежитю – зафіксовано у 6 (23,0 %) хворих.

Таблиця 3

Частота виявлення моно- та мікст-КВІ у хворих на ГРВІ

Вікові групи	N	Доведена роль КВ					
		Всього		в тому числі:			
				Моно		Мікст	
абс.	%	абс.	%	абс.	%		
18–24	40	12	30,0	1	8,3#	11	91,6
25–45	97	15	15,5*	7	46,6	8	53,3
>45	13	9	69,2	1	11,1	8	88,8
Всього	150	36	24,0	9	25	27	75

Примітки: * – статистично значима різниця в порівнянні з віком старше 45 р. ($p < 0,01$);

– різниця достовірна в порівнянні з групою 25–45 р.

Найчастішим поєднанням симптомів на початку хвороби були виражений інтоксикаційний синдром з різким підвищенням температури тіла та кашель. На виражений дифузний головний біль скаржилися 25 (96,2 %) пацієнтів. Серед хворих

даної групи ГІС відмічався – у 10 (38,5 %) випадках з проявами помірної нудоти та одно- чи дворазового послаблення стільця. Ознаки БОС відмічено – у 1 хворого (3,8 %). У 11 (42,3 %) хворих даної групи захворювання перебігало з клінічними проявами пневмонії, а рентгенологічно підтверджено лише у 6 (23,1 %) випадках. У 8 (30,8 %) пацієнтів при первинному огляді було виявлено симптом менінгізму, після проведеної люмбальної пункції та мікроскопічного дослідження ліквору менінгіт не було підтверджено в жодному випадку. З харкотиння хворих, що госпіталізовані на першу добу хвороби – у 21 (80,8 %) випадку виділено респіраторні КВ. При дослідженні мазків з ротоглотки на мікрофлору – у 12 (46,1 %) хворих виділено бактерії, що в нормі не заселяють слизові оболонки. Серед цієї групи хворих зустрічалися ускладнення: у 1 (3,8 %) – середній отит, у 2 (7,7 %) – синусит, у 1 (3,8 %) – пієлонефрит.

На другу добу хвороби госпіталізовано 59 (39,3 %) хворих, з гострим початком недуги – 32 (54,2 %), а 27 (45,8 %) з поступовим. Лише у 7 (11,7 %) хворих перші ознаки захворювання починалися з одного симптому (кашель, головний біль, дертя в горлі), а у 52 (88,1 %) пацієнтів були наявні 2–4 клінічні ознаки хвороби. Впродовж перебування цих хворих в стаціонарі відмічалось значне розмаїття клінічних симптомів: у 38 (64,4 %) чотири симптоми (підвищення температури тіла, кашель, дертя в горлі, головний біль); а у 21 (35,6 %) – поєднання 5–6 симптомів. ГІС відмічався у 8 (13,5 %) хворих. Перебіг середнього ступеня тяжкості діагностовано у 42 (71,2 %), а у 17 (28,8 %) – тяжкий ступінь. У 30 (50,8 %) хворих були виділені патогенні бактерії зі слизової ротоглотки. Серед хворих даної групи перебіг хвороби з ускладненнями відмічався у 15 (25,4 %) випадках: з них синусит – у 8 (13,6 %), ангіна – у 4 (6,8 %), БОС – у 3 (5,1 %) пацієнтів. Симптом менінгізму відмічався у 12 (20,3 %), з них у 1 (8,3 %) підтверджено діагноз серозного менінгіту.

Таким чином, госпіталізація пацієнтів на 2 – 4 добу хвороби знижує можливість клінічної верифікації ГРВІ.

Проаналізовані клінічні прояви на момент госпіталізації пацієнтів у стаціонар з діагнозом ГРВІ, показує що гарячку мали усі хворі, дещо рідше виявляли інші ознаки інтоксикації. Підвищення температури тіла до субфебрильних цифр було однаково часто: у 20,4 % хворих на КВІ, у 15,1 % – на грип, 14,8 % – на РС-інфекцію, при аденовірусній інфекції – лише у 4,3 % пацієнтів ($p < 0,05$). Гіперпірексію відмічали частіше – у 29,5 % хворих на КВІ та 23,5 % на грип, при аденовірусній інфекції – у 13,0 % осіб ($p < 0,05$). Головний біль розлитого характеру при КВІ відмічався 83,4 % проти 12,3 % при аденовірусній інфекції ($p < 0,05$). Міалгії, ломота в тілі і суглобах турбували у 6 разів рідше пацієнтів з аденовірусною інфекцією ($p < 0,05$). Кашель, гіперемія слизової оболонки ротоглотки, зернистість задньої стінки зустрічалися практично однаково часто ($p > 0,05$), як при КВІ так і інших ГРВІ.

Залучення в інфекційний процес легень було максимальним при ГРВІ, що обумовлені поєднанням КВ з респіраторно-синцитіальним та аденовірусами ($p < 0,05$).

ГІС відмічався у перші 3 доби хвороби, прояви якого могли зберігатися протягом 1–3 днів, а в більш старшому віці – біль в животі, нудота, блювота і одно- чи дворазове послаблення стільця. При цьому спроби виявити у хворих на КВІ з

проявами ГС іншу патогенну кишкову флору бактеріологічними методами виявилися невдалими. Нудота (8,1 %) і блювання (6,9 %) у хворих розцінювали в перші дні хвороби, як прояв інтоксикаційного синдрому. У хворих на КВІ з ідентифікованими КВ II-ої групи на 1 – 3 добу хвороби відмічалися прояви ГС, чим підтверджується тропність КВ до клітин ентероцитів та їх роль у розвитку вірусних діарей.

Достовірно частіше в порівнянні з іншими інфекціями (18,3 % випадків проти 6,7 % при грипі, 4,9 % – при РС-інфекції і 8,7 % випадків – при аденовірусної інфекції, ($p < 0,05$) мало місце ураження середнього вуха. При КВІ рідше відмічали нежить – у 9,4 % проти 44,4 % при грипі та 25,8 % при РС-інфекції ($p < 0,05$). У хворих на аденовірусну інфекцію були кон'юнктивіт 2 (8,7 %), збільшення підщелепних лімфатичних вузлів (53,4 %) та печінки (21,7 %) при КВІ дані ознаки були відсутні.

Рентгенологічна картина при бронхіті у хворих на КВІ, також мала подібні ознаки, які характерні для РС-інфекції ($p < 0,05$). Визначалося двостороннє посилення легеневого малюнка, який набував тяжистої фрагментарності, а іноді коміркової структури з нечіткими контурами і порушенням структурності коренів.

Особливої уваги потребує симптом менінгізму, який виявлено у 20 (13,3 %) хворих від загальної кількості обстежених. При верифікації збудника ГРВІ встановлено, що у 19 (95 %) було підтверджено вірусну етіологію. З них найчастіше у хворих з менінгізмом виділялися КВ I-ої та II-ої антигенних груп – у 10 (52,6 %) пацієнтів, риновіруси – у 8 (42,1 %), відповідно РС-вірус – у 1 (5,3 %).

Пневмонію підтверджено рентгенологічно у 65 хворих (43,4 %). У 17 (25,7 %) хворих рентгенологічне обстеження органів грудної клітки проведено ще на догоспітальному етапі, у 48 (63,7 %) – у день госпіталізації. Пацієнти у яких змінювалася клінічна картина перебігу хвороби і були відмічені ознаки розвитку ускладнень зі сторони дихальної системи – рентгенологічне обстеження проводили на 3–5 добу госпіталізації.

Зміни у легенях при рентгенологічному обстеженні визначались у вигляді інфільтрації (44 хворих, 67,7 %) або посилення легеневого малюнка (відповідно 21; 32,3 %), тотальною – у 1 (1,5 %) з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому. Відзначалося переважне ураження сегментів нижньої долі правої легені. Достовірно частіше, ніж при грипі (в 36,3 %), ($p < 0,05$) в процес залучалося 3 і більше легневих сегменти. Інфільтрація мала, переважно, неповний сегментарний характер, з перших днів захворювання визначалися негомогенність затемнення.

Відмінною рентгенологічною особливістю пневмоній у хворих на КВІ було посилення легеневого малюнка, як в зоні пневмонічного ураження (приблизно у 2/3 хворих), так і поза її межами (в 52,6 %, $p < 0,05$), що свідчило про перибронхіальні або периваскулярні реакції, які іноді розцінювалися як інтерстиціальна пневмонія.

В наших спостереженнях в одному випадку було відмічено прояви гострого респіраторного дистрес-синдрому. Незважаючи на інтенсивне лікування хвора померла у віці 33 років. Летальність серед групи дослідження склала 0,7 %. Тяжкість її стану була обумовлена прогресуючим ураженням легень з розвитком респіраторного дистрес-синдрому. При патологоанатомічному дослідженні виявили ознаки ГРДС, вірусної пневмонії з геморагічним компонентом.

Вивчали ефективність препарату з РНК дріжджів у комплексному лікуванні хворих на КВІ. Як показали клінічні спостереження, під впливом РНК дріжджів відбулося вкорочення тривалості інтоксикаційного синдрому: U-критерій Манна-Уїтні = 29,00; $p < 0,0001$) та хрипів: U-критерій Манна-Уїтні = 5,00; $p < 0,0001$).

Відзначено вплив лікування досліджуванним препаратом на тривалість кашлю: 2–6 діб, (IQR: 3,75 – 5,00), в порівнянні з контрольною групою від 3 до 8 діб (IQR: 4,00–7,00). Статистично значимої різниці у тривалості хвороби в днях у пацієнтів обох груп не відмічалось ($p > 0,05$)

Характерна для КВІ лейкопенія та лімфопенія виявлялися однаково часто в обох групах хворих, що свідчить про співставність груп до лікування (U-критерій Манна-Уїтні=124; $p < 0,001$), а після лікування групи статистично значуще відрізнялися за даними показниками (U-критерій Манна-Уїтні=24; $p < 0,001$). Однак, у хворих основної групи відмічено чітку тенденцію до нормалізації показників крові та імунітету статистична значущість, по відношенню контрольної групи обчислена за допомогою Z-критерія Вілкоксона: нормалізація лейкоцитів ($Z=4,11$; $p=0,0001$), лімфоцитів ($Z=4,07$; $p=0,0001$), CD-3 – лімфоцитів ($Z=2,92$; $p=0,003$), CD-4 ($Z=3,51$; $p=0,0001$), CD-16 ($Z=4,04$; $p=0,0001$), ІРІ ($Z=3,62$; $p=0,0001$), НСТ рез ($Z=4,02$; $p=0,0001$). Отримані показники статистично значимо підкреслюють ефективність комплексного лікування зі швидкою ліквідацією вторинного імунодефіциту.

Виявлено сильний взаємозв'язок між комплексною терапією (призначенням РНК дріжджів) та тяжкістю перебігу хвороби, розвитком ускладнень, нормалізацією імунологічних показників ($\chi^2=31,97$, $\phi=,942$, $p=0,0001$). Ризик розвитку ускладнень, клінічного розмаїття симптомів та не нормалізації імунологічних показників у 14 разів вищий серед пацієнтів хворих на КВІ без призначення РНК дріжджів ($RR=14,00$; 95 % CI: 2,11 – 92,54).

Також, серед хворих контрольної групи ризик розвитку клітинного дисбалансу у 11,2 разів вищий ($RR=11,25$; 95 % CI: 2,30 – 54,99) ніж серед пацієнтів основної групи ($\chi^2=10,20$, $\phi=,532$, $p=0,001$).

Відносний ризик зниження показників неспецифічної резистентності організму у хворих зі стандартним лікуванням – у 17,1 разів вищий ($RR=17,10$; 95 % CI: 2,76 – 105,70) в порівнянні з пацієнтами, що приймали комплексне лікування ($\chi^2=11,68$, $\phi=,578$, $p=0,001$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання щодо особливостей гострих респіраторних вірусних інфекцій коронавірусної етіології у дорослих з оптимізацією лікування на основі вивчення комплексу клінічних та імунологічних показників з застосуванням у комплексній терапії препарату з рибонуклеїнової кислоти дріжджів, підвищення ефективності діагностики.

1. Встановлена етіологічна роль респіраторних коронавірусів людини у виникненні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дорослих. Серед групи дослідження за період з 2012 по 2015 роки етіологічно підтверджена коронавірусна інфекція у 36 хворих, що становить 24 % випадків. Частота виявлення КВ в різних вікових групах варіювала від 15,5 % (25–45 років) до 69,2 % (серед пацієнтів старше

45 років) випадків ($p < 0,01$). Разом з тим, моно-інфекція зареєстрована у 9 осіб (25,0 %), у пацієнтів віком від 25 до 45 років – 7 хворих (46,6 %).

2. Застосування полімеразної ланцюгової реакції дозволило суттєво підвищити відсоток етіологічно розшифрованих випадків коронавірусної інфекції у дорослих. Біологічну цінність для ідентифікації респіраторних КВ людини становить – харкотиння, у мазках із носа не виділено в жодному випадку. Частота отримання та кількість позитивних результатів залежить від доби хвороби на момент госпіталізації: 3 харкотиння хворих, що госпіталізовані на першу добу хвороби – у 21 (80,8 %) випадку виділено респіраторні КВ.

3. Виявлено клініко-патогенетичні особливості КВІ у дорослих в сучасних умовах: гострий початок з вираженого інтоксикаційного синдрому, кашель на першу добу хвороби, ранні прояви ураження нижніх відділів дихальної системи з ознаками пневмонії, бронхітів, гострого респіраторного дистрес-синдрому, відсутні ознаки запалення верхніх дихальних шляхів, симптом менінгізму у 52,6 % випадків ($p < 0,05$). Зниження лейкоцитів від $2,9$ до $3,8 \times 10^9/\text{л}$, середнє значення $3,29 \pm 0,28$ ($Me = 3,20$; IQR: 3,08–3,50). Характерна для КВІ лімфопенія виявлялися однаково часто в обох групах хворих, що свідчить про співставність груп до лікування (U-критерій Манна-Уїтні=124; $p < 0,001$), а після лікування групи статистично значуще відрізнялися за даними показниками (U-критерій Манна-Уїтні=24; $p < 0,001$).

4. Коронавірусна інфекція у дорослих перебігає з вираженим дисбалансом у клітинній та вродженій ланках. Відмічено, що знижена концентрація Т-лімфоцитів, зокрема Т-хелперної субпопуляції, а також ознаки виснаження здатності нейтрофілів периферійної крові до респіраторного вибуху – це імунологічні ознаки, що характеризують особливість КВІ з ураженням нижніх дихальних шляхів. Нормалізація показників: лімфоцитів ($Z = 4,07$; $p = 0,0001$), CD-3 – лімфоцитів ($Z = 2,92$; $p = 0,003$), CD-4 ($Z = 3,51$; $p = 0,0001$), CD-16 ($Z = 4,04$; $p = 0,0001$), IPI ($Z = 3,62$; $p = 0,0001$), НСТ рез ($Z = 4,02$; $p = 0,0001$). Отримані показники статистично значимі щодо ефективності комплексного лікування зі швидкою ліквідацією вторинного імунодефіциту.

5. Вираженість інтоксикаційного, катарального синдромів, ознаки менінгізму, дихальної недостатності з розвитком ГРДС, ознаки бронхобструкції, гастроінтестинальний синдром, рентгенологічні зміни – об'єктивні критерії тяжкості недуги. Виявлений сильний статистично значимий зв'язок поліморфізму клінічних проявів з коронавірусом ($\chi^2 = 31,97$, $\phi = 0,942$, $p = 0,0001$). Ризик тяжкого перебігу недуги у хворих на КВІ збільшується у 14 разів (RR=14,00; 95 % CI: 2,11–92,54).

6. Як показали клінічні спостереження, що під впливом РНК дріжджів відбулося вкорочення тривалості інтоксикаційного синдрому: U-критерій Манна-Уїтні=29,00; $p < 0,0001$) та хрипів: U-критерій Манна-Уїтні=5,00; $p < 0,0001$). Відзначено вплив лікування досліджуваним препаратом на тривалість кашлю: 2–6 діб, (IQR: 3,75 – 5,00), в порівнянні з контрольною групою від 3 до 8 діб (IQR: 4,00–7,00). Статистично значимої різниці у тривалості хвороби в днях у пацієнтів обох груп не відмічалось ($p > 0,05$) Також, серед хворих контрольної групи ризик розвитку клітинного дисбалансу у 11,2 разів вищий (RR=11,25; 95 % CI: 2,30–54,99) ніж серед пацієнтів основної групи ($\chi^2 = 10,20$, $\phi = 0,532$, $p = 0,001$). Відносний ризик

зниження показників неспецифічної резистентності організму у хворих зі стандартним лікуванням – у 17,1 разів вищий (RR=17,10; 95 % CI: 2,76–105,70) в порівнянні з пацієнтами, що приймали комплексне лікування ($\chi^2=11,68$, $\phi=,578$, $p=0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення частоти етіологічного розшифрування коронавірусної інфекції у дорослих та інших гострих респіраторних інфекцій доцільно використовувати полімеразну ланцюгову реакцію з розширеним спектром збудників. Матеріалом для дослідження коронавірусів повинно бути харкотиння. Забір матеріалу (мазки з носа, ротоглотки та харкотиння) для найбільш ефективної верифікації діагнозу ГРВІ необхідно проводити в перші 2 доби хвороби.

2. Для об'єктивної оцінки ступеня тяжкості перебігу коронавірусної інфекції слід визначати вміст лейкоцитів та лімфоцитів з повною інтерпретацією показників.

3. Хворим на коронавірусні інфекції та інші гострі респіраторні інфекції рекомендується призначати препарат з рибонуклеїнової кислоти дріжджів усередину по 500 мг 3 рази на добу, після їжі, протягом 7 днів, що сприяє зниженню ризиків тяжкості та тривалості клінічних проявів недуги, розвитку ускладнень та нормалізації імунологічних показників.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Коцюбайло Л. П. Клініко-лабораторна характеристика коронавірусної інфекції у дорослих / Коцюбайло Л. П. // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. пр. Української військово-медичної академії. – К., 2014. – Вип. 42, т. 2 – С. 174–180.

2. Дуда О. К. Сучасна імунотропна терапія хворих на коронавірусні інфекції / О. К. Дуда, Л. П. Коцюбайло // Актуальна інфектологія. – 2016. – № 3 (12). – С. 33–37. *(Дисертантом проведено аналіз клінічного перебігу та наслідків хвороби, узагальнення літературних даних, отриманих результатів, написання та підготовка статті до друку).*

3. Современные возможности применения тилорона в клинической практике / А. К. Дуда, Н. В. Окружнов, В. А. Бойко, Л. П. Коцюбайло, Н. В. Ралець // Семейна медицина. – 2013. – № 4 (48). – С. 42–45. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літературних даних, результатів дослідження, статистичну обробку даних та підготувала статтю до друку).*

4. Дуда А. К. Применение противовирусного препарата нового поколения Аллокин-альфа в терапии социально значимых вирусных инфекций / А. К. Дуда, Л. П. Коцюбайло, Н. В. Окружнов // Актуальна інфектологія. – 2014. – № 4 (5). – С. 32–41. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки та підготовлена стаття до друку).*

5. Негоспітальні пневмонії асоційовані з коронавірусами у дорослих з гострими респіраторними вірусними інфекціями / О. В. Кукало, Л. П. Коцюбайло, О. К. Дуда, М. В. Окружнов, Н. В. Ралець // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. пр. Української військово-медичної академії. – К., 2015. – Вип. 44, т. 2. –

С. 208–215. *(Участь автора в аналізі та узагальненні результатів, обробка статистичних даних, опис клінічної картини, формулювання висновків, написання статті).*

6. Дуда О. К. Особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій, спричинених коронавірусами І антигенної групи у дорослих та їх корекція / О. К. Дуда, Л. П. Коцюбайло // Ліки України плюс. – 2016. – № 3 (28). – С. 60–62. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літературних даних, отриманих результатів, статистичну обробку даних, формулювання висновків, написання та підготовку до друку).*

7. Дуда О. К. Коронавірусні інфекції: загроза людству з Близького Сходу спричинена MERS-Cov? / О. К. Дуда, Л. П. Коцюбайло // Новости медицины и фармации в Украине. – 2015. – № 9 (542). – С. 18–21 *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літературних даних, отриманих результатів, статистичну обробку, написання та підготовку статті до друку).*

8. Дуда О. К. Коронавірусні інфекції: близькосхідний респіраторний синдром, спричинений MERS-COV / О. К. Дуда, Л. П. Коцюбайло // Мистецтво лікування. – 2015. – № 7–8 (123–124). – С. 4–11. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літературних даних, написання статі та підготувала до друку).*

9. Дуда О. К. Клініко-лабораторні особливості грипу у дорослих в епідсезон 2015–2016 рр. / О. К. Дуда, В. О. Бойко, Л. П. Коцюбайло // Здоров'я суспільства – 2016. – Т. 5, № 3–4. – С. 20–24. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літературних даних, отриманих результатів, написання та підготовку статті до друку).*

10. Дуда О. К. Амброксол у комплексному лікуванні хворих на гострі респіраторні захворювання / О. К. Дуда, В. О. Бойко, Л. П. Коцюбайло // Новости медицины и фармации. – 2016. – № 13 (589). – С. 8. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літературних даних, отриманих результатів, написання та підготовку статті до друку).*

11. Коронавірусна інфекція: поліморфізм клінічних симптомів / О. К. Дуда, Л. П. Коцюбайло, О. В. Обертинська, І. В. Дзюблик // Профілактична медицина. – 2014. – № 3–4 (23). – С. 50–51. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання та підготовку тез до друку).*

12. Дуда О. К. Можливі шляхи корекції терапії коронавірусної інфекції у дорослих / О. К. Дуда, Л. П. Коцюбайло, О. В. Обертинська // Матеріали наук.-практ. конф. «Фармакотерапія інфекційних захворювань», (Київ, 9–10 квіт. 2015 р.). – Київ. – 2015. – С. 39–40 *(Здобувач провела аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання та підготовку тез до друку).*

13. Дуда О. К. Антигенна різноманітність корона вірусів при ГРВІ у дорослих / О. К. Дуда, Л. П. Коцюбайло, О. В. Кукало // Матеріали наук.-практ. конф. «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського, (Київ, 15–16 жовт. 2015 р.). – Київ. – 2015. – С. 23. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання та підготовку тез до друку).*

14. Особливості імунологічних показників у хворих на корона вірусні інфекції та їх корекція / О. К. Дуда, Л. П. Коцюбайло, М. В. Окружнов, Ю. О. Сухов,

В. О. Бойко, А. П. Голуб // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», (Київ, 24–25 листоп. 2016 р.). – Київ. – 2016. – С. 53–54. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання та підготовку тез до друку).*

15. Дуда О. К. Інновації в лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій коронавірусної етіології у дорослих / О. К. Дуда, Л. П. Коцюбайло // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – 2016. – № 192. *(Здобувач підготувала інформаційний лист згідно вимог Укрпатентінформ, провела узагальнення результатів, написала та подала до друку).*

АНОТАЦІЯ

Коцюбайло Л. П. Особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій коронавірусної етіології у дорослих: клініка, діагностика та лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

У дисертаційній роботі висвітлені результати клініко-лабораторного обстеження 150 хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції, у тому числі 65 – з ускладненням пневмонією. У 36 (24,0%) пацієнтів підтверджено коронавірусну етіологію. Симптоматика і перебіг хвороби залежали від виду збудника, дня госпіталізації, поєднання збудників. В етіологічному розшифруванні діагнозу доведено найбільшу інформативність мультиплексної ПЛР в реальному часі. Для підтвердження коронавірусної етіології ГРВІ у дорослих найбільшу діагностичну цінність має – харкотиння. Відмічено, що у хворих КВІ розпочиналася з ознак ураження нижніх дихальних шляхів, а відділи верхніх дихальних шляхів в процес не залучались.

Вивчено роль імунологічних показників клітинного та неспецифічного вродженого імунітету у хворих на ГРВІ коронавірусної етіології. За рівнем показників клітинного імунітету можна прогнозувати ступінь тяжкості перебігу та можливість розвитку ускладнень у хворих на КВІ.

Доведено клінічну та імунологічну ефективність препарату з РНК дріжджів. Комплексне лікування хворих на КВІ з використанням цього засобу дозволило значно покращити клінічні результати та забезпечити ліквідацію імунодефіциту, а також зменшити кількість ускладнень і призначення антибактеріальних засобів. Відзначено суттєвий вплив такої терапії на скорочення тривалості інтоксикаційного та катарального синдромів.

Ключові слова: коронавірусні інфекції, коронавіруси, ГРВІ, клітинний імунодефіцит, дорослі, препарат з рибонуклеїнової кислоти дріжджів.

АННОТАЦИЯ

Коцюбайло Л. П. Особенности острых респираторных вирусных инфекций коронавирусной этиологии у взрослых: клиника, диагностика и лечение. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л. В. Громашевського НАМН Украины», Киев, 2017.

В диссертационной работе представлены результаты клинико-лабораторного исследования 150 больных в возрасте от 18 до 65 лет (Me – 24,5; IQR: 19,00–34,00), которые пребывали на стационарном лечении в клинике инфекционных болезней городской клинической больницы № 4 г. Киева с 2012 по 2015 гг. с диагнозом ОРВИ средней тяжести и тяжелой степени, в том числе – 65 (43,3 %) с осложнением пневмония.

Мужчин было 86 (57,3 %), женщин – 64 (42,7 %). Большую часть больных составили люди молодого возраста – 132 (88 %). В возрасте от 18 до 24 лет было 81 (54 %), от 25 до 44–51 (34 %), от 45 до 65–18 (12 %) больных. Средней степени тяжести – 95 (63,3 %), тяжелая степень – у 55 (36,7 %) пациентов.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биологическом материале (мазки с носа) взятых от 150 больных, положительные результаты на РНК риновирусов были у 55 образцах (36,7 %), ДНК аденовирусов 36 (24 %), РНК РС – вирусов 10 (6,7 %) и РНК метапневмовирусов у 3 (2 %). У 12 (13,0 %) пациентов выделены по 2–3 вируса одновременно. Вирусы гриппа А («сезонного») – у 12 (8,0 %) человек, а в 34 (22,6 %) больных возбудители ОРВИ не идентифицированы.

В мокроте, собранной от больных утром натощак, после тщательного туалета ротовой полости у 36 образцах выделены РНК НСoV, что составило 24 % случаев в группе исследования. РНК РС-вирусов – 13 (8,7 %), метапневмовирусов – 3 (2,0 %) и ДНК аденовирусов – 16 (10,7 %). Ко-инфекция – у 7 образцах (4,7 %).

Результаты проведенного исследования подтверждают, что ПЦР есть высокоспецифическим исследованием в отношении идентификации возбудителей коронавирусных инфекций у взрослых.

Среди больных этой группы ГИС отмечался – у 10 (38,5 %) случаях, проявлялся умеренно выраженной тошнотой и послаблением стула. У 8 (30,8 %) пациентов во время первичного осмотра было выявлено симптом менингизма, после проведенной люмбальной пункции и микроскопического исследования ликвора менингит не был подтвержден. С мокроты больных, которые госпитализированы на первые сутки болезни – у 21 (80,8 %) случае выделены респираторные КВ. У больных этой группы осложнения встречались: у 1 (3,8 %) – средний отит, у 2 (7,7 %) – синусит, у 1 (3,8 %) – пиелонефрит.

Выявлены клинико-патогенетические особенности КВИ у взрослых: острое начало с выраженного интоксикационного синдрома, кашель в первые дни болезни, поражение нижних дыхательных путей с признаками пневмонии, бронхоолита, острого респираторного дистресс-синдрома, отсутствие признаков поражения верхних дыхательных путей, симптом менингизма у 52,6 % случаях ($p < 0,05$). Снижение лейкоцитов от 2,9 до $3,8 \times 10^9/\text{л}$, среднее значение $3,29 \pm 0,28$ (Me=3,20; IQR: 3,08–3,50). Патогномоничная для КВИ лимфопения наблюдалась одинаково

часто у обеих групп больных, что свидетельствует о сопоставимости групп до лечения (U-критерий Манна-Уитни=124; $p<0,001$), а после лечения группы статистически значимо отличались по данным показателям (U-критерий Манна-Уитни=24; $p<0,001$).

Течение коронавирусной инфекции у взрослых происходит с выраженным дисбалансом по клеточному типу. Важно, что сниженная концентрация Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперной субпопуляции, а также признаки истощения свойств нейтрофилов периферической крови к респираторному взрыву – это иммунологические особенности КВИ с поражением нижних дыхательных путей. Нормализация показателей: лимфоцитов ($Z=4,07$; $p=0,0001$), CD-3 – лимфоцитов ($Z=2,92$; $p=0,003$), CD-4 ($Z=3,51$; $p=0,0001$), CD-16 ($Z=4,04$; $p=0,0001$), IPI ($Z=3,62$; $p=0,0001$), НСТ рез ($Z=4,02$; $p=0,0001$). Полученные данные достигли уровня статистической значимости по отношению эффективности комплексного лечения с быстрой ликвидацией вторичного иммунодефицита.

Выявлена сильная статистически значима связь полиморфизма клинических симптомов у больных с КВИ ($\chi^2=31,97$, $\phi=,942$, $p=0,0001$). Риск тяжелого течения болезни у больных на КВИ увеличивается до 14 раз (RR=14,00; 95 % CI: 2,11–92,54).

Показано, что под влиянием РНК дрожжей отмечается укорочение длительности синдрома интоксикации: U-критерий Манна-Уитни=29,00; $p<0,0001$) и хрипов: U-критерий Манна-Уитни=5,00; $p<0,0001$). Отмечено влияние лечения препаратом РНК дрожжей на длительность кашля: 2–6 дней, (IQR: 3,75–5,00), в сравнении с контрольной группой от 3 до 8 дней (IQR: 4,00–7,00). Статистически значимой разницы длительности болезни у пациентов обеих групп не отмечалось ($p>0,05$). Также, среди пациентов контрольной группы риск развития клеточного дисбаланса в 11,2 раз выше (RR=11,25; 95 % CI: 2,30–54,99) чем среди пациентов основной группы ($\chi^2=10,20$, $\phi=,532$, $p=0,001$). Относительный риск показателей неспецифической резистентности организма у больных со стандартным лечением – у 17,1 раз выше (RR=17,10; 95 % CI: 2,76–105,70) чем у пациентов которые принимали комплексное лечение ($\chi^2=11,68$, $\phi=,578$, $p=0,001$).

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, коронавирусы, ОРВИ, клеточный иммунодефицит, взрослые, препарат из рибонуклеиновой кислоты.

ANNOTATION

Kotsiubailo L. Features of acute respiratory viral infections coronavirus etiology in adults: clinical features, diagnosis and treatment. – The manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.13 – infectious diseases. – SI «The L. V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine», Kyiv, 2017.

The results of clinical and laboratory examination of 150 patients with acute respiratory viral infections, including 65 – with the complication of pneumonia were revealed in dissertation. In 36 (24 %) patients coronavirus etiology was confirmed. Symptoms and course of disease depend on the type of pathogen, the day of hospitalization, combination of causative agents. The most informative multiplex real-time PCR has been proven in etiologic decipherment of the diagnosis. To confirmation the coronavirus etiology of ARVI in adults, the most diagnostic value has sputum. It was

noted that in patients with CVI the disease started with signs of lesions of the lower respiratory tract, and parts of the upper respiratory tract are not involved.

The role of immunological parameters of cellular and non-specific congenital immunity in patients with ARVI of coronavirus etiology was studied. The level of cellular immunity indicators, can predict the severity and possibility of development the complications in patients with CVI.

Clinical and immunological efficacy of the drug with the RNA yeast has been proven. Complex treatment of patients in CVI using this medicine has significantly improved clinical results and to ensure the elimination of immunodeficiency, and to reduce the number of complications and the prescription of antibacterial agents. The significant impact of this therapy on reducing the duration of intoxication and catarrhal syndromes was noted.

Keywords: coronaviral infections, coronaviruses, ARVI, cellular immunodeficiency, adults, drug of ribonucleic acid yeast.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВДШ – верхні дихальні шляхи
- ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції
- КВ – коронавіруси
- КВІ – коронавірусна інфекція
- НДШ – нижні дихальні шляхи
- ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром
- РНК – рибонуклеїнова кислота
- ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція
- НCoV – коронавіруси людини
- НCoV-229E – коронавірус людини 229E
- НCoV-OC43 – коронавірус людини OC43
- НCoV-NL63 – коронавірус людини NL63
- НCoV-HKU1 – коронавірус людини HKU1
- MERS-CoV – Близькосхідний респіраторний синдром
- SARS-CoV – тяжкий гострий респіраторний синдром
- RR – ризик розвитку
- CI – довірчий інтервал

Підписано до друку 23.05.2017 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 61.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua