

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ
П.Л. ШУПИКА

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Дуда Олександр Костянтинович
доктор медичних наук,
професор

Київ – 2017

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 4 |
| ВСТУП | 6 |
| РОЗДІЛ 1. КОРОНАВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ: АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 14 |
| 1.1 .Коронавіруси, як збудники інфекційних захворювань | 14 |
| 1.2 .Роль коронавірусів в патології людини | 23 |
| 1.3 .Епідеміологічні особливості коронавірусної інфекції | 29 |
| 1.4 .Особливості клінічного перебігу коронавірусної інфекції у дорослих | 32 |
| 1.5 .Можливості діагностики коронавірусної інфекції | 34 |
| 1.6 .Етіотропна терапія коронавірусної інфекції в умовах сьогодення | 36 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕННЯ | 39 |
| 2.1. Коротка характеристика хворих і об'єм проведених досліджень | 39 |
| 2.2. Молекулярно-генетичні методи дослідження | 43 |
| 2.3. Імунологічні методи дослідження | 46 |
| 2.4. Інструментальні та інші методи дослідження | 47 |
| 2.5. Статистична обробка матеріалу | 47 |
| РОЗДІЛ 3. ПИТОМА ВАГА КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В СТРУКТУРІ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДОРΟΣЛИХ | 50 |
| РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДОРΟΣЛИХ | 60 |
| РОЗДІЛ 5. ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ | 80 |
| РОЗДІЛ 6. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ ДРІЖДЖІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ | 87 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 98 |

| | |
|----------------------------|-----|
| ВИСНОВКИ | 107 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 110 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 111 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|----------|---|
| IQR | - interquartile range (міжквартильний інтервал) |
| HBoV | - Human Bocavirus |
| HCoV | - Human Coronavirus |
| HMPV | - Human Metapneumovirus |
| HRV | - Human Rinovirus |
| HECoV | - Human Enteritidis Coronavirus |
| Me | - median (медіана) |
| MERS-CoV | - Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus |
| SARS | - Severe Acute Respiratory Syndrome |
| RS-вірус | - респіраторно-синцитіальний вірус |
| БА | - бронхіальна астма |
| БОС | - бронхообструктивний синдром |
| ВДШ | - верхні дихальні шляхи |
| ВЛІ | - внутрішньо лікарняна інфекція |
| ВООЗ | - Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ГРВІ | - гостра респіраторна вірусна інфекція |
| ГКІ | - гостра кишкова інфекція |
| ГІС | -гастроінтестинальний синдром |
| ГСЛТ | - гострий стенозуючий ларинготрахеїт |
| ГЛ | - гострий ларингіт |
| ДНК | - дезоксирибонуклеїнова кислота |
| ІРІ | - імунорегуляторний індекс |
| ІФА | - імуноферментний аналіз |
| ІХА | - імунохроматографічний аналіз |
| ЗТ | - зворотна транскрипція |
| КВ | - коронавіруси |
| КВІ | - коронавірусні інфекції |
| МОЗ | - Міністерство охорони здоров'я |
| НДШ | - нижні дихальні шляхи |

| | |
|------|---|
| ПЛР | - полімеразна ланцюгова реакція |
| РГГА | - реакція гальмування гемаглютинації |
| РЗК | - реакція зв'язування комплементу |
| РН | - реакція нейтралізації |
| РНК | - рибонуклеїнова кислота |
| ТЗН | - токсична зернистість нейтрофілів |
| ФІ | - фагоцитарний індекс |
| ФЧ | - фагоцитарне число |
| ХОЗЛ | - хронічне обструктивне захворювання легень |
| ЦК | - циркулюючі імунні комплекси |
| ЧД | - частота дихання |
| ЧСС | - частота серцевих скорочень |

ВСТУП

Актуальність теми. Поява в XXI столітті вірусних інфекцій респіраторного тракту, що мають здатність до емерджентності (SARS-CoV, грип H5N1, грип А (H1N1), MERS-CoV), зумовлюють достатньо високий показник смертності та викликають у спеціалістів занепокоєння щодо не передбачення еволюції вірусів [1-4].

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найбільш масовими захворюваннями, які за даними багатьох фахівців, займають провідне місце в етіологічній структурі інфекційних хвороб і становлять 80-90 % усієї захворюваності [5-6]. В Україні за епідсезон реєструється до 10 – 15 млн хворих на ГРВІ, у тому числі й коронавірусної (КВ) етіології [7-8].

В останні роки почастишали випадки виявлення нових, раніше невідомих збудників. У вересні 2012 року на сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) було опубліковано інформацію про новий штам коронавірусу (HCoV-EMC), який був виділений швейцарськими вченими від хворих на тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС) на Близькому Сході (Саудівська Аравія), як результат нової мутації коронавірусів, що циркулюють між тваринами [9].

Виступаючи на 66-й сесії асамблеї, що проходила в Женеві, глава ВООЗ Маргарет Чен нагадала, що «новий коронавірус MERS-CoV являє собою глобальну загрозу людству. Це тривожний дзвінок, і ми повинні на нього відповісти. Ми знаємо занадто мало про цей вірус. Кожна нова хвороба, що поширюється швидше, ніж наші знання про неї, виходить з під контролю». Так, за даними ВООЗ, станом на червень 2015 року зареєстровано 126 випадків коронавірусної інфекції (КВІ, MERS-CoV) у республіці Південна Корея, 62 лабораторно підтверджених, з них 6 – летальних; 10 випадків (7,9 %) серед медичних працівників [9].

У березні 2003 року ВООЗ було оголошено глобальну епідемію, так званої, «атипової пневмонії» або тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС) [Severe Acute Respiratory Syndrom (SARS)] [10]. Захворювання, вперше зареєстроване в листопаді 2002 року в Південному Китаї, за декілька місяців

поширилося на території 30 держав Азії, Європи, Північної і Південної Америки, Африки та Австралії. Підсумком цієї масштабної епідемії захворіло близько 8,5 тис. і більше 800 померлих. Лише завдяки інтенсивним зусиллям представників медичної спільноти вдалося виявити і охарактеризувати збудника хвороби та встановити контроль над поширенням епідемії ТГРС. Виявилось, що причиною виникнення і розвитку цього важкого захворювання є коронавірус, названий згодом коронавірусом важкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС-КВ) [11-12].

Останім часом, відмічено зростання ролі мікст-інфекцій у розвитку ГРВІ [13-15]. У 23 % пацієнтів виявляється більше ніж два респіраторних віруси [16-17]. Не дивлячись на широкий спектр діагностичних досліджень в теперішньому часі суттєва частина, близько 20-30 % випадків, інфекцій органів дихання залишається не розшифрованою [18].

Високий рівень захворюваності на ГРВІ обумовлений поліетіологічністю, нестійкістю та винятковою типоспецифічністю противірусного імунітету, значна вірулентність низки збудників, виникнення ГРВІ на фоні супутньої хронічної патології, призводять до повторних захворювань, частого розвитку ускладнень, формування інших хронічних захворювань різних органів, здебільшого дихання, навіть до летальних випадків при важкому перебізі [19-21].

Впродовж багатьох років ГРВІ залишаються проблемою охорони здоров'я практично усіх країн, а економічні збитки, які пов'язані з прямими та непрямими наслідками епідемій цих захворювань, становлять сотні мільярдів доларів. В Україні у структурі загальних витрат найбільшу частку мають витрати, пов'язані з лікуванням хворого (від 71,4 до 78,9 %). Це свідчить про необхідність проведення фармакоеконімічних досліджень з метою пошуку нових етіотропних і патогенетичних медикаментів і вибору найоптимальніших схем лікування хворих [22].

Коронавіруси – представники однойменного роду сімейства Coronaviridae – широко поширені серед тварин; у людини вони відомі в основному, як збудники простудних захворювань [23]. Незважаючи на це, до недавнього часу

вивчення клініко-лабораторних особливостей коронавірусної інфекції (КВІ) являло майже виключно науковий інтерес, і її діагностика не входила в спектр рутинних лабораторних досліджень, в широкій клінічній практиці ні в нашій країні, ні за рубежом [24]. Пов'язано це було, в основному, з двома причинами. Перша – думка про те, що КВ викликають переважно ураження верхніх дихальних шляхів, і хвороба перебігає як правило, в легких формах. Друга – надзвичайна примхливість КВ до умов культивування, звідси – недостатня імунологічна і молекулярно-біологічна характеристика даного агента, що утруднює створення діагностичних тест-систем [25-27].

Клінічні особливості респіраторної КВІ вивчені явно недостатньо. Нечисленні дані з цього питання були отримані в експериментах на добровольцях, інфікованих КВ людини [28-33]. Разом з тим, застосування діагностичних методів, наявних в даний час в арсеналі дослідників, дозволяє виявляти РНК КВ не тільки в біологічному матеріалі з ВДШ, але і матеріалі з нижніх відділів респіраторного тракту, в інших органах і тканинах, що свідчить про можливу їхню участь в етіології бронхітів, пневмоній [34-38], в інфекційній патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), в розвитку деяких неврологічних захворювань аутоімунного генезу [39-41], захворювань ЛОР-органів [42]. Більш того, здатність КВ людини викликати поліорганні ураження і їх схильність до персистенції були підтверджені в експериментах на приматах [43]. Епідемія ТГРС послужила доказом можливості розвитку тяжких, часто з летальним результатом, захворювань, обумовлених КВ [4].

Зменшення кількості ускладнень і запобігання виникненню негативних наслідків КВІ та інших ГРВІ знаходяться в прямій залежності від своєчасного призначення відповідного лікування. Застосування етіотропних лікарських засобів забезпечує елімінацію збудника та епідемічну безпеку хворого [44-46]. На сьогодні результати багаторічних пошуків високоефективних і безпечних етіотропних препаратів для лікування хворих на КВІ та інші ГРВІ можна назвати незначними. Маловивченими й актуальними залишаються питання дозування цих препаратів, переваги та недоліки різних шляхів введення їх в організм

людини, оптимальні терміни тривалості лікування, характер та інтенсивність імунної відповіді [43, 47]. Заслуговує на увагу новий вітчизняний препарат з рибонуклеїнової кислоти (РНК) дріжджів – нуклекс, який має пряму противірусну дію та імуномодулюючу. Однак, при респіраторних інфекціях коронавірусної етіології доцільність його потребує додаткових досліджень.

У зв'язку з вище викладеним, надзвичайно актуальним є вивчення особливостей КВІ, як клінічних, так і лабораторних. У світлі недавніх подій не менш важливим є питання терапії КВІ.

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, імуноферментний 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 перебізі 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 КВ 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 дисфункції.

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.

РОЗДІЛ 1

КОРОНАВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ: АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Коронавіруси, як збудники інфекційних захворювань

Коронавіруси відомі з 1937 р, коли при вивченні етіології інфекційного бронхіту курей – висококонтагіозного і нерідко смертельного для курячого молодняка захворювання – вперше в лабораторних умовах шляхом зараження курячих ембріонів вдалося ізолювати штам вірусу [42]. Виділений агент був названий вірусом інфекційного бронхіту птахів.

У період з 1949 по 1951 рр. при вивченні захворювання мишей, клінічними симптомами якого були пасивність тварин, тремор кінцівок, виразне зменшення маси тіла, ураження шкіри, що супроводжувалося вираженими дегенеративними змінами в печінці, був відкритий ще один представник КВ – вірус гепатиту мишей [37].

Як збудники інфекційних захворювань людини КВ були вперше виявлені та описані в 1965 р англійськими дослідниками D. Tyrrell і M. Вупое при вивченні етіології «заразного нежитю» [37, 49-51]. Було встановлено, що ці віруси, на відміну від риновірусів, не розмножуються в одношарових клітинних культурах людини і тварин, але можуть бути передані в пассажах добровольцями [51,52].

У 1968 році було організовано родину Coronaviridae. В 1975 році коронавірус був виділений E. Saul і S. Clarke у випорожненнях дітей з діагнозом гастроентерит [51,52].

Виділення КВ в культурі клітин нирки ембріона людини вдалося здійснити американським дослідникам D. Hamre і J. Procknow в 1966 р [53], а в 1968 р D. Tyrrell культивував КВ на органних культурах епітеліальних клітин трахеї і слизової оболонки порожнини носа ембріона людини [54]. Згодом виявилось, що виділені дослідниками КВ відносилися до різних антигенних груп [51-54].

Тривалий час КВ вважалися єдиними представниками родини Coronaviridae. Однак, на початку 1990-х рр. в нього були включені торовіруси, цьому сприяли дані, отримані при вивченні їх генома [51-57]. Більш того, деякі загальні особливості організації геному і механізму реплікації дозволили об'єднати представників родини Coronaviridae з морфологічно відмінними від них артерівірусами, представниками сімейства Arteriviridae, в новий порядок Nidovirales [58], який включав у себе родину Roniviridae [59] (рис. 1.1.1).

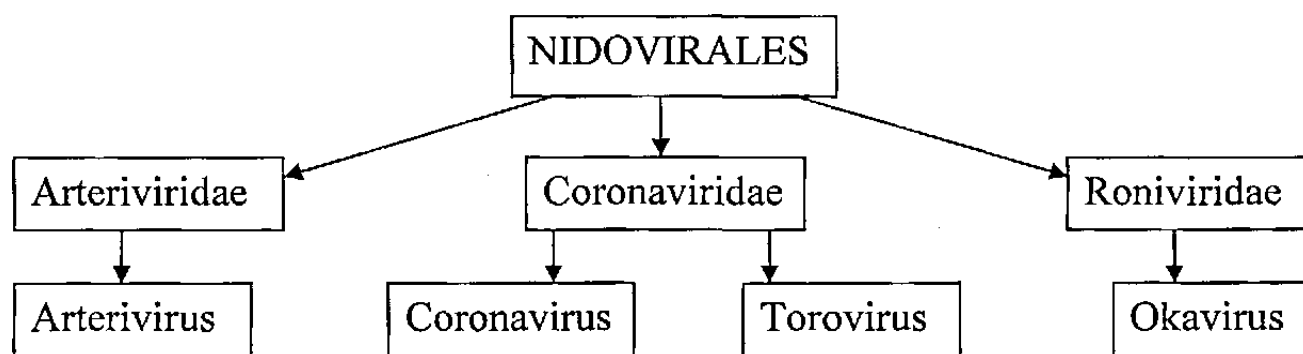


Рис. 1.1.1. Місце КВ в таксономічному порядку

З точки зору сучасної таксономії вірусів родина Coronaviridae включає в себе дві підродини – Coronavirinae та Torovirinae. Підродина Coronavirinae поєднує в собі більше десятка вірусів, що спричиняють захворювання у людей та тварин. У відповідності до генетичних та антигенних властивостей підродина Coronavirinae поділена на 4 роди, які, відповідно, мають назву Alpha-, Beta-, Gamma- та Delta-coronavirus (табл. 1.1.1) [59-61].

КВ здатні спричиняти інфекційні захворювання у людини, віднесені до перших трьох родів, при цьому центральне положення займає рід Betacoronavirus, до якого входять віруси SARS-CoV та MERS-CoV (табл. 1.1.2) [61–63].

Серед коронавірусів людини найкраще вивчені штами: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV та SARS-CoV. За структурою всі коронавіруси – це РНК-вмісні віруси, що мають складну будову [64–66].

Таблиця 1.1.1

Таксономічна структура родини Coronaviridae

| Родина | Підродина | Рід | Хазяїн | Прототипний вірус |
|-------------------|-------------------|----------------------|----------------------------------|---|
| Corona Viridae | Corona Virinae | Alphacoronavirus | Ссавці (включаюч и людину) | Альфа коронавірус 1 (AlphaCoV1- alpha coronavirus 1) |
| | | Betacoronavirus | Ссавці (включаюч и людину) | Коронавірус мишей (MCoV- murine coronavirus) |
| | | Gamma coronavirus | Птахи, ссавці | Коронавірус птахів (ACoV – avian coronavirus) |
| | | Deltacoronavirus | Птахи, ссавці | Коронавірус соловейка HKU11 (BuCov HKU11 – bulbul coronavirus HKU11) |
| | Torovirinae | Torovirus | Ссавці включаючи людину | Торовірус коней (EToV – equine torovirus) |
| | | Bafinivirus | Риби | Вірус густер (WBV –white beam virus) |

КВ – великі РНК-вмісні, мають сферичну форму діаметром від 80 до 160 нм. Поверхня віріону вкрита кулеподібними відростками із глікопротеїдів, які нагадують сонячну корону в момент сонячного затемнення під електронним мікроскопом, ця ознака покладена в основу назви родини вірусів [64–66].

Віріон має складну будову, в центрі розташована одониткова молекула РНК, нуклеокапсид оточений білково-ліпідною оболонкою, в склад якої входять 3 структурних білки (мембранний, трансмембранний і гемаглютиніни) [65–67]. Реплікація вірусу відбувається в цитоплазмі уражених клітин [59].

Таблиця 1.1.2

Таксономічне положення коронавірусів людини

| Підродина | Рід | Підрід | Вірус | Основні симптоми |
|----------------|--|--------------------|--|---------------------------|
| Corona-Virinae | α -CoV | | HCoV NL63 - human coronavirus NL63 | Ураження ВДШ і ШКТ |
| | | | HCoV 229E - human coronavirus 229E | Ураження ВДШ і ШКТ |
| | β -CoV | А | HCoV HKU1 - human coronavirus HKU1 | Ураження дихальних шляхів |
| | | | Beta CoV 1 (OC43) | Ураження дихальних шляхів |
| | | В | ТГРС-асоційований з коронавірус (SARS-CoV) | Летальна пневмонія |
| С | БСРС-асоційований з коронавірус (MERS-CoV) | Летальна пневмонія | | |
| Torovirinae | Torovirus | | HToV – human torovirus | Ураження ВДШ і ШКТ |

Віріони підродини Coronavirinae мають щільну суперкапсидну оболонку, зовні вкриту грушеподібними виступами завдовжки 5–10 нм, що складаються з масивної сферичної або овальної голівки та тонкої шийки (рис. 1.1.2) [69].

Ці виступи (пепломери) чітко означені на електронно-мікроскопічних фотографіях та нагадують сонячну корону, яка оточує віріон [67–69]. Пепломери утворені тримерами білку S, який розщеплюється на дві субодиниці S1 та S2.

У представників підродини Coronavirinae наявний додатковий поверхневий глікопротеїд, який проявляє гемаглютинуючу та естеразну активність. Під суперкапсидною оболонкою розташовані трансмембранні білки М та Е. Серцевина віріону представлена нуклеокапсидом із спіральним типом симетрії та розмірами 60–70 нм у діаметрі. Один з білків (N) з'єднаний з геномною РНК і входить до складу нуклеокапсиду [70–71].

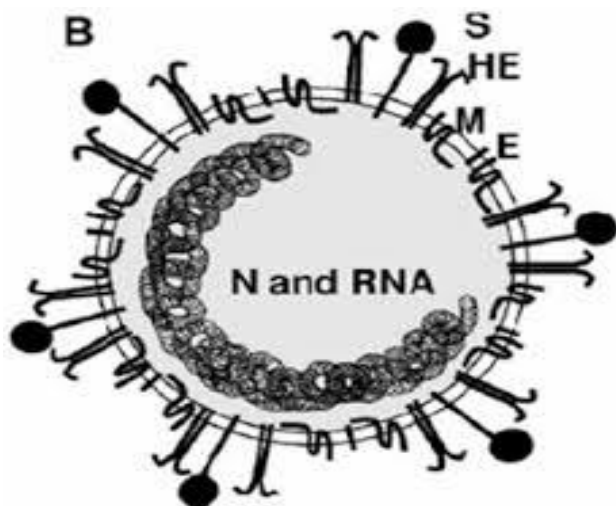


Рисунок 1.1.2. Схематична будова геному коронавірусу [69]

Геном кодує 4 основних структурних білки вірусу: S-білок – глікопротеїн, який формує булавоподібні відростки на поверхні вірусних часток; M-білок – мембранний; N-білок – нуклеокапсидний; E-білок – малий мембранний протеїн. У КВ II і III антигенних груп, крім основних, наявний 5-й білок – гемаглютиніни-естераза (HE-білок), що забезпечує здатність вірусу до гемаглютинації [70–73].

Геном коронавірусів - однопіткова лінійна молекула нефрагментованої РНК з позитивною полярністю (РНК+). Послідовність основних генів: 5'- RdRp-HE-S-E-M-N-3' [74-77].

Коронавіруси володіють складною антигенною структурою, яка відрізняється від такої у вірусів патогенних для тварин. Антигенні компоненти локалізовані в зовнішній короні, проміжній мембрані та внутрішньому нуклеокапсиді. [71–73].

Штами КВ людини 229E, NL63 відносять до I антигенної групи, до якої входять також КВ, що викликають захворювання у котів (перитоніт і ентерит), собак, свиней і кроликів [59].

II група – людський вірус OC-43 та віруси мишей, крис, свиней і індиків. Штам OC43 і споріднені з ним КВ людини (OC38, OC44), отримали свою назву

через можливість їх первинного виділення тільки на органних культурах (Organ Cultures), належать до II антигенної групи: коронавірус людини HKU1, вірус гепатиту мишей, сіалодакріоаденіта щурів, гемагглютинуючий вірус енцефаломієліту свиней і бичачий КВ [59,73–75].

III група – кишкові коронавіруси людини та віруси курей і індиків [73].

Збудник ТГРС (SARS-CoV) та БСРС (MERS-CoV) – раніше невідома різновидність коронавірусів. [9,59,75].

В зовнішньому середовищі не стійкі, миттєво гинуть при температурі 56 °С, руйнуються під дією ефіру та хлороформу. Добре переносять заморожування. Вірус ТГРС більш стійкий в зовнішньому середовищі (на поверхнях до 2-ох діб, в каналізаційній воді до 4-ох діб), але протягом цього часу кількість вірусних частинок поступово зменшується [9, 76].

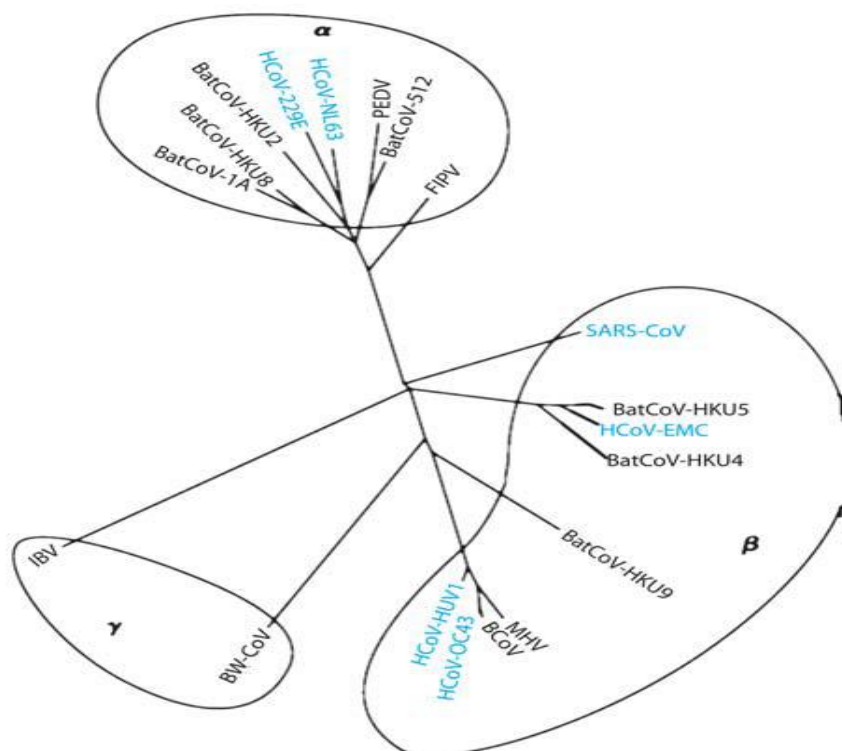


Рис.1.1.3. Філогенетичне дерево коронавірусів [9].

На сьогоднішній день не існує будь-яких певних даних щодо систематики кишкових КВ людини. Однак, дослідження антигенних властивостей і поліпептидного складу деяких ізолятів кишкових КВ людини дозволило

встановити їх схожість з КВ ОС43 [74-79] і виключити спорідненість з КВ 229Е [77].

Коронавірус ТГРС спочатку був виділений у самостійну (IV) групу [9,59,73], однак більш детальне вивчення його молекулярно-генетичних особливостей дозволило припустити спорідненість ТГРС-КВ з вірусами II групи [9,59,71,73]. Описано, що морфологічні, генетичні та інші властивості різних представників КВ зумовило виникнення ТГРС [60-61,72,75].

Торовіруси (підродина *Togovirinae*) за морфологією дещо відрізняються від коронавірусів. На електронних фотографіях вони мають вигляд диску або кільця (торус – кругла основа архітектурної колони) із щільною периферією та електроннопрозорим центром. Віруси, що віднесені до роду *Togovirus*, мають розміри 100–140 x 35-50 нм (рис.1.1.4) [9].

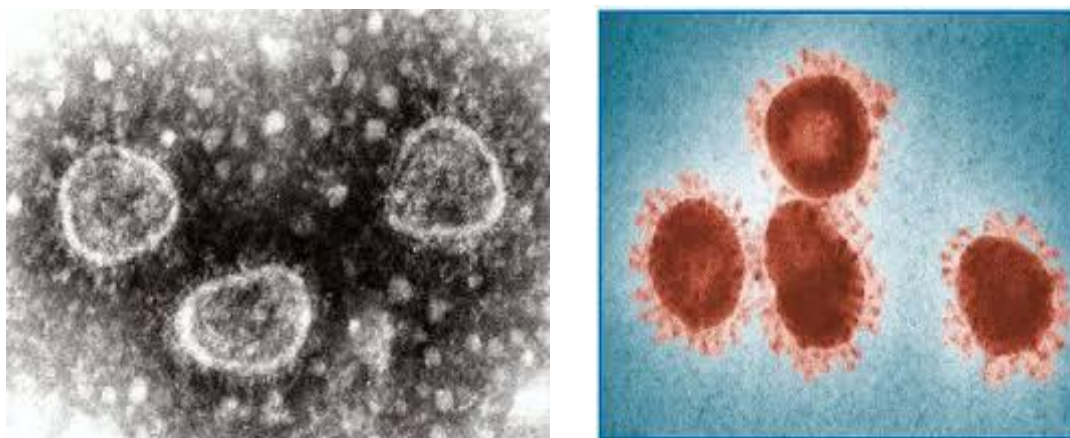


Рисунок 1.1.4. Електронна мікроскопія торовірусу [9]

Структура коронавірусів значною мірою обумовлює цілий ряд дуже важливих властивостей збудника, а саме – їх резистентність до впливу різних фізико-хімічних чинників та навколишнього середовища.

Так, коронавіруси зберігають інфекційну активність упродовж кількох років у ліофілізованому стані при температурі + 4 °С, а у замороженому стані – при температурі – 70 °С. Ультрафіолетове (УФ) випромінювання інактивує віруси за 15 хв, органічні розчинники та детергенти – впродовж декількох хвилин. Віруси термолабільні: при температурі + 37 °С інактивуються за 10 год., при + 33 °С – за 16 год, при + 56 °С – за 10 хв. Для коронавірусів людини зона

pH 7,0 – 7,5 є оптимальною. Зміна pH середовища в будь-який бік згубна для них. Дія сонячних променів спричинює повільну інактивацію збудника. Коронавіруси зберігаються у складі аерозолі впродовж 8 – 10 год, у питній воді – до 9 діб, у приміщенні при температурі 0 – 18 °С – від 4 до 11 діб [59,74-76].

Особливості репродукції коронавірусів та патогенез. Коронавіруси людини можуть розмножуватись у первинно-трипсинізованій культурі клітин нирок мавп, легень, трахеї і нирок ембріону людини, у диплоїдній культурі легень ембріона людини в умовах *in vitro*. Окремі штами здатні розмножуватись лише в органічній культурі. Оптимальна температура культивування + 33 – 35 °С [66–67].

Коронавіруси людини не розмножуються на курячих ембріонах. В умовах *in vivo* основними клітинами-мішенями для коронавірусів є епітеліальні клітини та макрофаги, що мають на своїй поверхні спеціальні рецептори, які розпізнає та з якими взаємодіє поверхневий білок S вірусу. Адсорбція коронавірусів на чутливих клітинах триває 20–60 хв [59].

Репродукція відбувається в цитоплазмі без участі ядра. Проникнення, роздягання вірусу та синтез вірус-специфічних білків тривають 4 – 7 год (рис.1.1.5) [59]. Складання вірусних часток відбувається на ендоплазматичних мембранах у насколядерній зоні. Вони відбруньковуються в отвір ендоплазматичної мережі, крізь тубулярні цистерни пересуваючись до краю клітини. Вихід вірусу з клітини відбувається шляхом брунькування без модифікації клітинної мембрани (рис.1.1.6.) [66–68].

Їх природніми господарями є різні біологічні види, в еволюційному плані досить далеко стоять один від одного: велика рогата худоба і птахи, свині і гризуни, коти, собаки, людина і т.д [82-84].

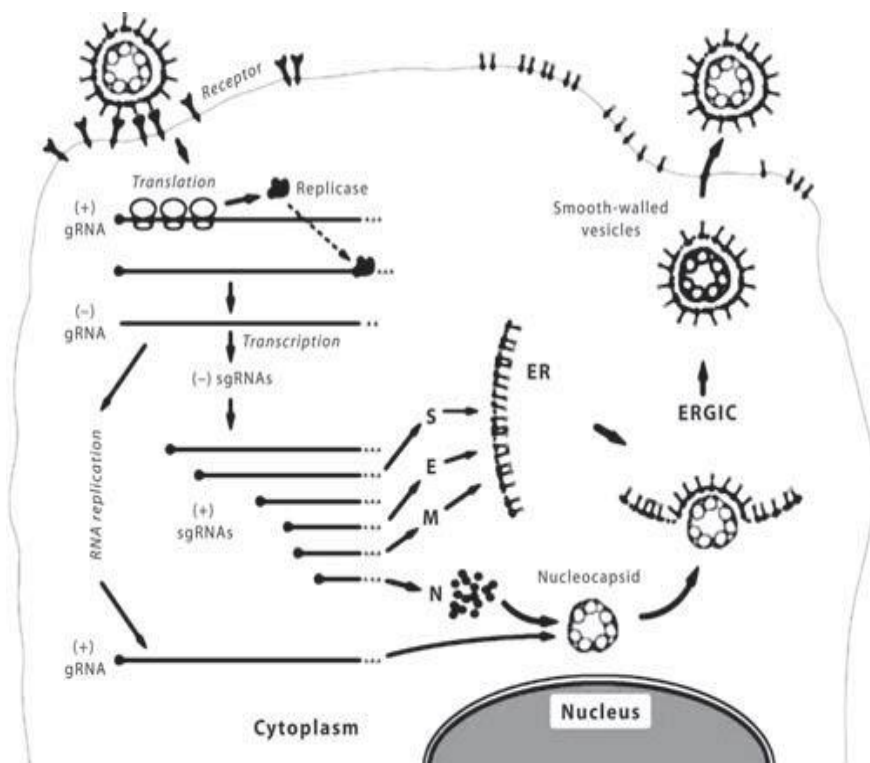


Рис.1.1.5. Основні етапи репродукції коронавірусів [59]

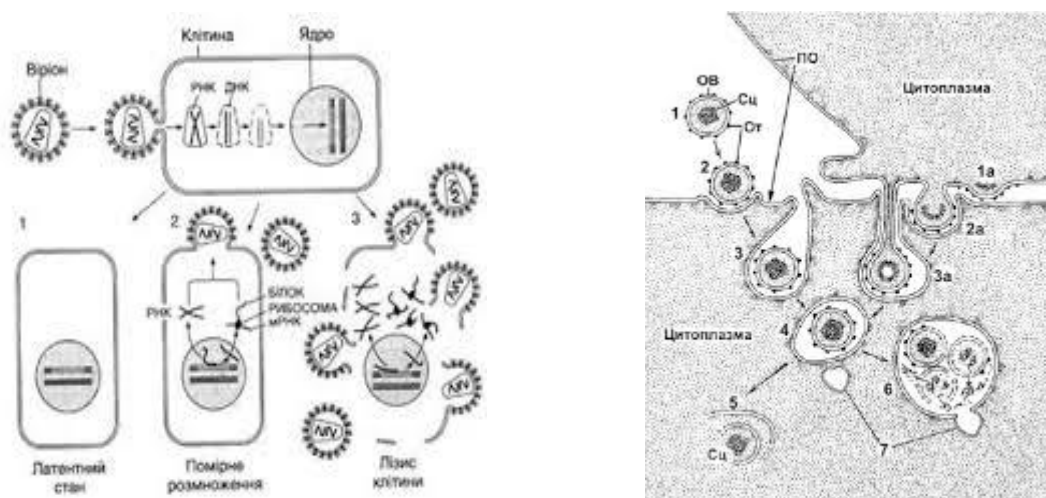


Рис. 1.1.6. Розмноження коронавірусів [66-68]

Ще задовго до відкриття самих збудників були відомі захворювання, зумовлені ними, наприклад, так звана хвороба синюхи гребеня індичат і вже згаданий вище інфекційний бронхіт курей. Спалахи КВІ серед сільськогосподарських тварин (телят, поросят) і домашніх птахів в даний час наносять істотні економічні збитки в різних країнах світу [60–63].

Відзначено чітку залежність ступеня тяжкості захворювання від віку ураженої особи: найважче, з високою летальністю КВІ перебігають у молодняка, в той час як у дорослих тварин клінічні прояви менш виражені або зовсім відсутні [59].

Самі назви різних представників роду *Coronavirus* відображають широкий тканинний тропізм цих збудників і їх здатність уражувати у різних видів тварин і птахів різні органи і системи, в тому числі органи дихання, кишківник, печінку, мозок, органи зору, залозисту, нервову і лімфоїдну тканини [43,47,59,63,76].

Істотний вплив на тканинний тропізм і патогенність КВ має S-білок, що було продемонстровано в експериментах з вірусом гепатиту мишей, і підтверджено прикладом ТГРС-КВ [10,17,59,73].

1.2. Роль коронавірусів в патології людини

КВ, як збудникам у розвитку патології людини присвячено досить значну кількість робіт, однак спектр клінічних синдромів, до розвитку яких причетні КВ, остаточно не встановлено і продовжує вивчатися в теперішньому часі з використанням нових методів діагностики [16,20,43].

Роль КВ у виникненні та розвитку інфекційних захворювань людини невинно зростає. Тільки на початку 21 століття було відкрито чотири нових КВ, які не були відомі раніше, проте два з яких здатні викликати тяжкі інфекційні захворювання, що нерідко завершуються летально [10,14,34,53,73].

Серед них велике занепокоєння викликають нові коронавіруси людини, які отримали назву SARS-CoV (англ. – Severe acute respiratory syndrome, SARS) і MERS-CoV (англ. – Middle East respiratory syndrome, MERS). Від початку появи ТГРС у 2002 р., а потім Близькосхідного респіраторного синдрому (БСРС) у 2012 р., спеціалісти ВООЗ суттєво підвищили рівень епідеміологічної безпеки по відношенню до збудників цих тяжких захворювань людини, а інтенсивне вивчення нових представників родини *Coronaviridae* призвело до стрімкого накопичення наукових даних щодо їх молекулярної біології, структури,

таксономії, особливостей епідеміології, етіологічної діагностики та лікування, розібратися в яких практичному лікарю самотійно досить складно [9,15,19,27].

Оскільки, вперше КВ був описаний як збудник гострої респіраторної інфекції, особливий інтерес належав вивченню патогенезу саме цього варіанту КВІ. Було показано, що реплікація КВ може відбуватися в епітелії верхніх дихальних шляхів людини при цьому не маючи помітної цитопатичної дії; внаслідок чого відсутні виражені клінічні ознаки [28]. У культурі клітин трахеї ембріона людини цитопатична дія проявляється лише у зниженні циліарної активності. За допомогою електронної мікроскопії біоптату епітелію порожнини носа у дитини з хронічним ринітом і бронхітом було виявлено збереження клітинних структур та війок епітелію, незважаючи на реплікацію КВ [76]. У той же час більш пізніми дослідженнями було виявлено, що у волонтерів на 3 добу після зараження КВ 229Е мали місце осередки руйнування епітеліальних клітин слизової носових ходів і дискінезія війок, що супроводжується порушенням мукоциліарного кліренсу, причому зазначені зміни спостерігалися, як у добровольців з розвиненою клінічною симптоматикою, так і без неї [83-85].

Встановлено, що рецептором для КВ 229Е, NL63 є амінопептідаза N (CD13), яка виявлена на поверхні клітин епітелію легенів, кишківника, нирок [21], а також на синаптичних мембранах нервових клітин центральної нервової системи (ЦНС) і на клітинах гранулоцитарного і моноцитарного ряду [85].

Одним з ймовірних рецепторів для КВ ОС43 є молекула головного комплексу гістосумісності I класу, яка експресується на всіх ядерних клітинах людини [10,86]. Ці дані підтверджують припущення про пантропізм КВ, тобто їх здатності вражати різні органи і тканини макроорганізму, причому можлива наявність в складі одного виду КВ штамів з різним органним тропізмом [80–83].

Виявлено, що КВ I і II груп, а також ТГРС-КВ, мають здатність уражувати макрофаги людини [87-89, 90-91]. Реплікація КВ 229Е в макрофагах *in vitro* призводить ці клітини до «округлення», відриву їх від підкладки, утворення синцитію. Окрім того, *in vitro*, була показана здатність КВ 229Е до індукції апоптозу в моноцитах / макрофагах, чого не виявлено у КВ ОС43 [90-92].

Властивість КВ вражати макрофаги є найбільш небезпечним, оскільки це опосередковано призводить до блокади первинної, неспецифічної імунної відповіді, зокрема, до пригнічення синтезу IFN-альфа і цілого ряду інших цитокінів: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNFα [93-94].

КВ є другими за частотою причин загострення бронхіальної астми як у дітей, так і дорослих, обумовлюючи до 30 % нападів гострої бронхообструкції (ГБО) [73,87,88,93,95].

Ряд авторів КВІ пов'язує з погіршенням стану у хворих з іншими хронічними захворюваннями легенів, нирок, серцево-судинної системи [18,20,93,]. Згідно наявних в науковій літературі відомостей частота загострень у хворих із ХОЗЛ може значно коливатися в залежності від ступеню бронхообструкції. Так, частота загострень у хворих із середньотяжким перебігом ХОЗЛ складає 2,7, а у пацієнтів із тяжким перебігом — 3,4 випадку на рік. Серед усіх загострень ХОЗЛ приблизно 80 % можна розглядати, як такі, що найбільш імовірно пов'язані з інфекцією трахео-бронхіального дерева. За даними літератури приблизно 50–60 % випадків інфекційних загострень ХОЗЛ викликається бактеріальними, а 30–40 % — вірусними збудниками. Крім того, значна кількість таких пацієнтів мають вірусно-бактеріальну природу загострень цього захворювання [8,94,96-98].

Методом ПЛР дослідникам вдалося встановити участь КВ у виникненні гострого середнього отиту у дітей, виявивши його присутність в рідині середнього вуха хворих від 3 до 7 % випадків [69,73]. Ці дані не є переконливими доказами їх ролі у виникненні даної недуги, проте є свідченням можливої участі даних вірусів, як факторів, що сприяють розвитку гострого запалення середнього вуха. Разом з тим, безрезультатними виявилися спроби ідентифікувати КВ в аспіратах з верхньощелепних пазух у хворих на гострі синусити [72].

Є повідомлення про причетність КВ до розвитку гострої неврологічної патології людини, в тому числі менінгіти, полірадікуліти [78] і гострого диссемінованного енцефаломієліту [87,92].

Велика кількість досліджень присвячено вивченню ролі цих збудників в патології ЦНС, особливо в розвитку множинного склерозу [63]. Кількість позитивних результатів виявлення РНК КВ в мозковій тканині хворих на множинний склероз було вище, ніж в контрольній групі [71,82]. Наведені дані підтверджувалися динамікою титрів антитіл до КВ в спинномозковій рідині хворих [96–99].

Встановлено, що КВ, виявлені в мозковій тканині пацієнтів з наявністю антигенної і генетичної спорідненості з вірусом гепатиту мишей [99-104], що відноситься до II антигенної групи КВ і викликає як гострі, так і хронічні інфекції ЦНС у мишей і щурів [105]. Крім того, отримані дані, що внутрішньомозкове введення вірусу гепатиту мишей деяким видам приматів призводить до гострого або підгострого паненцефаліту і/або демієлінізації [105-107].

Подібні спостереження не є доказом ролі КВ в етіології розсіяного склерозу, але дозволяють розглядати їх, поряд з деякими іншими факторами, як пускового механізму розвитку демієлінізуючих захворювань у людини. Більш того, здатність КВ 229Е і ОС43 викликати гострі і персистентні інфекції ЦНС була продемонстрована на культурах нервових клітин людини [84,96,99,103-105,107,109,110].

Питання про зв'язок кишкових КВ з розвитком гострої інфекційної патології шлунково-кишкового тракту у людини також залишається не до кінця вивченим, а наявні результати досліджень в цьому напрямку неоднозначні. Перші дані про виявлення кишкових КВ людини були отримані в 1975 р. Тоді ж була показана можливість розмноження цих вірусів у органій культурі кишківника і перещеплених клітин нирки ембріона людини [52].

Чотири коронавіруси людини (HCoV-229E, HCoV-NKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43) пов'язані з цілою низкою симптомів ГРВІ, в тому числі є причиною високої захворюваності на пневмонію та бронхіоліт [7,31,35]. HCoV-NL63 був пов'язаний з розвитком крупу [4,60] і HCoV-NKU1 з лихоманковими конвульсіями [4,111-112].

У ряді випадків (3–8%) КВІ має більш тяжкий перебіг, уражає нижні дихальні шляхи (НДШ) та завершується розвитком пневмонії, бронхіоліту та гострого респіраторного дистрес-синдрому, що надзвичайно небезпечно для дітей раннього віку [113-115]. Також КВІ може проявлятися в асоціації з іншими захворюваннями вірусної та бактеріальної етіології. Після перенесеного захворювання формується гуморальний імунітет.

Тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome) або — атипова пневмонія – нове висококонтагіозне респіраторне захворювання коронавірусної природи [66]. Вперше з'явилося 16 листопада 2002 р. на території провінції Гуандун на півдні Китаю, а потім стрімко набуло епідемічного поширення на території ще 29 країн Європи, Азії, Північної та Південної Америки, Австралії [66,69,73]. Нове вірусне захворювання уразило більше 8 тис. осіб, з яких більше 700 людей загинули. Летальність при ТГРС становила близько 10 % випадків [73-74]. Оскільки, катастрофічно не вистачало інформації про природу збудника, не існувало відповідної вакцини та ефективної етіотропної хіміотерапії. Ціною надзвичайних зусиль світової спільноти епідемія — атипової пневмонії була зупинена 5 липня 2003 р [72–75].

Близькосхідний респіраторний синдром – асоційований з MERS-CoV вперше був виявлений у квітні 2012 р. у Саудівській Аравії та надзвичайно стрімко став поширюватися в світі, призводячи до виникнення у людини тяжкого гострого респіраторного захворювання, часто з летальними наслідками, що отримало назву Близькосхідний респіраторний синдром. Вже з вересня 2012 р. ВООЗ стала проводити регулярний моніторинг випадків БСРС у повній відповідності із Міжнародними медико-санітарними правилами, а в травні 2013 року на спеціальному засіданні групи експертів Міжнародного комітету з таксономії вірусів збудник БСРС знайшов своє місце в таксономічній системі царства *Virae*. На часі основна захворюваність на БСРС спостерігається в країнах Аравійського півострова, найбільше в Саудівській Аравії [112-113,115-117]. Завезені випадки захворювання виявлені в інших країнах Близького Сходу (в Йорданії, Катарі, ОАЕ), північній Африці (в Тунісі) та в Європі – у Франції,

Німеччині, Великій Британії та Італії [117–128]. На офіційному сайті ВООЗ 17.01.2017 р. опубліковано, що лабораторно підтверджених 1879 випадків захворювання, з яких 666 (35,4%) виявилися летальними.

Широке поширення кишкових КВ підтверджено великою кількістю досліджень, проведених в різних країнах світу. Частини КВ виявлені в зразках фекалій дорослих і дітей без чіткого зв'язку з інфекційною патологією шлунково-кишкового тракту, тобто як у осіб з кишковою інфекцією (з інфекційною діареєю), так і з її відсутністю (у здорових осіб) [1,9,99,101]. Лише при некротичному ентероколіті у новонароджених участь кишкових КВ не підлягає сумніву [52,62,63].

Підвищена екскреція кишкових КВ при гострих інфекційних захворюваннях з діарейним синдромом відзначена у жителів країн з низьким соціально-економічним статусом, серед пацієнтів психо-геріатричних клінік, у осіб з психічними відхиленнями, у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД [51-53]. Наявні дані свідчать про те, що гострий, маніфесний перебіг інфекції спостерігається у новонароджених, або у хворих зі зниженою імунною відповіддю, тобто на тлі вторинного імунодефіциту [100,109].

Показана можливість тривалого виділення коронавірусів після закінчення гострого періоду у осіб, які перенесли КВІ з проявами ГРВІ чи кишкової інфекції, що дозволяє припускати можливість існування хронічної інфекції, пов'язаної з кишковими КВ людини [52,122,129-134].

Є поодинокі дослідження, присвячені вивченню особливостей перебігу КВІ у іммунокомпроментованих хворих (ХОЗЛ, БА, онкологічними захворюваннями, особливо онкогематологічними, ВІЛ-інфікованих пацієнтів в стадії СНІДу, після трансплантації органів і тканин і т.д.) і встановлення ролі КВ у виникненні ускладнень основної патології у цих хворих [7-9,14,50,92,131].

Разом з тим у хворих саме цих груп КВІ, як і інші респіраторні вірусні інфекції (про що є численні повідомлення), може набувати найбільш тяжкий перебіг з поліорганними ураженнями [3,135]. Підтвердженням цьому є дані експериментальних робіт з моделювання імунодефіциту у приматів, заражених

КВ, антигенно родинним людському. Було показано, що ця інфекція у імунодепресивних тварин перебігає дуже важко, з переважним залученням шлунково-кишкового і респіраторного трактів, зі схильністю до персистенції з періодичними загостреннями, і з подальшим виявленням КВ не тільки в органах дихання і кишечнику, а й інших органах і тканинах (головний мозок, нирки, печінка і т.д.) [103-109]. У препаратах ультратонких бронхолегеневих зрізів імунодепресивних приматів, заражених *Pneumocystis carinii*, було виявлено наявність, поряд з розташованими на різних стадіях життєвого циклу пневмоцистами, КВ (зрілих і незрілих, також на різних стадіях репродукції) [110].

1.3. Епідеміологічні особливості коронавірусної інфекції

КВ розповсюджені та виявляються на всіх континентах Землі [1,7-9,115], але існують певні відмінності у частоті виявлення чотирьох людських коронавірусів (HCoV-229E, HCoV-NKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43), які постійно циркулюють в людській популяції та двох (SARS-CoV, MERS-CoV), які здатні викликати епідемії в різних частинах світу та в різні пори року [1,2,6,112-140].

Численними сероепідеміологічними дослідженнями встановлено, що антитіла до КВ визначаються у переважної більшості населення земної кулі [115-120]. Накопичені до теперішнього часу дані свідчать про те, що КВ мають широкий ареал поширення [123]. Їх циркуляція виявлена практично на всіх континентах світу [112-119].

Частота виявлення антитіл до КВ 229E і OC43 в РН, РЗК, РГГА і ІФА (ELISA-методом), за даними різних авторів, варіює в широких межах – від 17,2 до 100 % випадків [79-84,103-112,117-126]. Відмінності в частоті виявлення антитіл були обумовлені віком обстежених, часом проведення обстеження (сезон, рік), давністю перенесеної КВІ і типом визначення антитіл [65,66,77-81,84].

Інфікованість населення КВ максимальна у дорослих і дітей старшого віку незалежно від типу визначення антитіл. Встановлено, що з віком величина титрів антитіл до КВ підвищується [69,73].

За даними ряду дослідників частота КВІ серед дітей до 1 року становить від 5 до 20%, збільшуючись з віком до 31-48% у дорослих [137-145].

Інфекція поширюється повітряно-краплинним, фекально-оральним та контактним шляхами передачі. Поширенню вірусу в навколишньому середовищі сприяють катаральні прояви, які характерні для ГРВІ. У структурі ГРВІ серед госпіталізованих пацієнтів на коронавірусну інфекцію на дітей припадає від 12 до 28 % [59,66,140].

На думку ряду дослідників, КВ мають здатність викликати епідемічні спалахи різної інтенсивності, пік розвитку яких припадає на період максимальної циркуляції вірусу (грудень-січень, березень-квітень, іноді жовтень-листопад місяці. Інтенсивність охоплення сприйнятливих осіб під час спалахів може бути досить значною, що свідчить про високу контагіозність цього збудника [87, 122, 137]. Тривалість спалахів коливається в середньому від 1 до 3 місяців в залежності від штамму КВ, числа сприйнятливих осіб і вікового складу обстежених [1,73,139,140]. Відзначено, що спалахи КВІ виникають на тлі низького і середнього рівня комплементзв'язуючих і віруснейтралізуючих антитіл в колективі [146-149].

За даними дослідників в Еденбурзі за період 2009-2011 рр. гострі респіраторні інфекції, викликані КВ, носять виражений сезонний характер, типічний для інших респіраторних вірусів, з високою частотою виявлення в зимовий період та одиничні, або зовсім відсутні в літній період [137-140].

В різних друкованих роботах описано, що питома вага КВІ в структурі респіраторної патології людини становить понад 10 %. Однак цей рівень щороку змінюється, складаючи в окремі роки від 5 до 19 % [17-21,24-31]. Максимальна частота захворювань, обумовлених епідемічно актуальними різновидами КВ, становить в зимово-весняний період 31 – 35 % від загального числа зареєстрованих випадків ГРВІ [32,34,41,45,99].

Більшість дослідників вважає, що джерелом інфекції є особи з клінічно вираженою формою захворювання. Разом з тим, наводяться переконливі дані і про можливість виявлення КВ у здорових людей та осіб з інпарантною формою інфекції, що свідчить про епідеміологічну значимість безсимптомного вірусоносійства [92,93,96]. Необхідно відзначити, що співвідношення клінічно виражених і безсимптомних форм КВІ вище в групах пацієнтів з несприятливим преморбідним фоном [99,103,150-152].

Дані про захисну роль антитіл в разі реінфекції досить суперечливі. В експериментах на добровольцях було показано протективну дію штамм специфічних антитіл щодо гомотипічного збудника [153]. Проте, повторне інфікування КВ в природних умовах виникає досить часто, що, ймовірно, пов'язано з антигенною різноманітністю вірусів навіть всередині однієї групи і короткочасним характером імунітету до гетеротипічних збудників [135, 153]. Однак, на думку К.А. Callow (1985), наявність віруснейтралізуючих антитіл у високих титрах в сироватці крові і, особливо, вірусспецифічних секреторних антитіл у вхідних воротах інфекції, або повністю перешкоджає повторному зараженню чи сприяє легкому і короткотривалому перебігу захворювання [83].

Особливості циркуляції і стійкість КВ в навколишньому середовищі дозволяють розглядати їх як можливий етіологічний фактор внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ). Ці припущення підтверджуються нечисленними дослідженнями, проведеними у відділеннях інтенсивної терапії та патології новонароджених. Встановлено, що з КВ пов'язано до 11% випадків ВЛІ у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених [151-153].

Однак, літературні дані про роль КВ в етіології ВЛІ у дорослих відсутні.

1.4. Особливості клінічного перебігу коронавірусної інфекції у дорослих

Основні дані про роль КВ в розвитку патології дихальної системи людини були отримані в експериментах на добровольцях (дорослих і підлітків) інфікованих КВ людини [79], а також в епідеміологічних спостереженнях з

використанням парних сироваток, взятих від індивідуумів під час і після природних спалахів КВІ [87,101]. Практично відсутні роботи, які детально характеризують особливості клінічного перебігу КВІ у госпіталізованих дорослих.

Суттєвих відмінностей в клінічній симптоматиці між інфекціями, зумовленими різними штамами КВ (HCoV-229E, HCoV-NKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43) відзначено не було [37-41].

Однак, КВІ може виявлятися не тільки симптомами ураження верхніх дихальних шляхів. У дітей, особливо раннього віку, і у літніх людей в патологічний процес можуть залучатися нижні відділи респіраторного тракту [22-27]. У цьому випадку захворювання перебігає в тяжчому ступені, проявляючись у вигляді бронхіту (гострого або обструктивного), бронхіоліту або пневмонії [27,31,38,85,89,92].

Іноді має місце тривала хвилеподібна лихоманка, практично у всіх хворих описані виражені ознаки запального процесу в носоглотці, часто відзначається ціаноз, збільшення шийних лімфатичних вузлів, розмірів печінки, рідше – прояви гепатолієнального синдрому [138, 153]. Описано також випадки пневмонії при спалахах КВІ в організованих колективах дорослих [101].

Безумовно, прояви ураження нижніх дихальних шляхів може бути результатом поєднаної дії вірусної і бактерійної інфекцій, але наявність діагностично достовірної динаміки титрів КВ антитіл і виявлення самого вірусу дозволяє думати, що у всіх подібних випадках цей збудник грає пряму або опосередковану роль в їх виникненні [8,9,154-165].

Деякі вчені показали можливість появи симптомів ураження шлунково-кишкового тракту у хворих на КВІ, зумовлену, в основному штамом OC43 [19,20].

КВІ часто проявляє в асоціації з іншими збудниками ГРВІ [137-139,166-172]. Участь КВ було виявлено в 32,8 % випадків як мікст-інфекція і тільки в 2,3 % випадків як моноінфекція [22,24,27]. Коронавірус OC43 являється третім по частоті при змішаних респіраторних інфекціях, причому найбільш часто

реєструвалися асоціації КВ ОС43 з пікорнавірусами, головним чином з риновірусами [79-82].

Поєднані інфекції, на думку авторів, зазвичай протікають тяжче, а в клінічній картині захворювання іноді з'являються симптоми, характерні для інфекції, що приєдналася [20,173-183].

Однак найбільш тяжкі форми перебігу серед всіх КВІ у людини мали захворювання, зумовлені ТГРС-КВ (SARS-CoV) та БСРС-КВ (MERS-CoV) з розвитком тяжких пневмоній та гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС)). [4,28,38,44,46,112,122]. Термін «атипова пневмонія» досить часто використовується в повсякденній клінічній практиці, що характеризує пневмонії, які мають незвичайний перебіг і стійкі до традиційної антибактеріальної терапії. Етіологія цих пневмоній в більшості випадків пов'язана з такими збудниками як хламідії, мікоплазми, легіонелли і т.д. Відсутність ефекту від антибактеріальної терапії, незвично важкий перебіг захворювання і виділення хламідій від деяких пацієнтів на самому початку епідемії мабуть і послужили причиною того, що термін «атипова пневмонія» став синонімом ТГРС [69,71,73].

Клінічна картина ТГРС у дорослих характеризувалася грипоподібними симптомами і гастроінтестинальними проявами, на тлі яких розвивалося ураження легень. Такі пневмонії у 10 – 20 % випадків набували дуже тяжкий перебіг з розвитком багатогогнещезового ураження легенів, набряку легенів і ГРДС [71,73,76,122,123,134]. Загальна летальність від ТГРС становила $9,6 \pm 0,32$ % [92].

1.5. Можливості діагностики коронавірусної інфекції

Для діагностики КВІ в даний час використовують такі методи: виділення вірусу в клітинних і / або органних культурах; виявлення достовірного приросту величини титрів сироваткових або секреторних антитіл до КВ; виявлення в клінічному матеріалі (мазки з носа, ротоглотки) вірусних частинок, вірусних антигенів або нуклеїнових кислот (ДНК/РНК) [2,7-9,27,36,184].

Виділення вірусів є найбільш трудомістким і тривалим за часом методом діагностики КВІ, що головним чином, пов'язано з надзвичайною примхливістю КВ до умов культивування. Проте, КВ можуть бути виділені з мазків із носа, змивів з ротоглотки, а також з бронхолегеневих аспіратів хворих [56,59,73,74,185-192].

Коронавірус 229Е і споріднені з ним штами виділяються в моношарових культурах фібробластів легень ембріона людини, прикладом котрих можуть служити клітинні культури \VI-38 і MRC-5 [186-190].

Первинне виділення вірусів родинних штамів ОС43 на клітинних культурах неможливо, воно здійснюється тільки на органних культурах [28,37]. Використовують тканині ембріони людини – фрагменти епітелію трахеї або порожнини носа [52,59,187,191].

Виявлення достовірного приросту титру сироваткових антитіл до КВ довгий час було практично єдиним способом діагностики КВІ, як в Україні, так і за кордоном. Більшість даних, що стосуються особливостей епідеміології КВ, також було отримано за допомогою серологічних досліджень [186,188,190].

Однак, більш чутливим методом є імуноферментний аналіз (ІФА), а саме його варіант – ELISA-тест, який дозволяє визначити антигени КВ і в зразках фекалій та імунохроматографічний аналіз (ІХА) [41,188,189].

Електронно-мікроскопічне дослідження до теперішнього часу залишається основним методом в діагностиці гастроентеритів КВ етіології, оскільки виділення кишкових КВ в культурі клітин досі являє значні труднощі [59]. Однак даний метод трудомісткий, вимагає наявності дорогого устаткування і тому в широкій клінічній практиці його використання обмежене [188-191], але у обладнаних вірусологічних лабораторіях широко використовується.

Імунофлюоресцентний метод відноситься до експрес-методів і дозволяє виявити антиген КВ в клітинах носоглотки хворих протягом декількох годин, але до недавнього часу його застосування, як за кордоном, так і в нашій країні було неможливо через відсутність відповідних діагностичних препаратів [27,35,188,189,190,191].

До молекулярно-біологічних методів належить ПЛР та його модифікації – ПЛР в реальному часі (RT-PCR – real-time polymerase chain reaction), гніздова ПЛР (nested PCR) та мультиплексна ПЛР [27,35,36,186-192].

Дані методи, особливо ПЛР і її різновиди, незважаючи на свою коштовність, є високочутливими і специфічними, дозволяють за короткий проміжок часу розшифрувати етіологію недуги у хворих на ГРВІ, встановити первинний діагноз та вчасно призначити протівірусну терапію. Але незважаючи вже на широке розповсюдження використання ПЛР в практичній медицині до 30 % випадків етіологія ГРВІ залишається нерозшифрованою [27].

1.6. Етіотропна терапія коронавірусної інфекції в умовах сьогодення

Питанням терапії КВІ до виникнення спалаху ТГРС були присвячені поодинокі дослідження [193-196]. Розвиток епідемії ТГРС, коли виникла необхідність лікування значної кількості хворих з важкими формами даного варіанту КВІ, призвело до необхідності як найшвидшої розробки ефективних щодо КВ препаратів [10,14,16,18,21,197-204].

Терапія ТГРС в період піку епідемії носила емпіричний характер, і вибір лікарських препаратів базувався виключно на клінічних і лабораторно-інструментальних даних [205-211].

Як правило, в схеми медикаментозного лікування входили: антибіотики широкого спектру дії (в основному препарати хінолонового ряду і макроліди та захищені пеніциліни), протівірусні препарати, в тому числі препарати інтерферону, глюкокортикостероїди та імуномодулятори, муколітики [61,102,136,141-165].

Практично весь спектр доступних на сьогоднішній день протівірусних препаратів (аналоги нуклеозидів, інгібітори нейрамінідази, вірусних протеаз і зворотної транскриптази) був вивчений на предмет ефективності при ТГРС-КВ [72–74]. Жоден препарат з перерахованих груп, в тому числі ремантадин і рибавірин не надали будь-якого істотного впливу на клінічний перебіг

захворювання, але в певних випадках рибавірин у цитотоксичних концентраціях пригнічував репродукцію ТГРС-КВ в культурі клітин [69,73,74].

Спроби створення специфічних протикоронавірусних хіміопрепаратів були без успішними. Наприклад, з'єднання 7-тіо-8- оксогуанозін, непогано зарекомендував себе на преклінічній стадії випробувань, але виявився неефективним при застосуванні у людини [15,69].

Перспективними препаратами для лікування КВІ є інтерферони [50,211-215].

У терапії ТГРС частіше використовувалися препарати IFN- α , проте оцінка їх клінічної ефективності була утруднена в зв'язку з паралельним використанням імуноглобулінів (γ -глобуліну) та інших імуномодуляторів [13,24,50]. Як показали дослідження *in vitro*, препарати IFN- α і IFN- γ пригнічують реплікацію ТГРС-КВ в культурі клітин [175-180,216-221].

Не менш ефективними препаратами для лікування КВІ можуть бути і індуктори інтерферону. Вони широко застосовуються в терапії ГРВІ та являють собою різномірну групу синтетичних сполук і засобів природного, в основному рослинного походження [181-183]. Їх перевагою є стимуляція вироблення ендогенного IFN, синтез якого в організмі збалансований і підпорядкований контрольню-регуляторним механізмам, які забезпечують захист організму від перенасичення IFN. Дія ендогенних IFN в організмі триває більш тривалий час і не супроводжується побічними ефектами, властивими препаратам екзогенних IFN. Одним з препаратів цієї групи є аміксин, показана ефективність застосування даного препарату при грипі та інших ГРВІ у дорослих [2,5,21,150-153,193-195,213,214].

Незважаючи на те, що поширення ТГРС-КВ вдалося обмежити, не можна виключити вірогідність виникнення повторного епідемічного спалаху чи спорадичних випадків. Тому пошук адекватних засобів лікування і профілактики КВІ в цілому продовжується в теперішньому часі. Основною мішенню для створення специфічних протикоронавірусних хіміопрепаратів обраний полімеразний білок цього вірусу. Успіх даних досліджень може призвести до

розробки лікарських препаратів, які будуть пригнічувати КВ при цьому не надаючи побічної дії на клітини людини [122-135].

Нещодавно в Україні зареєстровано препарат з РНК дріжджів – нуклекс, який містить високо очищену РНК, що складається в основному з 20-25 нуклеотидів. Цей препарат вже добре зарекомендував себе при багатьох інфекційних захворюваннях як противірусний засіб [223]. Механізм дії полягає у зміні конформації вірусних рецепторів нейрамінідази, гемаглютиніни та індукції альфа-інтерферону. Крім того препарат стимулює процеси клітинного метаболізму, посилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів і ферментів, стимулює міграцію стовбурових клітин в кістковому мозку, відновлює диференціювання, кількісний і якісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові, нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів і фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності, в експериментальних моделях і клінічній практиці показує широку противірусну дію, в т.ч. проти вірусу гепатиту С, простого герпесу 1-го і 2-го типів. Володіє протизапальною, імуномодулюючою, антиоксидантною, органопротекторною, гемопоетичною активністю і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів [222,223].

Відмічено високу противірусну дію препарату з РНК дріжджів по відношенню до пандемічного штаму вірусу грипу А *in vitro*. Доведено противірусну дію медикаменту з РНК дріжджів по відношенню до пташиного грипу А (H5N1) *in vitro* [222-223].

Пошук та розробка противірусних препаратів триває. Будемо сподівтись, що їх комбінація у нових схемах терапії КВІ у дорослих дозволить знизити ризик розвитку резистентності вірусів.

Резюме

Таким чином, підбиваючи підсумок аналізу літературних даних можна зробити висновок, що вивчення КВІ у дорослих в умовах сьогодення є

актуальним і має значний інтерес в сучасній структурі інфекційних хвороб. Це пов'язано, перш за все, з широким розповсюдженням збудника цього захворювання в людській популяції і потенційну здатність даного агента до ураження різних органів і тканин з розвитком, в деяких випадках тяжких захворювань, що є причиною смертельних наслідків. Також здатністю КВ до пантропізму в т.ч. макрофагів, що призводить до розвитку імунодефіциту на первинному етапі та порушення функції фагоцитозу. Появою нових штамів КВ, які здатні викликати первинне ураження НДШ з розвитком первинної пневмонії та ГРДС. Високою летальністю близько 10 % випадків при SARS-CoV та 35,4 % при MERS-CoV. Вище описані КВ набули здатності передаватися від людини до людини при прямих контактах. Проте, багато особливостей КВІ, в першу чергу з ураженням дихальної системи, в даний час вивчені явно недостатньо, а наявні відомості нерідко суперечливі. Актуальним залишається вивчення особливостей клінічної картини у дорослого контингенту. Невивченими й актуальними залишаються питання дослідження імунологічного статусу у хворих на КВІ, як ключової ланки у патогенезі недуги. На сьогодні результати багаторічних пошуків етіотропних препаратів, які ефективні для лікування хворих на КВІ, можна назвати незначними. Потребує поглибленого вивчення питання дозування цих препаратів, оптимальні терміни тривалості лікування, характер та інтенсивність імунної відповіді. Заслужовує на увагу новий препарат РНК дріжджів – нуклекс, який виявився вискоефективним при різних вірусних хворобах, однак при КВІ ефективність його потребує додаткових досліджень.

Вивчення клінічних і імунологічних особливостей КВІ та пошук ефективних засобів її лікування у дорослих склали основний зміст даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Коротка характеристика хворих та об'єм проведених досліджень

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.

Критерії включення в дослідження:

1. Наявність ГРВІ середньотяжкого та тяжкого ступенів.
2. Наявність етіологічного розшифрування КВІ.
3. Вік від 18 до 65 років.
4. Вага від 45 до 120 кг включно.
5. Заперечення прийому протівірусних засобів на догоспітальному етапі.
6. Наявність підписаної інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії невключення досліджуваних:

1. Поступлення в стаціонар після 5-го дня від початку захворювання.
2. Підтвердження прийому протівірусних препаратів на догоспітальному етапі.
3. Психічні розлади.
4. Хронічні захворювання нирок в стадії декомпенсації.
5. Захворювання крові.
6. Відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Критерії виключення досліджуваних із дослідження:

1. Переведення хворих з тяжкими проявами пневмонії, бронхіоліту, ГРДС на ШВЛ.
2. Порушення режиму прийому препаратів.
3. Передчасна, самовільна виписка з стаціонару.
4. Підвищений рівень сечової кислоти в крові (що є протипоказанням до призначення РНК дріжджів)

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.).

Відповідно до поставленої мети обстежено 150 хворих (мінімальний вік – 18 років, максимальний вік – 65 років, Me=24,50; IQR: 19,00 – 34,00), які 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.

Аналіз клінічної симптоматики і динаміки імунологічних показників лабораторно підтвердженої КВІ було проведено у 36 хворих.

Серед усіх пацієнтів переважали чоловіки – 87 (58%), жінок було – 63 (42%). Переважну більшість склали 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 були розподілені таким чином: ступінь середньотяжкий – у 95 (63,3%), тяжкий – 55 (36,7%) осіб. Пацієнтів з перебігом хвороби легкого ступеня тяжкості – не було. Детальна характеристика хворих за представленими показниками продемонстрована в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика обстежених осіб за віком та статтю

| Стать | Вік, роки | | | | | | | |
|----------|------------|----|-------|------|-------|-----|-------|-----|
| | 18-24 | | 25-34 | | 35-44 | | 45-65 | |
| | Число осіб | | | | | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Чоловіча | 51 | 34 | 18 | 12 | 8 | 5,3 | 7 | 4,7 |
| Жіноча | 30 | 20 | 20 | 13,3 | 5 | 3,3 | 11 | 7,3 |
| Всього | 81 | 54 | 38 | 25,3 | 13 | 8,6 | 18 | 12 |

Діагноз КВІ та інших ГРВІ встановлювали згідно з використанням класифікацій наведених у Міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10, ВООЗ, 2006), а також класифікацій інфекційних і паразитарних хвороб М.А.

Андрейчина (2002) та Ж.І. Возіанової (2003), що враховують клінічні форми, ступінь тяжкості та ускладнення хвороби.

При об'єктивному обстеженні хворого оцінювали фізикальні ознаки функції дихання (частоту дихання (ЧД)), шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи (ССС) (частоту серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ)).

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.

У всіх пацієнтів при надходженні у стаціонар та в динаміці хвороби (на 7-й день, період ранньої реконвалесценції) показники загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою та сечі. Частина хворих обстежена з визначенням тромбоцитів, діастази сечі за загальноприйнятими методиками.

Біохімічні дослідження, що включали показники функціонального стану печінки: визначення білірубіну (мкмоль/л), АлАт, АсАт; нирок: креатиніну (мкмоль/л), сечовини (ммоль/л) та сечової кислоти визначали за відповідними методиками, які виражалися у Міжнародній системі одиниць СІ, а загальноприйняті значення – використовували як норму.

Симптом менінгізму верифікували методом проведення люмбальної пункції за згодою пацієнта, у лежачому положенні хворого після місцевого знеболення 2 % розчином лідокаїну, у проміжках L3-L4 або L4-L5. Отриманий ліквор використовували для загально клінічного, біохімічного, бактеріологічного, вірусологічного та серологічного досліджень.

При госпіталізації хворим з із запальними змінами слизової оболонки носа, рото глотки проводили бактеріологічні дослідження слизу на збудники дифтерії, менінгокок та наявність і характер супутньої мікрофлори. При потребі проводили бактеріологічні дослідження крові, сечі та калу.

Аналіз даних клінічних, лабораторних та інструментальних показників на початку дослідження не виявив суттєвої достовірної різниці між хворими двох груп.

Наявність супутньої патології серед досліджуваних осіб було діагностовано у 55 (36,7 %) випадків: з них ХОЗЛ – у 5 (9,09 %), бронхіальна астма – у 3 (5,45 %), хронічний холецистит – у 10 (18,2 %), хронічний гастрит – у 5 (9,09 %), гіпертонічна хвороба – у 13 (23,6 %), ІХС – у 8 (14,5 %), хронічний гайморит – у 7 (12,7 %), хронічний тонзиліт – у 3 (5,45 %), ознаки сечокам'яної хвороби – у 2 (3,6 %). Розподіл супутньої патології представлений на рис. 2.1.

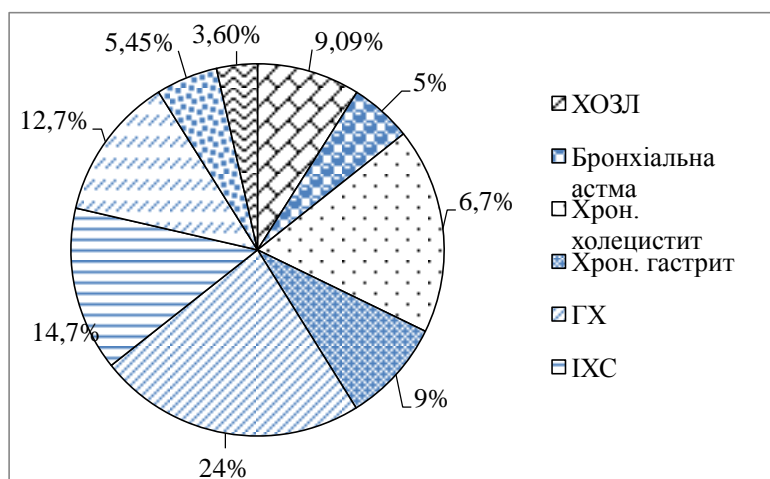


Рис. 2.1. Розподіл супутньої патології у досліджуваних хворих на ГРВІ.

Тяжка супутня патологія серед обстежених не зустрічалася, оскільки переважали особи молодого віку.

Ефективність противірусної терапії вивчали у 36 хворих на КВІ: основна група – 22 особи, в лікуванні яких використовували стандартне лікування і препарат з РНК дріжджів; контрольна група – 14 хворих, отримували лише стандартну терапію: реосорбілакт, диклофенак, амброксол.

Наведене вище стандартне лікування призначалось згідно з чинним уніфікованим клінічним протоколом [2].

2.2 Молекулярно-генетичні методи дослідження.

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

Мазки з носа відбирали дакроновими стерильними швабами з послідувачим 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. Кінець зонда відламували так, щоб він дозволив щільно закрити кришку пробірки.

Харкотиння було зібране вранці натщесерце, після попередньої гігієни порожнини ротоглотки теплою кип'яченою водою. Отримане харкотиння зберігалось в одноразових стерильних герметично закупорених контейнерах при температурі мінус 16 – 20°C і мінус 68 °C з додаванням 1 частини транспортного середовища для респіраторних збудників і 5 частин мукалізіну ("АмпліСенс®", РФ).

Для транспортування біологічних зразків використовували універсальне транспортне середовище «UTM for the Collection and Preservation of Virus, Clamidia, Mycoplasma, Ureaplasma» виробництва «Copan Diagnostics» (Італія) та транспортне середовище для зберігання респіраторних вірусів «AmpliSens» (Росія).

Для виділення нуклеїнових кислот (НК) застосовували набори: «Рибо-преп», виробництва «AmpliSens» (Росія).

Для зворотної транскрипції застосовували набори «Реверта-L», виробництва «AmpliSens» (Росія).

В роботі для ампліфікації використовували набори реагентів "АмпліСенс® ГРВІ-скрін-FL-варіант FRT» (Росія), для виявлення РНК РС-вірусу (human Respiratory Syncytial virus – hRSv), метаневмовірус (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: пандемічеський – 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.

ПЛР-дослідження складається з наступних етапів: екстракція ДНК/РНК з досліджуваних зразків, зворотна транскрипція, проведення ампліфікації з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією в режимі «реального часу»; аналіз та інтерпретація результатів.

Вказані дослідження виконувалися на кафедрі вірусології НМАПО імені П. Л. Шупика (під керівництвом зав. кафедри – д.мед.н., професора Дзюблик І.В., безпосередні виконавці – к.мед.н., доцент Кукало О.В., асистент Соломко Ю.О.).

2.3 Імунологічні дослідження

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 [177]. 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, індукуючий, резервний) відмічаються у % [100].

Кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за методом Ю. А. Гриневича і А.Н. Алферова, а снованим на селективній преципітації комплексів антиген-антитіло в 3,75 % полі етиленгліколі з наступним фотометричним визначенням преципітату [100].

Вивчали динаміку показників субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів у 36 хворих на КВІ до лікування та в період ранньої реконвалесценції (7 доба хвороби) у осіб основної групи – 22 та контрольної групи – 14.

Вказані дослідження були проведені у лабораторії відділення клінічної імунології Київської міської клінічної лікарні № 1 (зав. відділом – Машенська Т. В.).

2.4 Інструментальні та інші методи дослідження.

Хворим з бронхолегеневими ураженнями здійснювали рентгенографію органів грудної клітки, яку виконували у двох проекціях (пряма та бокова), одно- або дворазово; додаткових синусів носа та електрокардіографію.

Цінність рентгенологічного дослідження полягає не тільки в самому фаті візуалізації пневмонічної інфільтрації, тобто у верифікації діагнозу пневмонії (як правило, за наявності відповідних клінічних ознак), а й в оцінці динаміки патологічного процесу та повноти одужання.

Основні рентгенологічні ознаки пневмонії: локальне ущільнення (затемнення, інфільтрація) легеневої тканини у поєднанні з відповідною симптоматикою інфекції НДШ. При відсутності симптому ущільнення легеневої тканини рентгенологічний висновок про наявність пневмонії неправомірний.

Крім того, рентгенографія дає можливість проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями (за даними Європейського респіраторного товариства, 2011) [14].

2.5 Статистична обробка матеріалу

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 (при $n < 5$). Для визначення факторів ризику (RR) та прогнозування ефективної терапії розраховували ВШ (відношення шансів) і його 95 % довірчий інтервал (CI). Результати вважали статистично значущими при рівні $p < 0,05$.

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). [224, 225].

Дані наведені у даному розділі опубліковані у статтях:

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. 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).*

4. Дуда О.К. Особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій, спричинених коронавірусами I 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).*

5. Дуда О.К. Амброксол у комплексному лікуванні хворих на гострі респіраторні захворювання / О.К. Дуда, В.О. Бойко, Л.П. Коцюбайло // Новості

медицини и фармації. – 2016. – № 13 (589). – С. 8. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літературних даних, отриманих результатів, написання та підготовку статті до друку).*

6. 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).*

7. Особливості імунологічних показників у хворих на коронавірусні 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).*

РОЗДІЛ 3

ПИТОМА ВАГА КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В СТРУКТУРІ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДОРΟΣЛИХ

Неспроможність лабораторної мережі практичної ланки охорони здоров'я до своєчасної верифікації діагнозу «КВІ» ускладнює роботу інфекційної служби як на етапі постановки діагнозу, так і при лікуванні хворого. На сьогодні інформація щодо груп, територій і чинників ризику для КВІ для різних регіонів України є відсутньою.

У 150 хворих, госпіталізованих з діагнозом «ГРВІ», відібрано мазки з носа та харкотиння для з'ясування етіології недуги.

З епітелію клітин носових ходів позитивні результати на РНК риновіруси (RV) отримано у 55 зразках (36,7 %), ДНК аденовірусів (AdV) – у 36 (24 %) осіб, РНК респіраторно-синтиціального вірусу (RsV) – у 10 (6,7%) осіб та РНК метапневмовірусів (MpV) – у 3 (2 %) осіб. У 12 пацієнтів виявлено по 2 – 3 ДНК/РНК респіраторних вірусів одночасно. Вірус грипу А «сезонного» - у 12 (8,0 %) осіб (рис. 3.1).

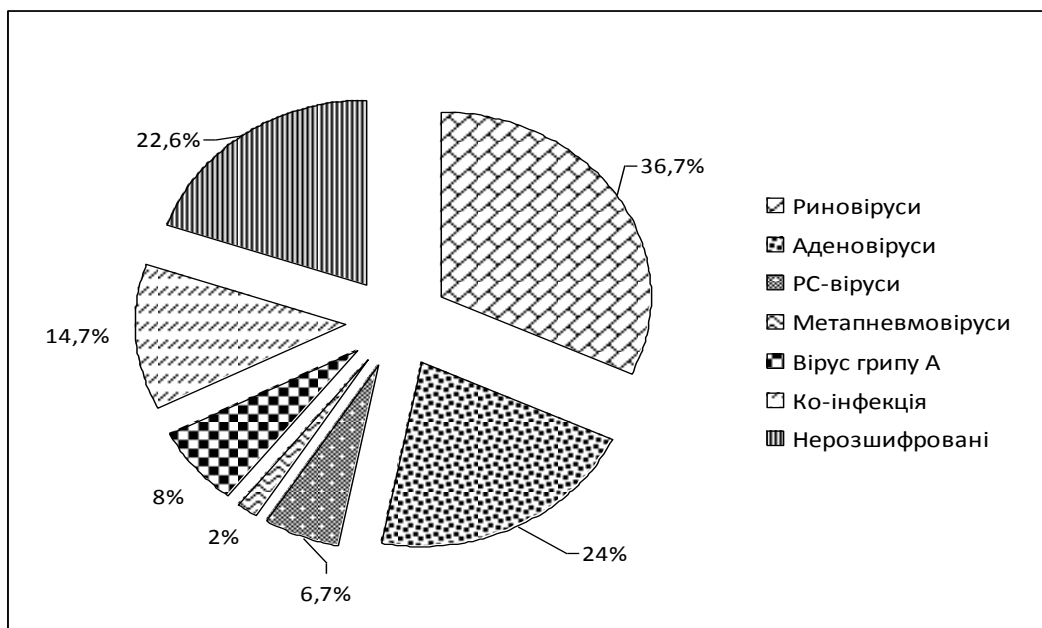


Рис. 3.1. Частота виявлення збудників ГРВІ у дорослих методом ПЛР (мазки з носа), %

Ко-інфекція була виявлена у 22 (14,7 %) пацієнтів. У 34 хворих етіологія ГРВІ залишилася не розшифрованою.

Найчастіше зустрічалися в поєднанні риновіруси з аденовірусами та вірусами грипу А («сезонного»). Коронавіруси не знайдено в жодному випадку.

У 34 (22,6%) хворих етіологія ГРВІ залишилася не розшифрованою.

При дослідженні харкотиння методом мультиплексної ПЛР у дорослих в 36 зразках виявлені РНК респіраторних коронавірусів І-шої та ІІ-ої антигенних груп, що склало 24 % випадків. РНК РС-вірусів – 13 (8,7 %), метапневмовірусів – 3 (2 %) та ДНК аденовірусів – 16 (10,7 %). Ко-інфекція – у 7 зразках (4,7 %) (рис.3.2.).

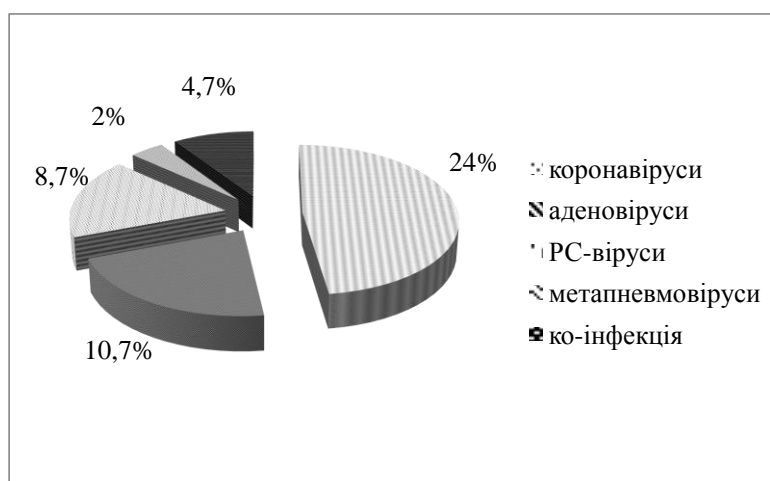


Рис. 3.2. Частота виділення збудників ГРВІ у дорослих хворих, методом ПЛР (харкотиння), %

РНК риновірусів у харкотинні не виявлялися. РНК метапневмовірусів у дорослих хворих на ГРВІ виявляються і з клітин епітелію носових ходів, і у харкотинні, що підтверджує здатність даних вірусів до ураження як відділів ВДШ, так і НДШ.

Аденовіруси, як збудники респіраторних інфекцій займають від 10 до 24 % випадків у групі дослідження. Виступають найчастіше в асоціації з КВ при ураженні відділів НДШ.

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 нижніх дихальних шляхів хворих на КВІ.

В момент госпіталізації всім пацієнтам проводили забір матеріалу з ротоглотки на мікрофлору (бактеріологічний посів). Частота та дизайн виявлення бактеріальних копатогенів у хворих на ГРВІ показана на рисунку 3.3.

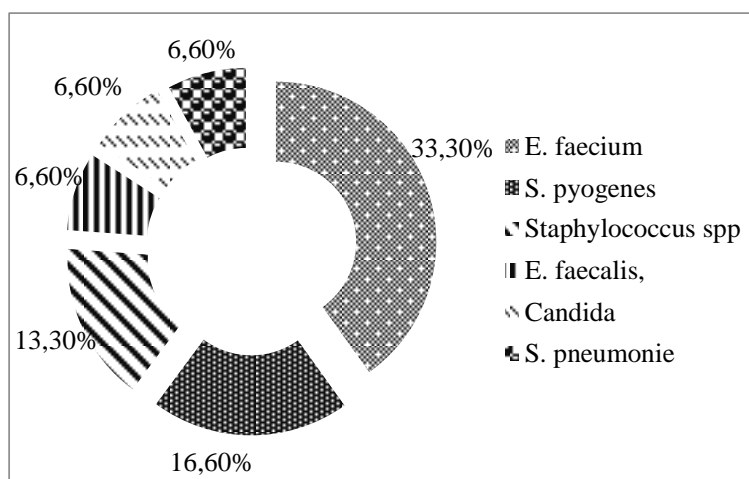


Рис. 3.3. Частота та дизайн виявлення бактеріальних копатогенів у хворих на ГРВІ

Цікавими фактами є те, що при повноцінному та різноманітному обстеженні хворого на ГРВІ лікар зустрічається з моно-інфекцією до 3 % випадків. Оскільки, у одного пацієнта може зустрічатися поєднання інфекцій, оспричинені декількома респіраторними вірусами (від 2 до 3 видів) та при

дослідженні мікробного пейзажу слизової ВДШ можуть бути виділені різні штами бактерій, що в нормі не заселяють слизові оболонки ротоглотки. Данними результатами нехтувати неможна, адже всі вони в певній мірі сприяють розвитку ускладнень. Найчастішими копатогенами були ентерококи та стрептококи.

Антигенна приналежність респіраторних КВ у хворих на ГРВІ наведена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Антигенна приналежність 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 |

Примітки: n – кількість обстежених.

З наведених даних чітко помітно, що частіше у дорослих хворих на КВІ причиною недуги є КВ II-гої антигенної групи (OC43, HKU1).

Встановлений відсоток виявлення КВ різних антигенних груп методом ПЛР у дорослих хворих на ГРВІ узгоджується з літературними даними [1,4,28,57].

Подібна виражена зміна домінуючої групи КВ спостерігалася головним чином у групі віком від 25 до 44 років, що підтверджує циркуляцію декількох респіраторних вірусів у найбільш мобільній віковій групі.

Для визначення впливу на різні відділи респіраторної системи КВ було розподілено за частотою зустрічання різних АГ КВ у хворих на КВІ з ураженням ВДШ та НДШ (показано на рис. 3.4).

Після проведеного обчислення ми бачимо, що КВ I АГ найчастіше спричиняють ураження ВДШ – 57,1 % випадків, а КВ II АГ – лише у 9,1 % випадків.

Цікавими даними є те, що КВ II АГ у 90,9 % випадків є причиною тяжкого ураження відділів НДШ з розвитком пневмоній та ГРДС, напроти КВ I АГ – лише у 42,9 % випадків є причиною таких уражень.

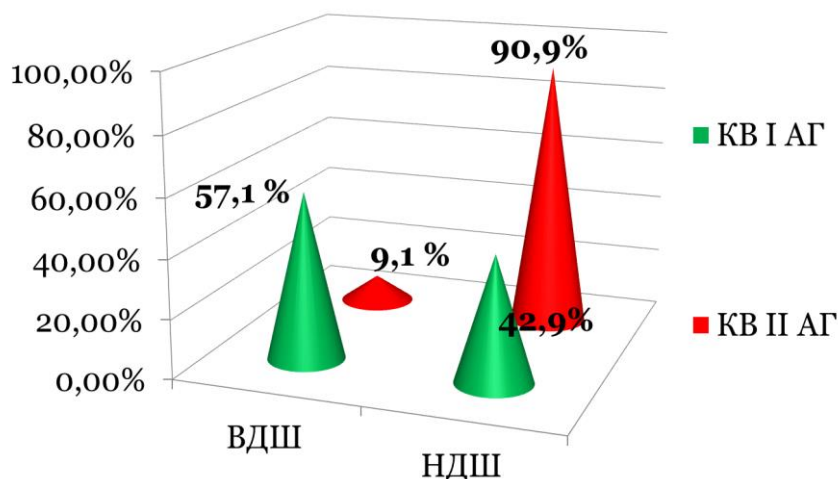


Рис. 3.4. Взаємозв'язок різних АГ КВ з ураженнями відділів ВДШ та НДШ, %

Подібний феномен було описано і пов'язано з відсутністю або неміцністю у них специфічного імунного захисту та виникненням реінфекцій, обумовлених різними штамми КВ, навіть в межах однієї і тієї ж групи [172].

Враховуючи високу чутливість та специфічність ПЛР для верифікації етіологічного розшифрування ГРВІ у дорослих цікаво було дослідити частоту отримання позитивних результатів залежно від терміну забору матеріалу від хворих на ГРВІ (див. таб. 3.2.).

Проаналізувавши отримані результати, можна впевнено сказати про чітку залежність частоти отримання позитивних результатів (тобто виділення нуклеїнових кислот респіраторних вірусів) від термінів забору (дня хвороби на момент госпіталізації) матеріалу для дослідження.

При проведенні дослідження методом ПЛР впродовж 1–2-ої доби хвороби

від 85 пацієнтів, виділено 104 види ДНК/РНК респіраторних вірусів (122,3 %). Від 56 хворих госпіталізованих впродовж 3–4-ої доби хвороби ідентифіковано 62 види ДНК/РНК респіраторних вірусів (110,7 %). А від 9 пацієнтів госпіталізованих на 5-ту добу хвороби і пізніше – відповідно лише 7 (77,7 %) видів ДНК/РНК збудників ГРВІ ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2

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.

Отже, від 150 хворих у зразках біологічного матеріалу (мазки з носа та харкотиння) всього виділено 173 види ДНК/РНК 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 ($p < 0,05$).

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 %). Нозологічні варіанти показані на рис. 3.5.

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

Проаналізувавши ці дані, стає зрозуміло чому в сучасних умовах ми не зустрічаємо легких форм КВІ серед дорослих, адже ураження ВДШ відмічалось лише у 4 % випадків.

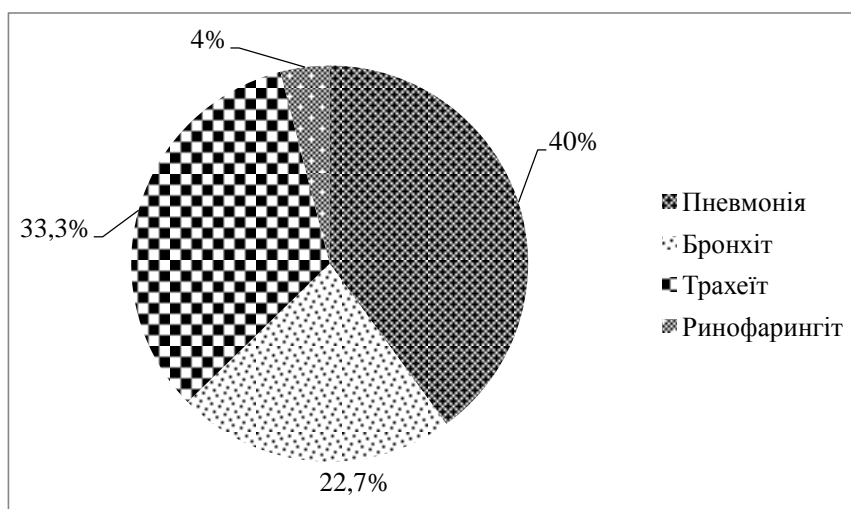


Рис. 3.5. Нозологічні варіанти ураження відділів дихальної системи у хворих на КВІ

Разом з тим, КВ моно-інфекція виявлялася лише в 3,0 % випадків, середнє співвідношення моно- і мікст-інфекції склало 1:3,3 (табл. 3.3).

Частота виявлення КВ в різних вікових групах варіювала від 15,5 % (25–45 р.) 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 %). Мікст-інфекція реєструвалася у тричі частіше, а це 27 хворих (75 %), і переважала у віковій групі 18 – 24 роки – 11 (91,6 %), а у хворих старше 45 років – 8 (88,8 %) випадків. Ці результати нам показують чому тяжкий перебіг хвороби наявний у молодому віці при відсутності супутньої патології.

Таким чином, для найбільш ефективної верифікації діагнозу ГРВІ необхідно проводити забір мазків з носа та харкотиння на початку хвороби (від 1-го дня по 4-й, ($p < 0,05$)), а для підтвердження КВІ необхідно відбирати харкотиння.

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.

Вивчали сезонне підвищення захворюваності на КВІ серед хворих, де відмічено, що у міжепідемічний період практично не зустрічається, а найбільша частина спалахів спостерігається у грудні, сягаючи піку у лютому та згасаючи в квітні (рис. 3.6).

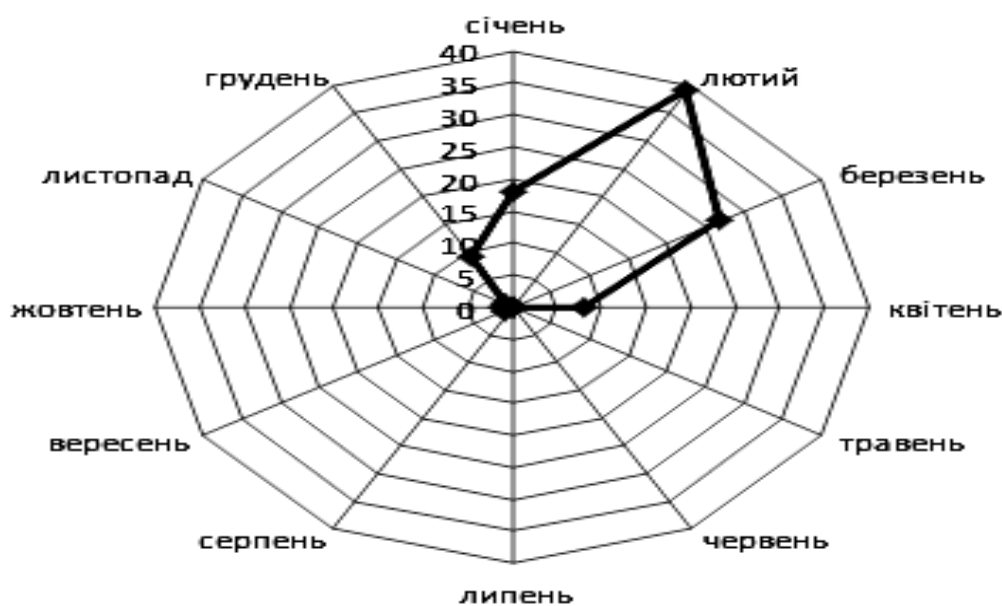


Рис. 3.6. Середній показник сезонності коронавірусної інфекції у дорослих

Встановлені сезонні і місячні підвищення захворюваності на КВІ – показують, що етіологічна значимість її збудників в окремі місяці була нерівномірною, з коливаннями від 1,0 до 33,7% випадків серед всіх хворих на ГРВІ, що ототожнюється з літературними даними і залежить від географічного розташування [1, 9, 27].

Однак, ці дані відображають лише питому вагу КВ в етіологічному спектрі хворих на ГРВІ, що були госпіталізовані. Така особливість показників захворюваності може бути обумовлена КВ різних антигенних груп (І або ІІ).

Таким чином, наведені дані свідчать про хвилеподібну циркуляцію КВ в людській популяції.

Данні наведені у цьому розділі опубліковані у статтях:

1. Коцюбайло Л.П. Клініко-лабораторна характеристика коронавірусної інфекції у дорослих / Л.П. Коцюбайло // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. пр. Української військово-медичної академії. – К., 2014. – Вип. 42, т. 2 – С. 174–180.
2. 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*).
3. 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*).
4. 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).*

5. 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).*

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

У ДОРΟΣЛИХ

Важливим завданням ми вважали визначення ряду параметрів та характеристик у 36 хворих (24 %) на КВІ на момент госпіталізації, що дозволили би описати клінічні критерії діагностики КВІ на етапі надання первинної медико-профілактичної допомоги хворим з проявами ГРВІ. До таких належать початок хвороби, ступінь тяжкості, первинні симптоми та клінічні синдроми в період розпалу хвороби, терміни госпіталізації, прийом протівірусних препаратів на догоспітальному етапі, розвиток ускладнень.

Для визначення тяжкості захворювання враховували ступінь підвищення температури тіла і її тривалість, виразність і тривалість інтоксикації (загальна слабкість, головний біль, міалгії, ломота в тілі і суглобах, нудота, блювання), катарального синдрому (дертя в горлі, осиплість голосу, нежить, кашель).

Підвищення температури тіла до фебрильних цифр протягом 3-4-х діб, вираженій інтоксикація і катаральні прояви свідчили про середньотяжкий ступінь хвороби.

Тяжкий ступінь хвороби діагностували при гострому початку, підвищенні температури тіла до 39-41 °С, різко вираженій інтоксикації, сильних міалгіях, значній загальній слабкості, порушенні свідомості та маренні, галюцинаціях, непритомному стані, судомах. Розвиток ускладнень з боку органів дихання підсилював тяжкість хвороби.

Враховуючи, що звернення за медичною допомогою населення є пасивним процесом і визначається рядом обставин: ступенем тяжкості проявів хвороби, матеріальним статусом хворих, то оцінити однозначно цей показник неможливо.

Результати розрахунків середніх показників дня звернення за медичною допомогою і термінів госпіталізації з урахуванням вікових категорій хворих і антигенних груп КВ, що спричинили захворювання, представлено на рис. 4.1.

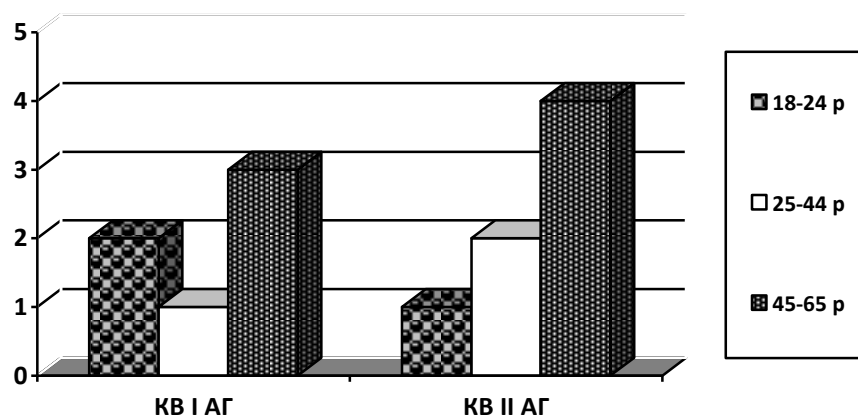


Рис. 4.1. Середні показники дня госпіталізації хворих на КВІ з урахуванням вікових категорій та антигенної групи КВ

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.

Нами проаналізовано взаємозв'язок термінів госпіталізації хворих на КВІ та інші ГРВІ, із урахуванням ступенів тяжкості хвороби (див. табл. 4.1.).

Таблиця 4.1.

День госпіталізації хворих й ступінь тяжкості КВІ та інших ГРВІ

| Діагноз | Розподіл хворих за термінами госпіталізації (дні) та ступенем тяжкості | | | | | |
|--------------|---|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | 18-24 p | | 25-44 p | | 45-65 p | |
| | середньо тяжкий | тяжкий | середньо тяжкий | тяжкий | середньо тяжкий | тяжкий |
| КВІ | 1,7 | 1,3 | 1,4 | 1,2 | 3,5 | 2,2 |
| Інші ГРВІ | 2,1 | 1,8 | 1,5 | 1,4 | 4,1 | 2,7 |

Як видно з табл. 4.2, у віковій групі 25-44 роки були найменші середні

терміни госпіталізації в залежності від ступеня тяжкості хвороби, але не залежали від виду збудника. На відміну від вікової групи 45-65 років, де терміни середньої госпіталізації значно скорочувалися в залежності від ступення проявів недуги, що може бути пов'язано з загостренням супутньої патології.

Таким чином, аналіз загальної характеристики хворих в залежності від виду збудника, ступеня тяжкості хвороби на момент госпіталізації свідчить про те, що 87 (58,0 %) хворих у віці 18 – 44 роки звертаються за медичною допомогою на першу – другу добу від початку хвороби, що позитивно впливає на раннє призначення етіотропної терапії і попереджує розвиток ускладнень, а пацієнти старше 45 років перші два дні займалися самолікуванням, а до стаціонару надходили на 3 – 4 добу недуги.

У таблиці 4.2 висвітлені узагальнені дані щодо основних синдромів у сукупній групі хворих на КВІ.

Таблиця 4.2

Синдромальні комплекси у хворих на КВІ

| Синдромальні комплекси | Загальна кількість хворих у яких виявлено синдром (n=36) | |
|---------------------------|--|-------|
| | Абс. | % |
| Загально-інтоксикаційний | 36 | 100 |
| Ураження НДШ | 33 | 91,6* |
| Ураження ВДШ | 12 | 33,3 |
| Ураження нервової системи | 10 | 27,7 |
| Ураження ШКТ | 18 | 50 |

Примітка: * - статистично значима достовірність при $p < 0,05$.

У сукупній групі хворих на КВІ провідним синдромом був загальноінтоксикаційний, який визначався у кожного пацієнта, але його прояви відрізнялися за інтенсивністю симптомів та їх тривалістю.

У 33 (91,6 %) хворих були прояви ураження НДШ (бронхіт, пневмонія), то

прояви ураження ВДШ лише у 12 (33,3 %) пацієнтів. Ці дані підтверджують тропність КВ до НДШ, без залучення в процес ВДШ ($p < 0,05$).

Серед хворих даної групи ГІС відмічався – у 18 (50,0 %) випадках з проявами помірної нудоти та одно- чи дворазового послаблення стільця. У хворих іншої етіології ГРВІ лише у 4 (3,5 %) випадків. ГІС відмічався у перші 3 доби хвороби, прояви якого могли зберігатися протягом 1–3 днів, а у віці 45 – 65 років – біль в животі, нудота, блювання і одно- чи дворазове послаблення стільця впродовж доби. При цьому спроби виявити у хворих на КВІ з проявами ГІС 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 ГІС, чим підтверджується тропність КВ II АГ до ентероцитів та їх роль у розвитку вірусних діарей.

У даної групи пацієнтів при інтерпретації результатів копрограми було виявлено підвищення кількості лейкоцитів, наявність нейтрального жиру, залишків неперетравленої клітковини та мязевих волокон, наявність слизу в значній кількості. Такі показники були свідченням запалення слизової кишківника, а не просто проявом інтоксикаційного синдрому.

Ознаки БОС відмічено – у 1 хворого (2,8 %). У 26 (72,2 %) хворих даної групи захворювання перебігало з клінічними проявами пневмонії, а рентгенологічно на першу добу було підтверджено лише у 6 (23,1 %) випадках. У 8 (22,2 %) пацієнтів при первинному огляді було виявлено симптом менінгізму, після проведеної люмбальної пункції та мікроскопічного дослідження ліквору менінгіт не було підтверджено в жодному випадку.

Основні симптоми та прояви ураження дихальної системи з частотою їх реєстрації показано на рис. 4.2.

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 (2,8 %)

– середній отит, у 2 (5,5 %) – синусит, у 1 (2,8 %) – пієлонефрит.

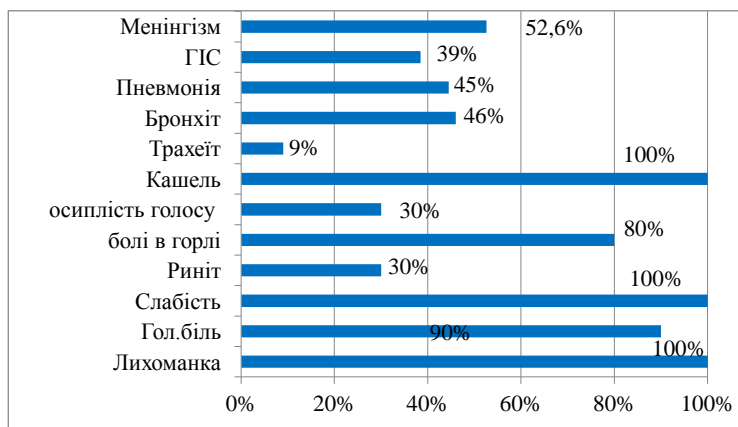


Рис. 4.2. Частота основних симптомів та проявів у хворих на КВІ

Отже, незавжди у пацієнта при КВІ з клінічними проявами пневмонії при об'єктивному огляді рентгенологічно буде підтверджена пневмонія. Така підступність КВІ у дорослих є небезпечною для розвитку ГРДС без раннього призначення відповідної терапії.

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

відмічалися 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, із-за поліморфізму клінічних симптомів.

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 та послаблення стільця. При бактеріологічних посівах випорожнень чи блювотних мас патогенні кишкові бактерії не виділялися, а у 3 (37,5 %) були виділенні підвищенні цифри кишкової палички з гемаглютинуючими властивостями. Отже, наші результати надають можливість думати про тропність КВ до ентероцитів та здатність викликати вірусні діареї без допомоги додаткових факторів.

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 % (і то в поєднанні з іншою вірусною інфекцією) 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 ($p < 0,05$).

Перебіг недуги середньої тяжкості спостерігався у 20 (54,3 %) хворих на КВІ, а тяжкого ступеня у 16 (45,7 %) хворих, у 60,4 % на РС-інфекцію та у 73,9 % - на аденовірусну інфекцію ($p < 0,05$). Легкого перебігу хвороби не було. Таким чином, відмічається тенденція КВІ до тяжкого перебігу.

З'ясували віковий склад пацієнтів залежно від кількості виявлених видів вірусів, які могли бути етіологічними чинниками недуги. Найчастіше поєднання КВ з різними респіраторними вірусами реєстрували у віковій групі 18-24 роки – 11 (91,6 %), а у групі 25-44 років – 8 (53,3 %); у віці старше 45 років поєднання вірусів мало місце у 8 (88,8 %) хворих ($p < 0,01$). Моноінфекція в цих же вікових групах спостерігалася відповідно у 8,3, 46,6 та 11,1 % ($p < 0,05$).

На третю та четверту добу хвороби до стаціонару надійшло 56 (37,3 %). На 5-ту добу хвороби госпіталізовано лише 9 (6 %) пацієнтів. Такі показники свідчать про хороший рівень обізнаності щодо тяжких наслідків хвороби при пізніх термінах звернення за медичною допомогою ($p < 0,001$).

Майже у кожного третього хворого госпіталізованого в стаціонар мало місце ураження відділів НДШ (бронхів або легенів).

Частота бронхітів була найбільш високою у випадках одночасної участі КВ з аденовірусами (приблизно такаж, як і при моноінфекціях, обумовлених збудниками, що поєднуються з КВ), але більш рідше – при корона – грипозних, причому залучення до патологічного процесу бронхів при цих мікст-інфекціях зазначалося рідше, ніж при ізольованій грипозній або аденовірусній інфекції.

Залучення в інфекційний процес легень було максимальним при ГРВІ, що обумовлені поєднанням КВ з респіраторно-синцитіальним та аденовірусами.

Питома вага КВ в етіології захворювань практично, не завжди залежить від рівня ураження респіраторного тракту, лиш трішки переважає у осіб з пневмонією.

Такі «класичні» катаральні прояви у хворих на КВІ в носоглотці були наявні тільки у 4,1% випадків. На відмінну від хворих з іншими респіраторними вірусами (рино-, грипу, адено-), де симптом нежитю займав третє місце серед основних скарг ($p < 0,05$).

У більшості осіб на початку захворювання, на відміну від грипу, РСВ- і аденовірусної інфекції, досить часто (в 89,8% випадків) спостерігався сухий надсадний кашель з вираженою осиплістю голосу.

У 9,4% випадків КВІ супроводжувалася стенозом гортані, з ознаками несправжнього крупу.

Достовірно частіше, ніж при порівнюваних інфекціях (в 18,3% випадків проти 6,7% при грипі, 4,9% - при РСВ і 8,7% випадків - при аденовірусної інфекції, ($p < 0,05$) мало місце ураження середнього вуха.

Тривалість основних симптомів КВІ та лихоманки, а також днів хвороби серед групи дослідження наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

**Показники тривалості основних симптомів КВІ та лихоманки
відповідно тривалості хвороби в днях**

| Тривалість в днях | Me | IQR |
|-----------------------|----|------|
| КВІ | 7 | 7-11 |
| Лихоманки | 5 | 3-6 |
| Основних симптомів | 8 | 6-12 |
| Інтоксикації | 2 | 2-2 |

При бронхіті захворювання у багатьох хворих розпочиналося і розвивалося приблизно так само, як і за відсутності бронхолегеневих поразок.

Приблизно у 8,1 % хворих з бронхітом при КВІ, на відміну від всіх порівнюваних інфекцій, спостерігався ГІС, симптоматика і вираженість якого були подібні описаним вище при ГРВІ з ураженням відділів ВДШ.

Практично так само часто, як і при відсутності втягування в процес бронхів, діагностувалися ураження середнього вуха (у 15,8% випадків).

У 36 (24,0%) хворих на КВІ, як і при грипі, на початку захворювання в основному мав місце сухий кашель, який досить швидко трансформовувався в кашель з харкотинням, зберігаючись разом з фізикальними змінами в легенях (у вигляді різнокаліберних хрипів) більш тривалий час, ніж при грипі та РСВ-інфекції

Рентгенологічна картина при бронхіті у хворих на КВІ описувалася, як розширення коренів бронхів та посилення легеневого малюнку, особливо в нижніх легеневиx сегментах.

Визначалося двостороннє посилення легеневого малюнку, який набував тяжистої фрагментарності, а іноді коміркової структури з нечіткими контурами і порушенням структурності коренів.

Максимальна вираженість рентгенографічних змін спостерігалася при наявності бронхообструктивного синдрому, з ознаками якого асоціювалися ущільнення та низьке розташування куполів діафрагми внаслідок здуття легеневої тканини.

Клінічні прояви уражень легенів у хворих на КВІ порівнювалися з такими, як при грипі та хворих на ТГРС (у дорослих) [73].

При проведенні фізикального обстеження: перкуторно у 85 (56,7 %) хворих, з них 10 (21,3 %) з КВІ – виявили ясний легеневий звук. У 65 (43,3%) хворих, з них 26 (40 %) пацієнтів з КВІ – вкорочення звуку.

При аускультатії легенів везикулярне дихання було у 54 (36%) пацієнтів, інших – 96 (64%) змінене: жорстке – у 31 (32,3%), ослаблене у 65 (43,3%). У 52 (34,7%) осіб відзначали сухі хрипи.

У 65 (43,3 %) хворих недуга ускладнилася пневмонією. У 62 (95,4%) з них діагноз основного захворювання був етіологічно розшифрований: у 21 (33,8%)

осіб виявлено моноінфекцію (19,7% від усіх хворих з моноінфекцією), у 41 (66,1%) – полі інфекцію ($p < 0,001$) (16,9 % від усіх хворих з полі інфекцією).

У пацієнтів, яких виникла пневмонія, основне захворювання було спричинене вірусами: коронавірусами – у 26 (40%), аденовірусами – 15 (23,1%), РС-вірусами – 8 (12,3%), метапневмовірусами – 2 (3,1%) осіб, вірусами грипу – 11 (17 %).

Серед інших ускладнень у 85 (56,7%) хворих були гострий бронхіт, трахеїт, синусит, менінгізм, менінгіт – 1 (1,2 %), у 5 (5,9%) – загострення БА, ХОЗЛ – 6 (7,05 %), хронічного пієлонефриту – 3 (3,5 %) (див. табл. 4.4).

Особливої уваги потребує симптом менінгізму, який був наявний у 20 (13,3%) пацієнтів при поступленні або/чи впродовж двох діб перебування на стаціонарному лікуванні. 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 %).

Частота ускладнень в обстежених хворих на КВІ та інші ГРВІ залежно від кількості збудників

| Ускладнення | Разом (n=150) | | Моноінфекція (n=27) | | Мікст інфекція (n=93) | |
|---|------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|
| | Абс | % | Абс | % | Абс | % |
| Пневмонія | 65 | 43,3 | 15 | 23,1 | 47 | 72,3* |
| Бронхіт | 31 | 20,6 | 13 | 41,9 | 18 | 58,1 |
| Синусит | 17 | 11,3 | 5 | 29,4 | 12 | 70,5 |
| ГРДС | 1 | 0,7 | - | - | 1 | 100* |
| Загострення БА | 5 | 3,3 | 3 | 60,0 | 2 | 40,0 |
| Загострення ХОЗЛ | 6 | 7,05 | 3 | 50 | 3 | 50 |
| Загострення хронічного пієлонефриту | 3 | 2,0 | 2 | 66,7 | 1 | 33,3 |
| Несправжній круп | 2 | 1,3 | 1 | 50 | 1 | 50 |
| Менінгізм | 20 | 13,3 | 12 | 60 | 7 | 35* |

Примітка: * - різниця достовірна при порівнянні з моно-інфекцією.

Оскільки, статистично зачуща різниця відмічається у проявах менінгізму при моно-інфекції, можна думати про домінанту у клінічних ознаках та тропність респіраторних вірусів до нервової системи, як коронавірусів, так і риновірусів.

Отримані дані повністю співпадають з даними зарубіжних дослідників, які і в теперішній час продовжують вивчати роль коронавірусів у розвитку захворювань центральної та периферичної нервової систем. Всім хворим з проявами менінгізму було проведено люмбальну пункцію із забором ліквору для подальшого уточнення діагнозу з мікроскопічним, бактеріологічним та

вірусологічним дослідженням ліквору в лабораторії на базі Київської міської клінічної лікарні № 4.

Менінгіт, не уточненої етіології було підтверджено у 1 хворого (0,7 % від загальної кількості обстежених) та 5 % випадків від хворих з симптомами менінгізму, тому нехтувати проведенням лікувально-діагностичної люмбальної пункції при виявленні у хворих на ГРВІ ознак менінгізму (думаючи, що це прояви інтоксикаційного синдрому) – не можна.

На відміну від ТГРС, в наших спостереженнях в одному випадку було відмічено прояви гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Летальність в групі обстеження склала 0,7 % випадків.

Пневмонію підтверджено рентгенологічно у 65 хворих (43,4 %). У 17 (26,2 %) пацієнтів рентген обстеження органів грудної клітки було виконано ще на догоспітальному етапі, у 48 (73,8 %) – у день надходження на стаціонарне лікування. Пацієнти у яких змінювалася клінічна картина перебігу хвороби і були відмічені ознаки розвитку ускладнень зі сторони дихальної системи – рентгенологічне обстеження проводили після 3-5-ої доби госпіталізації.

Зміни у легенях при рентгенологічному обстеженні визначались у вигляді інфільтрації (44 хворих, 67,7 %) або посилення легеневого малюнка (відповідно 21; 32,3 %). Пневмонія була однобічною 45 (69,3 %); двобічною – у 20 (30,7 %); вогнищевою – у 45 (69,2 %), полісегментарною у 19 (29,3 %), тотальною – у 1 (1,5 %) з розвитком гострого респіраторного дистрес синдрому. Відзначалося переважне ураження сегментів нижньої долі правої легені ($p < 0,05$). Достовірно частіше, ніж при грипі (в 36,3% випадків) в процес залучалося 3 і більше легневих сегментів ($p < 0,05$). Інфільтрація мала переважно неповний сегментарний характер, з перших днів захворювання визначалися негомогенності затемнення.

Рентгенконтроль, проведений 11 хворим через 3-5 діб у зв'язку з наростанням фізикальних змін і дихальної недостатності, свідчив про негативну

динаміку, перехід вогнищевої пневмонії в полісегментарну (6 випадків), субтотальну (1) та тотальну (1).

Як правило, мало місце порушення структурності кореня легені. Обструктивний компонент відзначався у 3 осіб, а ателектатичний - в одиничних випадках. При ТГРС рентгенологічна картина на першому тижні захворювання практично збігалася з КВІ, зумовленою КВ 229Е або ОС43, за винятком відсутності внутрішньогрудної лімфаденопатії і обструктивного компонента [73,76].

Відмінною рентгенологічною особливістю пневмоній при КВІ було посилення легеневого малюнка, як в зоні пневмонического ураження (приблизно у 2/3 хворих), так і поза її межами (в 52,6% випадків), що свідчило про перибронхіальні або периваскулярні реакції, які іноді розцінювалися як інтерстиціальна пневмонія, що спостерігалось при пневмоніях спричинених мікоплазмою та хламідією, ТГРС і відсутнє в більшості випадків при грипі [53]. Ця ознака, можливо, вказувала на розвиток супутнього бронхіту, який не завжди виявлявся при аускультатії. На відміну від пневмоній, що спричинені мікоплазмою, і, тим більше, при ТГРС [96, 122], у випадках ураження легень при КВІ, як і при грипі, спостерігали більш швидку позитивну рентгенологічну динаміку, тому ранній рентгенологічний контроль є важливим для диференціальної діагностики етіології цих захворювань.

З боку серцево-судинної системи у хворих з неускладненим перебігом КВІ та інших ГРВІ з пневмонією суттєвої різниці не виявлено ($p>0,05$). Так, при неускладненому перебігу недуги збільшення частоти серцевих скорочень було у 109 (72,6 %), ослаблені тони серця у 75 (50,0 %) поява систолічного шуму на верхівці серця у 54 (36 %), при пневмонії відповідно у 31 (20,6 %), у 38 (25,3 %) та у 35 (23,3 %) $p>0,05$.

Отримані дані є неочікуваними, бо для нас звично спостерігати підвищену активність серцево-судинної системи при запаленні легенів. такі результати нашоухують на припущення про серйозний вплив КВ на ЦНС.

Мікст-інфекції, обумовлені поєднаним участю КВ з іншими респіраторними вірусами, в цілому, протікали, як правило, не тяжче, а іноді і легше, ніж відповідні варіанти перебігу моноінфекції (табл. 4.8). Це залежало від безлічі факторів: послідовності розвитку асоційованих інфекцій, взаємин асоціантів один з одним, а також від активності захисних факторів індивідуума.

Вірогідною ознакою участі в процесі КВ було виявлення у дорослих з респіраторними ознаками будь-яких проявів ГРДС, описаних для моноінфекції.

У хворих на КВІ в процесі дослідження нами було відмічено не лише клінічні особливості перебігу, але й специфічні зміни показників крові. Так, зниження числа лейкоцитів відмічалось у всіх 36 (100 %) хворих, рівень яких залежав від ступеня тяжкості хвороби та розвитку ускладнень. У 22 хворих з КВІ, які в подальшому були включені в основну групу рівень лейкоцитів був: $Me=3,45$; $IQR: 3,10-3,52$; мінімальний показник – $2,8 \cdot 10^9/l$, а максимальний показник – $3,8 \cdot 10^9/l$ (нормальні показники – від 4,0 до $9,0 \cdot 10^9/l$). У 14 пацієнтів контрольної групи рівень лейкоцитів мав наступні показники: $Me=3,20$; $IQR: 3,07-3,50$; мінімальний рівень – $2,9 \cdot 10^9/l$, а максимальний – $3,8 \cdot 10^9/l$.

Тобто, дані показники свідчать про розвиток лейкопенії у хворих на КВІ, що є патогноманічним симптомом перебігу хвороби. Також, вище наведені показники свідчать про співставність груп до початку лікування: критерій Манна-Уїтні = 124,50; $p=0,340$.

Кількість паличкоядерних нейтрофілів при КВІ коливались від 3,0 до 37,0 %, (нормальні показники до 6 %). Такі показники показують рівень активності запалення та свідчать про реактивність імунної системи щодо спроможності протистояти недузі. У хворих з ускладненим пієлонефритом варіація інтенсивності змін становила від 3 до 25 %. Пацієнти з пневмонією мали показники від 6 до 37 %, причому 30,2 % - на середні показники, 69,8 % - на високі. Високі показники мали хворі з ускладненнями на синусити ($p<0,05$).

Наступним важливим показником, який змінювався у хворих на КВІ був рівень лімфоцитів (рис.4.3.).

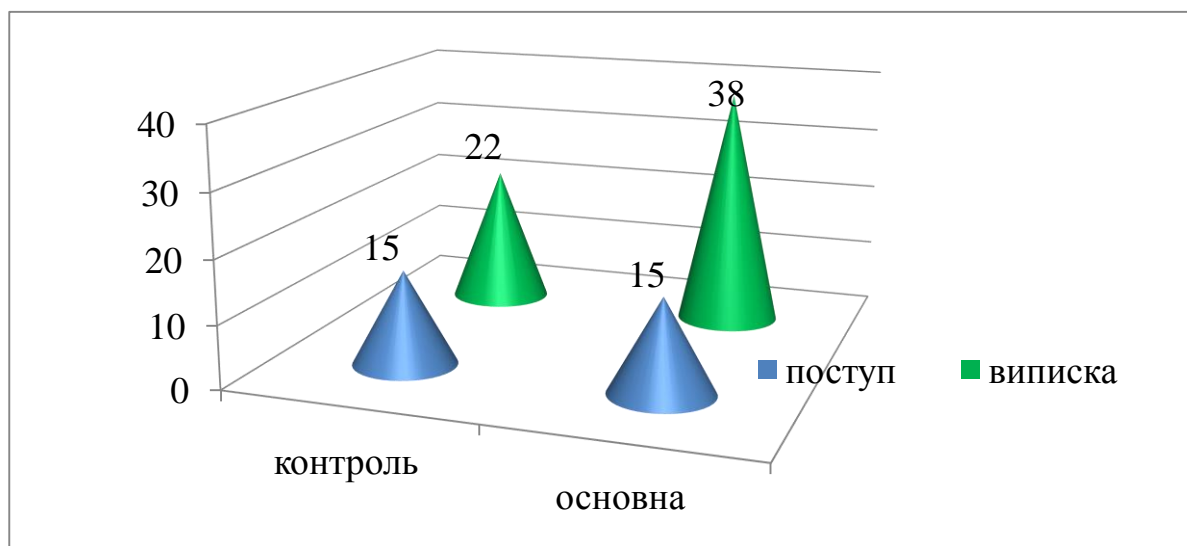


Рис.4.3. Середні показники рівнів лімфоцитів, % у хворих на КВІ розподілених на групи дослідження та терміну забору крові

Характерну варіабельність гематологічних показників хворих на КВІ (див. табл. 4.5.).

Таблиця 4.5

Варіабельність гематологічних показників у хворих на КВІ у групах дослідження

| Показники | | I група(n=22) Me, IQR | II група (n=14) Me, IQR | U-критерій Манна-Уїтні, P |
|----------------------------|------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Лейкоцити, $10^9/\text{л}$ | | 3,45; 3,10 – 3,52 | 3,20; 3,07 -3,55 | 124,50; =0,343 |
| Лімфоцити | абс. | 694,00; 527,50 – 850,00 | 664,00; 510,50 – 830,00 | 148,50; =0,86 |
| | % | 16,50; 12,00 – 19,25 | 17,00; 13,75 – 19,25 | 145,50; =0,785 |

Значення ШОЕ у хворих з КВІ (моно- та мікст-інфекцію) коливалися в межах від 4 до 48 мм/год, 31,3 % припадали на низькі показники, 24,7% - на середні, 44,0 % - високі. При ГРВІ іншої етіології – від 3 до 64 мм/год, відсотковий розподіл був практично однаковий: 35,2, 25,4, 42,1 % відповідно. Високі показники ШОЕ були більш притаманні хворим з ускладненнями: пневмонією, синуситами, пієлонефритами та загостренням ХОЗЛ ($p < 0,05$).

У групі дослідження не виявлено різниці між показниками еритроцитів, гемоглобіну, кольоровим показником.

Отже за нашими даними, для діагностики КВІ у дорослих хворих з проявами ураження ВДШ та НДШ характерними були: виражений інтоксикаційний синдром, висока лихоманка, гострий початок, наявність кашлю, ознаки менінгізму та ГІС. Результати загального аналізу крові були високоінформативними, а особливо зниження кількості лімфоцитів та лейкоцитів. Чим тяжчий перебіг КВІ відмічався, тим нижчими були вище названі показники периферичної крові, лише відсоток паличкоядерних нейтрофілів і ШОЕ мали тенденцію до підвищення при пневмонії, синуситах та пієлонефритах ($p < 0,05$). У 20 % хворих на КВІ відмічалася токсична зернистість нейтрофілів, що було підтвердженням інтоксикаційного синдрому. Червоні ростки крові в процес не залучалися.

Наступним етапом став поглиблений аналіз динаміки і закономірностей біохімічних показників крові у хворих на КВІ впродовж хвороби. При оцінці цього комплексу показників враховувалися: загальний білірубін (мкмоль/л) та його фракції, загальний білок (г/л), аланінамінотрансфераза (U/л), аспартатамінотрансфераза (U/л), лужна фосфатаза (U/л), гама-глутамілтрансфераза (U/л), сечовина та креатинін (ммоль/л) та сечова кислота (ммоль/л).

Проводячи інтерпретацію отриманих біохімічних показників у 5 хворих з ознаками хронічного холециститу відмічалось незначне підвищення рівня аспартатамінотрансферази – до 52 U/л та рівнів лужної фосфатази до 173 U/л. Підвищений рівень сечової кислоти у крові хворих на КВІ було відмічено лише у

8 (22,2 %) випадків до 186 U/л, ці пацієнти були віднесені до контрольної групи лікування.

Всі інші біохімічні показники не змінювалися в межах вікових норм, що підтверджує відсутність впливу КВІ на функції печінки та нирок.

Лікування хворих проводилось згідно з наказами МОЗ України та уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на грип та ГРВІ [2]. Препаратом вибору при КВІ, що входив в комплексну терапію лікування основної групи була рибонуклеїнова кислота дріжджів, а хворі контрольної групи та на ГРВІ іншої етіології приймали реосорбілакт, диклофенак, парацетамол, амброксол. У випадках пневмонії застосовували антибактерійні препарати у вигляді монотерапії або комбінації (захищені пеніциліни, цефалоспорини III-IV покоління + фторхінолони III покоління, макроліди, карбапенеми IV покоління, тощо).

Незважаючи на інтенсивне лікування, померла 1 хвора (0,7 %) у віці 33 років. Тяжкість її стану була обумовлена прогресуючим ураженням легень з розвитком респіраторного дистрес синдрому. При патологоанатомічному дослідженні виявили ознаки ГРДС, вірусної пневмонії з геморагічним компонентом.

Наводимо клінічне спостереження.

Хвора А., 33 р.(карта стаціонарного хворого № 3016, спрямована на стаціонарне лікування 12.03.13 р до інфекційного відділення Київської міської клінічної лікарні № 4 з діагнозом: Гостра респіраторна вірусна інфекція, середньої тяжкості. Негоспітальна двобічна пневмонія, тяжка форма, IV група, ДН II-III ст.

Захворіла 08.03.13 р., коли відмітила загальну слабкість, головний біль, сухий кашель та підвищення температури тіла до 38,0 °С. Лікувалася самостійно, однак стан не покращувався. 11.03.13 р хвора звертається в поліклініку за місцем проживання, де після огляду терапевтом і фтизіатром (рентгенологічно у 3-му сегменті лівої легені м'які інфільтративні вогнища та

вогнищеві зміни в правій легені середньої долі, при збереженні структури коренів). Терапевт видав направлення на планову госпіталізацію у інфекційне відділення, з яким пацієнтка 12.03.13 р самостійно прийшла до приймального відділення КМКЛ № 4 у супроводі свого чоловіка.

Після огляду чергового лікаря пацієнтка повторна направленв на рентгенографію органів грудної клітки де відмічається швидка негативна рентгенологічна динаміка (двобічна полісегментарна не госпітальна пневмонія).

При госпіталізації стан хворої оцінений, як середнього ступеня тяжкості. Скарги на гарячку, задишку при хотьбі, малопродуктивний кашель, біль у грудях, виражену слабість. Шкіра та слизові оболонки блідо-рожеві, чисті. Тахікардія (94 уд/хв), АТ 126/74 мм рт.ст. Серцева діяльність ритмічна, тони ослаблені. ЧД 24/хв. В легенях вкорочення перкуторного звуку зправа та зліва – нижче кута лопатки. Аускультативно різко ослаблене дихання над всією поверхнею легень, сухі та вологі хрипи. Живіт м'який, безболісний, край печінки виступає на 1 см нижче правої реберної дуги. Симптом поколючування негативний з обох боків. Діагностовано ГРВІ, ускладнене негоспітальною двобічною пневмонією IV група, тяжкий перебіг, ДН II ст.

Хвора була госпіталізована в бокс інфекційного відділення КМКЛ № 4. У динаміці спостереження стан хворої продовжував погіршуватися: наростали явища задишки, з'явився периоральний і акроціаноз, незважаючи на постійну інгаляцію зволоженого кисню сатурація знизилася (Sp O₂ до 65 %). Через 3 години після надходження до стаціонару була оглянута лікарем інтенсивної терапії та реанімації інфекційного відділення та за життєвими показаннями переведена у відділення інтенсивної терапії та реанімації для продовження лікування. Одразу була переведена на штучну вентиляцію легень. На контрольній рентгенограмі відзначається негативна рентген динаміка у вигляді збільшення інтенсивності інфільтративних змін в легенях, зправа від верхівки до діафрагми, зліва від II міжребер'я до діафрагми – костантовано респіраторний дистрес синдром. Через 30 хвилин хвора знепритомніла, на фоні наростання серцево-судинної недостатності наступила зупинка серцевої діяльності.

Костантовано клінічну смерть. Розпочато реанімаційні заходи, які були неефективними. 13.03.13 р. о 2.00 костантовано біологічна смерть.

В лікуванні хворої були застосовані антибіотики (цефтазидим, левофлоксацин), біовен-моно, муколітики, дезінтоксикаційні засоби, глюкокортикостероїди, оксигенотерапію, препарати для невідкладної допомоги (гепарин, сибазон, морфіну гідрохлориду).

Лабораторні показники у динаміці – лейкопенія ($2,8 \times 10^9/\text{л}$), постійний зсув лейкоформули вліво (паличкаоядерні нейтрофіли – 29 %), підвищення ШОЕ (29 мм/год).

Бактеріологічні дослідження: із ротоглотки виділено *S.viridans*, із трахеї - *S.epidermidis*, *Candida*.

При вірусологічному (посмертному) дослідженні харкотиння методом ПЛР було виділено РНК коронавірусів II-ої антигенної групи.

Патологоанатомічний діагноз:

1. ГРВІ, не уточненої етіології: двобічна, субтотальна геморагічна пневмонія, геморагічний бронхіт: потовщення міжальвеолярних перетинок за рахунок помірного набряку, лімфоплазмацитарна інфільтрація, множинні крововиливи, розширені судини, ділянки фібринозного просякання в альвеолах, у просвіті альвеол фібринозно-геморагічний екссудат, вогнища ателектазів.

2. Гіпоксемія. ШВЛ (12.03.13). Респіраторний дистрес-синдром. Токсична гіперплазія селезінки. Дистрофія кардіоміоцитів, проміжний міокардит. Дистрофічні та некробіотичні зміни епітелію дистальних шляхів і проксимальних каналців нирок.

Дані наведені в цьому розділлі опубліковані в статтях:

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. 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).*
3. 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).*
4. 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).*
5. 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).*
6. 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).*

РОЗДІЛ 5.

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

Оскільки в останні роки ХХІ століття є можливість швидкої ідентифікації КВ та належної цікавості як вірусологів, так і клініцистів до інфекцій ними спричинених на різних континентах Землі на сьогодні ми маємо різні припущення про їх вплив на імунну систему та тропність до цих клітин. Результати нашого дослідження продемонстрували статистично значиме зниження показників лейкоцитів та лімфоцитів у обстежених хворих. Тому ми обрали напрямок вивчення показників неспецифічної резистентності організму, клітинної та гуморальної ланок з метою вивчення пре дикторів тяжкості перебігу, ризику розвитку ускладнень та прогнозу наслідків хвороби.

Під спостереженням перебували 36 хворих: 24 (66,7 %) чоловіків і 12 (33,3 %) жінок. Віком від 18 до 20 років — 10 (27,8 %) осіб, 21-40 р. — 18 (50 %), 41-58 р. — 8 (22,2 %) осіб, які лікувалися стаціонарно з приводу КВІ під час сезонного підвищення захворюваності (2012-2015 рр.). 13 (36,1 %) пацієнтів мали супутні захворювання, серед яких переважали гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, ХОЗЛ та хронічний холецистит.

Тяжкий перебіг КВІ був у 16 (53,3 %) хворих, середньотяжкий — у 20 (46,7 %). У 26 (40,0 %) хворих перебіг КВІ був ускладнений пневмонією. Більшість хворих на КВІ госпіталізовано на першу добу від початку основних проявів – 21 (58,4 %) випадків, 3 (8,3 %) — на п'яту добу, а 12 (33,3 %) хворих впродовж другої та третьої діб. Раннє звернення пацієнтів хворих на КВІ за медичною допомогою дозволило відібрати зразки крові для дослідження імунологічних показників, в самий розпал хвороби.

Усім 36 хворим на КВІ було відібрано венозну кров для дослідження імунологічних показників в день надходження до стаціонару та на 7-й день перебування на лікуванні (період ранньої реконвалесценції).

У гострому періоді хвороби більш детальне вивчення показників клітинного та гуморального імунітетів у хворих на КВІ виявило наступні закономірності: кількість субпопуляцій лімфоцитів, що відображають стан клітинного імунітету (CD3, CD4, CD8) були значно нижчими встановлених норм. Натомість рівень субпопуляції лімфоцитів натуральних кілерів (CD16) був значно вище нормальних показників, а рівень В-лімфоцитів (CD22) у всіх пацієнтів перебував в межах норми, що дає підстави зробити висновок про непричетність КВІ до В-лімфоцитів.

Варіація кількісних змін CD16 – лімфоцитів в період початку хвороби перебувала на допустимих рівнях, а в період ранньої реконвалесценції статистично значимо перевищували верхні показники норми (див. таб. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка змін показників CD16 у периферичній крові хворих на КВІ

| Хворі на КВІ, | Доба хвороби | CD16 | Середнє значення $\pm\delta$ | Me | IQR (Q1-Q3) | U-критерій | P-рівень значимості |
|--|--------------|-------|------------------------------|--------|-----------------|------------|---------------------|
| n=36 | 1-ша | % | 21,77 \pm 0,68 | 21,50 | 20,00 - 24,00 | 151,00 | =0,936 |
| | | Абс. | 136,22 \pm 13,85 | 111,00 | 82,00 – 196,50 | 147,00 | =0,835 |
| | 7-а | %, | 26,35 \pm 0,55 | 27,00 | 26,00 – 28,00 | 50,00 | =0,0001 |
| | | Абс., | 433,35 \pm 44,57 | 454,00 | 347,50 - 567,75 | 78,00 | =0,013 |
| Примітка: норма CD16: абсолютні показники = 70 -540 CI, відносні = 12 - 23 % | | | | | | | |

Що стосується зросту питомої ваги частини CD16 – лімфоцитів у хворих на КВІ, то згідно сучасних уявлень, ці клітини являють собою особливу

популяцію великих гранулярних лімфоцитів. Вони володіють здібністю знищувати клітини-мішені, що інфіковані мікроорганізмами та будь-які інші чужорідні клітини. Збільшення кількості CD16 –лімфоцитів сприяє антиген специфічним механізмам елімінації збудників.

Багатьма вченими світу описано, що КВ на своїй поверхні мають рецептори до CD3, CD4 – лімфоцитів, що й призводить до руйнування цих клітин. Рівень показників клітинного імунітету у хворих на КВІ представлена в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Рівень показників клітинного імунітету у периферичній крові хворих на КВІ

| Показники | | Середнє значення $\pm\delta$ | Me | IQR (Q1-Q3) | Норма (в одиницях CI) |
|-----------|------|---------------------------------|--------|-----------------|-----------------------------|
| CD3 | % | 55,45 \pm 0,71 | 56,00 | 52,00 - 58,00 | 50-80 % |
| | Абс. | 486,54 \pm 53,47 * | 448,00 | 222,00 – 650,00 | 1100-2200 |
| CD4 | % | 32,90 \pm 0,39 | 33,00 | 31,00 – 34,50 | 33-46 % |
| | Абс. | 235,12 \pm 28,06 * | 183,00 | 133,00 – 324,25 | 309-1570 |
| CD8 | %, | 23,54 \pm 0,42 | 24,50 | 21,75 – 25,00 | 17-30 % |
| | Абс. | 192,13 \pm 23,47 * | 176,00 | 93,00 – 259,25 | 280-999 |
| IPI | | 1,37 \pm 0,02 * | 1,36 | 1,30 – 1,44 | 1,4–2,0 |

Примітка: * - $p < 0,05$ статистично значиме в порівнянні з нормою.

Отже, з представленої таблиці помітно, що відносні показники субпопуляцій лімфоцитів статистично значуще не змінювалися в порівнянні з нормою ($p > 0,05$). Але абсолютні показники клітинних популяцій лімфоцитів та їх співвідношення мали статистично значиму різницю в порівнянні з нормальними показниками.

Отримані такі дані в ході нашого дослідження свідчать про розвиток вираженої імунної дисфункції в клітинному імунитеті на фоні КВІ у дорослих. Оскільки низький рівень CD4 та CD8 – лімфоцитів свідчить про різке зниження та депресію клітинної ланки імунітету. Тенденція до зниження CD3 – лімфоцитів, також свідчить про виражений запальний процес на фоні інфекції та може сприяти ризику розвитку ускладнень з боку дихальної системи, а також бути чинником, який стимулює аутоімунні процеси, без належного рівня показників клітинної ланки.

Наступним кроком нашого дослідження було визначення рівнів показників гуморальної ланки імунітету у дорослих на КВІ. Обчислення цих даних представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Рівень показників гуморального імунітету у периферичній крові хворих на коронавірусні інфекції

| Показники | | Середнє значення $\pm\delta$ | Me | IQR (Q1-Q3) | Норма (в одиницях CI) |
|-----------|------|---------------------------------|--------|----------------|-----------------------------|
| CD16 | % | 21,77 \pm 0,68 | 21,50 | 20,00 - 24,00 | 12 - 23 % |
| | Абс. | 136,22 \pm 13,85 | 111,00 | 82,00 – 196,50 | 70 -540 |
| CD22 | % | 18,04 \pm 0,49 | 18,00 | 16,50 – 20,25 | 17 -31 % |
| | Абс. | 160,40 \pm 22,64 | 130,50 | 58,00 – 249,25 | 60 - 200 |

Примітка: * - $p < 0,05$ статистично значиме в порівнянні з нормою.

Аналізуючи отримані дані з впевненістю можна сказати, що статистично значимих змін в гуморальній ланці імунітету не відбувається. Додатково, щоби переконатися в цьому результаті провели визначення титрів основних

імуноглобулінів крові хворих на КВІ, які синтезуються В-лімфоцитами - Ig M, Ig G, Ig A.

Рівень Ig M варіював від 0,9 до 1,14 г/л (норма 0,2 -2,0 г/л); показники Ig G – перебували в межах від 7,3 до 15,5 г/л (норма 8,0 -18,0 г/л); показники Ig A – визначалися в межах від 0,34 до 2,24 г/л (норма 0,3 3,0 г/л). Отже, зниження функції В-лімфоцитів у групі дослідження теж не відмічалось, що підтверджує отриманий результат.

В подальшому наша увага належала показникам неспецифічної резистентності організму, або так званому вродженому імунітету. Були відмічені теж цікаві факти впливу КВ на функцію фагоцитозу, в результаті чого відбувається презентація гену збудника для подальшого запуску клітинного та гуморального імунітету. Рівень та значимість цих показників представлена в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Рівень показників неспецифічної резистентності організму у хворих на коронавірусні інфекції

| Показники | Середнє значення $\pm\delta$ | Me | IQR (Q1-Q3) | Норма (в одиницях СІ) |
|--------------------|---------------------------------|-------|----------------|-----------------------------|
| ФЧ | 71,72 \pm 1,86 | 72,00 | 67,00 – 80,00 | 60 -80 % |
| ФІ | 2,43 \pm 0,14 | 2,55 | 1,96 – 2,95 | 1,5 - 3,5 |
| НСТ спонтанний | 4,04 \pm 0,43 * | 3,00 | 3,00 – 5,00 | до 10 % |
| НСТ резерву | 6,00 \pm 0,64 * | 5,00 | 4,00 – 7,00 | >16 |
| НСТ індукований | 9,95 \pm 1,18 | 8,00 | 7,00 – 11,50 | - |
| ТЗН | 33,85 \pm 4,60 * | 40,00 | 20,00 – 43,00 | Немає |

Примітка: * - $p < 0,05$ статистично значиме в порівнянні з нормою.

Провівши інтерпретацію показників неспецифічної резистентності організму на початку хвороби у даної групи хворих відмічаються статистично значимі зміни в цій ланці імунітету. Особливої уваги заслуговують показники визначення активності та інтенсивності фагоцитозу, ФІ та ФЧ – обидва ці показники характеризують поглинальну функцію нейтрофілів та моноцитів. У досліджуваній групі хворих статистично значимих відхилень цих показників – не виявлено. Це дає підстави зробити певні заключення, що КВІ не спричиняє негативного впливу на активність та інтенсивність фагоцитозу.

НСТ-тест спонтанний – відображає метаболічний потенціал клітин, що перебувають у стані спокою. У нашій групі хворих показники даного тесту не перевищували 3 %, що є свідченням функціональної активності клітин, що виконують таку функцію, а також може бути ознакою зниження загального рівня лейкоцитів та нейтрофілів, що підтверджує вище описані дані щодо лейкопенії у хворих на КВІ.

НСТ-тест індукований характеризує функцію перетравлення фагоцитованих частин. У наших хворих показники даного тесту високі, мають статистичну значимість в порівнянні з НСТ спонтанним та повинні бути в 1,5 раз вищими. У наших пацієнтів НСТ спонтанний $Me=3,00$, а НСТ індукованого $Me=8,00$. Отже, ознаки дисфункції у фагоцитарній ланці на фоні КВІ у дорослих статистично не значимі.

НСТ-тест резерву має дещо занижені показники, що характеризує помірну недостатність функції перетравлення нейтрофілів та моноцитів.

Токсична зернистість нейтрофілів (це відсоток нейтрофілів, у яких при мікроскопії відмічаються гранули в цитоплазмі) у групі спостереження визначалася на рівні ($Me=40,00$ %; IQR: 20,00 – 43,00), це статистично значуще в порівнянні нормальних показників здорових осіб. Такий відсоток наявності токсичної зернистості нейтрофілів у хворих на КВІ підтверджує тяжкість інтоксикаційного синдрому та вплив на імунну систему організму даних вірусів.

Вище описані дані опубліковані в статтях:

1. Современные возможности применения тилорона в клинической практике / А.К. Дуда, Н.В. Окружнов, В.А. Бойко, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Ралець // *Сімейна медицина*. – 2013. – № 4 (48). – С. 42–45. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літературних даних, результатів дослідження, статистичну обробку даних та підготувала статтю до друку).*
2. 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 // *Актуальная инфектология*. – 2014. – № 4 (5). – С. 32–41. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки та підготовлена стаття до друку).*
3. Дуда О.К. Возможні 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).*
4. Особливості імунологічних показників у хворих на коронавірусні 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).*

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ РИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ ДРІЖДЖІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

Проаналізувавши літературні джерела та отримавши власні результати нами було прийняте рішення включити до комплексної терапії хворих на КВІ препарату з рибонуклеїнової кислоти дріжджів та оцінити його ефективність при даній інфекції у дорослих, як протівірусну, так і імуномодулюючу.

Загальна кількість хворих, які були включені в дослідження становила 36, у всіх були виявлені РНК КВ з харкотиння. Всі надали добровільну інформовану згоду на лікування та обстеження. Перебували на стаціонарному лікуванні до моменту повторного забору крові на дослідження імунологічних показників.

Відповідно вище перерахованих критеріїв включення хворі були розподілені на 2 групи. Основна група — 22 (61,1 %) особи, з нормальними показниками рівня сечової кислоти в крові. Контрольна група – 14 (38,9 %) пацієнтів. Наявність супутньої патології статистично значимо не відрізнялася в обох групах.

Пацієнтам з КВІ було призначене лікування згідно чинного уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на грип та інші ГРВІ (дезінтоксикаційні препарати – реосорбілакт; жарознижуючі – парацетамол, ібупрофен, диклофенак, в залежності від переносимості таких, у середніх терапевтичних дозах; муколітики – амброксол. Пацієнтам основної групи до базисної терапії було призначено рибонуклеїнову кислоту дріжджів по 500 мг 3 рази на добу, усередину, після прийому їжі, впродовж 5-7 діб стаціонарного лікування. Дані про співставність груп за імунологічними показниками наведені у таблиці 6.1.

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; $p < 0,001$).

Таблиця 6.1

Основні імунологічні показники співствівності груп хворих до лікування

| Показник, абс. | Група | Середнє значення $\pm\delta$ | Me | IQR (Q1-Q3) | U- критерій | P - рівень значим ості |
|-------------------|--------------------|---------------------------------|--------|-------------------|----------------|---------------------------------|
| CD3 | Основна, n=36 | 486,54 \pm 53,47 | 448,00 | 222,00- 650,00 | 139,00 | =0,642 |
| | Контрольна n=14 | 507,92 \pm 65,33 | 448,00 | 284,50- 711,00 | | |
| CD4 | n=36 | 235,13 \pm 28,06 | 183,00 | 133,00- 324,25 | 139,50 | =0,642 |
| | n=14 | 257,78 \pm 38,27 | 239,50 | 135,25- 310,75 | | |
| CD8 | n=36 | 192,13 \pm 23,47 | 176,00 | 93,00- 259,25 | 148,50 | =0,860 |
| | n=14 | 202,92 \pm 36,82 | 163,00 | 101,75- 216,50 | | |
| CD16 | n=36 | 136,22 \pm 13,85 | 111,00 | 82,00- 196,50 | 147,00 | =0,835 |
| | n=14 | 147,28 \pm 27,45 | 108,50 | 80,00- 199,00 | | |
| CD22 | n=36 | 160,40 \pm 22,64 | 130,50 | 58,00- 249,25 | 131,50 | =0,470 |
| | n=14 | 184,07 \pm 32,98 | 157,00 | 68,50- 311,75 | | |
| IPI | n=36 | 1,37 \pm 0,02 | 1,36 | 1,30-1,44 | 152,00 | =0,962 |
| | n=14 | 1,36 \pm 0,02 | 1,37 | 1,31-1,41 | | |

Як видно з показників таблиці, що за основними ознаками клітинного та гуморального імунітету групи дослідження статистично значуще не відрізнялися.

Отже, спочатку оцінювали клінічну ефективність комплексної терапії у хворих на КВІ. В результаті наших спостережень отримано статистично не значущі показники тривалості хвороби в днях в залежності від схеми лікування: U-критерій Манна-Уїтні=106,50; $p=0,124$. Впевнено можемо сказати, що на тривалість стаціонарного перебування хворого на КВІ в інфекційному відділенні препарат з РНК дріжджів в комплексному лікуванні впливу немає.

Подальший аналіз та клінічні спостереження за основними симптомами КВІ у хворих основної групи допомогли відмітити вкорочення тривалості інтоксикаційного синдрому: IQR: 2,00 – 3,25 діб, мінімально -2, максимально – 4 доби; а у контрольної групи: IQR: 4,00 – 5,00 діб, мінімально – 2, максимально – 6 діб (U-критерій Манна-Уїтні=29,00; $p=0,0001$).

Також, у хворих на КВІ, в яких при аускультатії над легенями вислуховувалися хрипи (сухі чи вологі) в залежності від методу лікування спостерігалось вкорочення їх тривалості: IQR: 2,00 – 4,00 доби, мінімальна – 1, максимальна – 4 доби, проти хворих контрольної групи: IQR: 4,75 – 6,25 діб, мінімальна – 4, максимальна – 7 діб (U-критерій Манна-Уїтні=5,00; $p=0,0001$).

Нами відслідкований вплив комплексного лікування на тривалість кашлю у хворих різних груп: основної – мінімально – 2, максимально – 6 діб, IQR: 3,75 – 5,00, в порівнянні з контрольною групою від 3 до 8 діб, IQR: 4,00–7,00 діб (U-критерій Манна-Уїтні=4,00; $p=0,0001$).

Оскільки, у всіх хворих була наявна лихоманки ми поставили за мету прослідкувати чи буде залежати тривалість її від різних методів лікування у ниших хворих. В результаті, відмічено статистично значиму різницю тривалості лихоманки у хворих на КВІ різних груп: основної – від 2 до 6 діб, IQR: 2,00–4,25 діб, а у контрольній групі – від 1 до 8 діб, IQR: 3,75–7,00 діб, (U-критерій Манна-Уїтні=72,50; $p=0,007$).

Таким чином, можемо впевнено сказати, що препарат РНК дріжджів у

комплексному лікуванні хворих на КВІ має статистично значиму клінічну ефективність, адже відмічалася швидка ліквідація основних симптомів недуги, що в свою чергу призводило до зменшення ризиків розвитку ускладнень.

В подальшому ми вивчали ефективність РНК дріжджів на показники клітинного та гуморального імунітетів, а також даних фагоцитарної активності.

Результати варіабельності показників лейкоцитів та лімфоцитів в залежності від методу лікування представлені в таблиці 6.2.

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 ($Z=4,04$; $p=0,0001$), IPI ($Z=3,62$; $p=0,0001$), НСТ рез ($Z=4,02$; $p=0,0001$). Отримані показники статистично значимо підкреслюють ефективність комплексного лікування зі швидкою ліквідацією імунної дисфункції.

**Варіабельність показників лейкоцитів та лімфоцитів у хворих на КВІ
в залежності від методу лікування**

| Терміни взяття крові | Групи | M±δ | Me | IQR | U- критерій | P- рівень значим ості |
|----------------------------|------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|
| | | Лейкоцити, 10*9/л, | | | | |
| I | Основна n=22 | 3,38±0,06 | 3,45 | 3,10-3,52 | 124,50 | =0,343 |
| | Контроль на n=14 | 3,29±0,07 | 3,20 | 3,07-3,50 | | |
| | Лімфоцити, абс. | | | | | |
| | n=22 | 690,54±51,57 | 694,00 | 527,50- 850,00 | 145,50 | =0,785 |
| | n=14 | 674,28±59,20 | 664,00 | 510,50- 830,00 | | |
| II | Лейкоцити, 10*9/л, | | | | | |
| | n=22 | 5,10±0,12 | 5,00 | 4,80-5,32 | 24,00 | =0,0001 |
| | n=14 | 3,51±0,08 | 3,60 | 3,20-3,72 | | |
| | Лімфоцити, абс. | | | | | |
| | n=22 | 1864,31±86,18 | 1940,50 | 1632,00- 2036,50 | 32,00 | =0,000 1 |
| n=14 | 1308,07±51,96 | 1346,00 | 1082,00- 1461,00 | | | |

Примітка: I – при надходженні до стаціонару, II – 7 доба лікування.

Отже, проаналізовані обчислені результати рівнів варіабельності показників лейкоцитів та лімфоцитів ми отримали статистично значимий вплив

на їх нормалізацію у хворих на КВІ в залежності від методу лікування. Препарат РНК дріжджів суттєво впливає на загальні гематологічні показники у хворих на КВІ, що доводить його ефективність.

Маючи такі результати нам стало цікаво, а наскільки суттєвий вплив мав комплексний метод лікування на окремі субпопуляції лімфоцитів у хворих двох груп. Динаміка зміни показників клітинної ланки імунітету у хворих на КВІ в залежності від методу лікування (див. таб. 6.3.)

Отже, з наведених даних чітко відмічається відсутність статистично значимого впливу на показники субпопуляції лімфоцитів CD4 методів лікування, але незважаючи на ці дані ми бачимо що показники цих клітин варіюють до нормальних в порівнянні з хворими контрольної групи.

Статистично значимий вплив комплексного методу лікування відмічається на показники CD3, CD8 – лімфоцитів, чим підтверджуються імуномодулюючі властивості препарату РНК дріжджів у хворих на КВІ. Це суттєве ремоделювання імунної системи, яке надає обґрунтованість до призначення даного препарату хворим з ознаками імунної дисфункції у клітинній ланці.

Ще один показник клітинного імунітету статистично змінився на фоні лікування препаратом РНК дріжджів – імунорегуляторний індекс. Він є ознакою балансу між Т-хелперами та Т-супресорами. Саме ці зміни в імунному статусі хворих на тяжкі КВІ призводять до дебюту аутоімунних захворювань у молодому віці. Тому й перебіг КВІ на фоні вже наявних аутоімунних процесів має свої особливості і небезпечні в прогнозуванні наслідків.

**Динаміка зміни показників клітинної ланки імунітету у хворих на КВІ
в залежності від методу лікування**

| Показник, абс. | | Група | Середнє значення $\pm\delta$ | Me | IQR (Q1-Q3) | U- критерій | P - рівень значим ості |
|-------------------|----|-------|---------------------------------|---------|---------------------|----------------|---------------------------------|
| CD3 | I | n=22 | 486,54 \pm 53,47 | 448,00 | 222,00- 650,00 | 139,00 | =0,642 |
| | | n=14 | 507,92 \pm 65,33 | 448,00 | 284,50- 711,00 | | |
| | II | n=22 | 1256,50 \pm 67,10 | 1281,50 | 1176,00- 1384,00 | 85,50 | =0,025 |
| | | n=14 | 1132,71 \pm 74,60 | 1085,00 | 977,50- 1232,75 | | |
| CD4 | I | n=22 | 235,13 \pm 28,06 | 183,00 | 133,00- 324,25 | 139,50 | =0,642 |
| | | n=14 | 257,78 \pm 38,27 | 239,50 | 135,25- 310,75 | | |
| | II | n=22 | 560,31 \pm 23,29 | 568,00 | 509,00- 646,00 | 10,45 | =0,109 |
| | | n=14 | 489,42 \pm 52,76 | 422,50 | 310,75- 745,00 | | |
| CD8 | I | n=22 | 192,13 \pm 23,47 | 176,00 | 93,00- 259,25 | 148,50 | =0,860 |
| | | n=14 | 202,92 \pm 36,82 | 163,00 | 101,75- 216,50 | | |
| | II | n=22 | 392,09 \pm 21,65 | 369,00 | 330,00- 455,00 | 83,00 | =0,021 |
| | | n=14 | 618,78 \pm 66,80 | 611,00 | 350,00- 842,00 | | |
| ІРІ | I | n=22 | 1,37 \pm 0,02 | 1,36 | 1,30-1,44 | 152,00 | =0,962 |
| | | n=14 | 1,36 \pm 0,02 | 1,37 | 1,31-1,41 | | |
| | II | n=22 | 1,61 \pm 0,04 | 1,57 | 1,49-1,75 | 49,50 | =0,000 |
| | | n=14 | 1,41 \pm 0,06 | 1,35 | 1,30-1,40 | | |

Примітки: I – показники при надходженні до стаціонару, II – на 7-й день лікування.

Разом з тим, відмічено цікаву варіабельність Т-хелперів у відносних показниках, що має статистичну значимість в залежності від методу лікування наших хворих на КВІ. Ці показники наведені на рис. 6.1.

Наступний етап нашої роботи полягав у вивченні ефективності комплексної терапії на функцію фагоцитозу та активацію моноцитів. Зміна показників фагоцитозу у хворих на КВІ наведена в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

**Зміна показників фагоцитозу у хворих на КВІ в залежності від терапії,
через 7 днів лікування**

| Показники | Група, I- основна, II- контро льна | Середнє значення $\pm\delta$ | Me | IQR (Q1-Q3) | U- критерій | P-рівень значимості |
|-------------------------|--|------------------------------------|-------|----------------|----------------|------------------------|
| ФЧ | I | 68,50 \pm 1,59 | 68,00 | 64,00 – 74,25 | 65,50 | =0,003 |
| | II | 60,50 \pm 2,07 | 58,00 | 55,50-63,00 | | |
| ФІ | I | 2,42 \pm 0,11 | 2,32 | 1,99 – 2,70 | 43,00 | =0,0001 |
| | II | 1,91 \pm 0,09 | 1,80 | 1,78-2,01 | | |
| НСТ спонтан ний | I | 4,04 \pm 0,29 | 4,00 | 3,00 – 5,00 | 35,50 | =0,0001 |
| | II | 10,14 \pm 1,23 | 10,00 | 6,75-13,50 | | |
| Активні моноци ти | I | 0,36 \pm 0,01 | 0,39 | 0,32-0,41 | | |

При вивченні ефективності РНК дріжджів на фагоцитоз у хворих на КВІ отримані вражаючі, статистично значимі показники. Отже, досліджуваний препарат має суттєвий вплив на нейтрофіли та моноцити, активуючи їх властивості перетравлення збудників та презентації геному ефektorним клітинам імунітету.

Такий показник, як активовані моноцити в периферичному руслі відмічався лише у хворих основної групи. Таким чином, препарат РНК дріжджів

володіє імуномодулюючими властивостями не лише на клітинну ланку імунітету, але й на функцію фагоцитозу, що є ознакою неспецифічної опірності організму проти інфекційних агентів.

Для повного розуміння впливу на клітини гуморального імунітету КВІ та ефективності комплексного лікування нами було проаналізовано показники рівнів різних класів імуноглобулінів. Показники їх концентрації у двох групах хворих на КВІ в залежності від дня хвороби продемонстровані в таблиці 6.5. Статистично значущого впливу різних методів лікування хворих на КВІ нами не було виявлено.

Таблиця 6.5

Концентрація рівнів імуноглобулінів у сироватці крові хворих на КВІ в залежності від схеми лікування

| Показник | Норма показників (в одиницях СІ) | Основна група (n=22) | | Контрольна (n=14) | |
|----------|----------------------------------|----------------------|--------------|--------------------|--------------|
| | | при госпіталізації | через 7 днів | при госпіталізації | через 7 днів |
| Ig M | 0,2-2,0 г/л | 1,43±0,32 | 1,51±0,77 | 0,84±0,54 | 1,12±0,04 |
| Ig G | 8,0-18,0 г/л | 13,83±2,58 | 17,95±0,43 | 11,44±4,33 | 12,75±1,14 |
| Ig A | 0,3-3,0 г/л | 0,7±0,15 | 1,62±0,31* | 0,65±0,42 | 1,02±0,76* |
| ЦІК | 30-50 од. опт. щільності | 31,30±2,13 | 23,44±4,26 | 37,12±2,16 | 35,65±3,47 |

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з показниками на початку хвороби.

Проведений аналіз показав, що показники рівнів імуноглобулінів статистично значимо не змінювалися, не залежали від дня хвороби та методу лікування хворих.

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 ($\chi^2=11,68$, $\phi=,578$, $p=0,001$).

Побічних явищ у пацієнтів основної групи дослідження при прийому препарату РНК дріжджів – не відмічалось.

Наведені дані висвітлені в статтях:

1. Дуда О.К. Сучасна імуотропна 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).*
2. Современные возможности применения тилорона в клинической практике / А.К. Дуда, Н.В. Окружнов, В.А. Бойко, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Ралець // Сімейна медицина. – 2013. – № 4 (48). – С. 42–45. *(Здобувач провела аналіз та узагальнення літературних даних, результатів дослідження, статистичну обробку даних та підготувала статтю до друку).*
3. Дуда О.К. Особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій, спричинених коронавірусами I 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).

4. 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).*

5. Особливості імунологічних показників у хворих на коронавірусні 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).*

6. 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).*

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Впродовж багатьох років ГРВІ залишаються проблемою охорони здоров'я практично усіх країн, а економічні збитки, які пов'язані з прямими та непрямими наслідками епідемій цих захворювань, становлять сотні мільярдів доларів. В Україні у структурі загальних витрат найбільшу частку мають витрати, пов'язані із непрацездатністю хворого під час лікування (від 71,4 до 78,9 %) [104]. Це свідчить про необхідність проведення фармакоеконімічних досліджень з метою пошуку нових етіотропних і патогенетичних медикаментів і вибору найоптимальніших схем лікування хворих [104].

Гострі респіраторні вірусні інфекції є найбільш масовими захворюваннями, які за даними багатьох фахівців, займають провідне місце в етіологічній структурі інфекційних хвороб та усієї іншої захворюваності [52, 86, 162, 219]. В Україні щорічно хворіють на ГРВІ близько чверті населення, у тому числі й коронавірусної (КВ) етіології [77, 96, 225]. Поліетіологічність ГРВІ, нестійкість та виняткова специфічність протівірусного імунітету призводить до частого розвитку ускладнень та навіть до летальних наслідків при тяжкому перебізі [175,200].

В останні роки почастишали випадки виявлення нових, раніше невідомих збудників [7,16]. Починаючи з 2002 року і до 2012 року людство планети познайомилося з чотирма різними коронавірусами, які здатні викликати спорадичні спалахи, спалахи в закритих колектива та епідемії серед людей [76,195,202] (з проявами ураження різних відділів респіраторного тракту (від «банальної» простуди до летальної пневмонії) та інших органів [77, 78,164].

У березні 2003 року ВООЗ було оголошено глобальну епідемію, так званої, «атипової пневмонії» або тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТОРС) [Severe Acute Respiratory Syndrom (SARS)]. Захворювання, вперше зареєстроване в листопаді 2002 року в Південному Китаї, за декілька місяців поширилося на території 30 держав Азії, Європи, Північної і Південної Америки, Африки та

Австралії. Підсумком цієї масштабної епідемії захворіло близько 8,5 тис. і більше 800 померлих [55,75].

В Нідерландах у 2004 році було виділено та ідентифіковано коронавірус І-шої антигенної групи (NL63-CoV) від хворої дитини з тяжким проявом бронхіоліту [23]. Згодом в різних державах світу (Канаді, США, Франції, Велибританії та Німеччині) були зареєстровані спалахи коронавірусної інфекції, як серед дітей, так і дорослих з розвитком бронхіту та пневмонії, що ускладнювалися несправжнім крупом та гострим респіраторним дистрес-синдромом [1,17,164]. Перебігали з проявами ураження центральної нервової системи (судоми, менінгіти) [45, 56,174]. В нашому дослідженні теж показано, що КВ II АГ циркулюють і в популяції українців і теж спричинюють тяжкі ураження дихальної системи.

У 2005 році в Гонконзі виділили та класифікували коронавірус II-гої антигенної групи (HKU1-CoV) від хворого тяжкою вірусною пневмонією з летальним наслідком. До 2009 року ГРВІ асоційовані з коронавірусом HKU1-CoV реєструвалися та вивчалися в різних державах світу, особливу увагу приділяли хворим з атипичним перебігом ГРВІ та розвитком ускладнень з боку інших органів і систем [23-33].

У наших дослідженнях були виявлені хворі з КВІ спричиненою КВ I АГ та тяжкими пневмоніями. Нам не вдалося провести секвенування КВ з визначенням їх РНК.

Поступово з вересня 2012 року по теперішній час ВООЗ постійно публікує інформацію про Близькосхідний респіраторний синдром. Новий штам коронавірусу (HCoV-EMC), який був виділений швейцарськими вченими від хворих на тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС) на Близькому Сході, як результат нової мутації коронавірусів, що циркулюють між тваринами [ВООЗ 2013]. До кінця 2015 року дана інфекція зареєстрована більше ніж в 25 країнах світу з найвищою летальністю в країнах Близького Сходу, який становить 36,0 % випадків.

Так, за даними ВООЗ, станом на червень 2015 року зареєстровано 126 випадків коронавірусної інфекції (MERS-CoV) у республіці Південна Корея, 62 лабораторно підтверджених, з них 6 – летальних; 10 випадків (7,9 %) серед медичних працівників [24].

У нашій державі тест системи для виявлення РНК MERS-CoV наявна лише у обмеженій кількості вірусологічних лабораторій, що значно утруднює її виділення серед наших хворих з тяжкими проявами пневмонії та ГРДС.

Науковцями всього світу відмічено зростання ролі мікст-інфекцій у розвитку ГРВІ [52, 131, 212]. У 23 % пацієнтів виявляється більше ніж два респіраторних віруси [25, 185, 186, 212,]. Не дивлячись на широкий спектр діагностичних досліджень в теперішньому часі суттєва частина, близько 20-30 % випадків, інфекцій органів дихання залишається не розшифрованою [44].

Нами теж відмічено значну частку мікст-інфекцій в різних вікових категоріях, співвідношення до моно-інфекцій становить 3:1. А ці дані доводять чому в умовах сьогодення ми вкрай рідко зустрічаємо класичні прояви ГРВІ, які здавна відомі та добре вивчені.

Нами задокументовано, що людська коронавірусна інфекція є важливою причиною госпіталізації у віці від 18 років до 65 років, що складає 4,4% всіх випадків госпіталізації при гострих респіраторних інфекціях.

Недавно виявлений HCoV-NL63 був найпоширенішим коронавірусом, який, за оцінками, був пов'язаний з частотою госпіталізації 210,6 госпіталізацій на 100 000 населення у віці 6 років [14,23].

Попередні дослідження показали, що 8,2 % дорослих мали позитивні антитіла до коронавірусів, які були госпіталізовані в лікарню з проявами захворювання нижніх відділів дихальних шляхів у Чикаго, штат Іллінойс до HCoV-229E або HCoV-OC43 [133,145]. Із цих інфікованих коронавірусом у – 59 % була пневмонія, у 29% - бронхіоліт, у 5,8% - круп. В других дослідженнях, де було використано метод ІФА (ELISA) для виявлення HCoV-229E і HCoV-OC43-антигена в секретах дихальних шляхів, отриманих у 108 хворих з респіраторною інфекцією. Цей високий рівень виявлення може бути шляхом тестування в

зимові місяці і шляхом проведення тестів в основному на зразках, які випробовували негативний ефект для інших організмів. Із 45 інфікованих, у 2 була пневмонія.

А результатами наших досліджень показано, що у хворих на пневмонію 65 осіб, у 26 (40 %) виявлені різні антигенні групи КВ. Ця інформація спонукує нас до переосмислення клінічних проявів КВІ у дорослих.

Повідомляється, що HCoV-OC43 і HCoV-229E мають зимову сезонність у помірних регіонах, а попередні дані про новий HCoV-NL63 з Нідерландів також свідчать про перевагу зими [2, 10, 15]. В Гонконзі ми виявили, що HCoV-OC43 преважає зимою, тоді як HCoV-NL63 має весняно-літню сезонність. Було мало циркуляції цих 2 вірусів. Наші дані показують, що сезонність коронавірусів також зимово-весняна.

Ми описали клінічний спектр цього недавно виявленого HCoV-NL63 в когорті госпіталізованих дорослих. В додаток до виникнення захворювань верхніх дихальних шляхів ми виявили, що інфекція HCoV-NL63 може проявлятися у вигляді несправжнього крупу, загострення бронхіальної астми та наявності фебрильних судом. Піковий вік для госпіталізації при інфекції HCoV-NL63 становив 2-3 роки, що аналогічно інфекції HCoV-OC43.

У відмінності від більш раннього повідомлення, у більшості хворих з HCoV-NL63-інфекцією в нашому дослідженні не було основних порушень психіки [3]. У всіх інших дорослих коінфекційний патоген може повністю пояснити клінічні прояви, і важко коментувати внесок HCoV. Швидка вірусологічна діагностика інфекцій RSV и грипу була доступна клініцистам, але діагностика інфекції спричиненої КВ була ретроспективною. Показано, що наявність швидкого діагнозу призводить до скорочення перебування у лікарні [7].

Наші результати ефективності комплексного методу лікування у хворих на КВІ статистично значимо доказали, що терміни перебування таких хворих не скорочуються.

Вірусне навантаження НСoV в мазказ з носа - високе протягом перших 1-2 днів хвороби і зменшується в наступні кілька днів. Не спостерігалось кореляції з тяжкістю хвороби. Дані вірусного навантаження потребують подальшого підтвердження послідовними зразками. Ця картина з піком вірусного навантаження на початку захворювання аналогічна такої для грипу, але відрізняється від спостережуваного при ТГРС [16, 17].

НСoV була пов'язана з загостренням астми та пневмонії, а також захворювань верхніх дихальних шляхів, в цьому дослідженні [18]. Обструкція астми була виявлена у 14% хворих з інфекцією НСoV-NL63 і у 11% дітей з НСoV-OC43 інфекціями [19].

Аналіз клінічної симптоматики і динаміки імунологічних показників лабораторно підтвердженої КВІ було проведено у 36 хворих.

Чоловіків було 87 (58%), жінок – 63 (42%). 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 тяжкістю ГРВІ хворі розподілені таким чином: ступінь середньої тяжкості – у 95 (63,3%), тяжкий – 55 (36,7%) осіб. Легкого перебігу хвороби не було. Ототожнюючи нашу характеристику вікових особливостей хворих на КВІ вона подібна з описаними раніше спалахами КВІ в різних країнах.

При комплексному обстеженні 150 стаціонарних хворих на ГРВІ методом ПЛР збудники були виявлені у мазках із носа від 92 (61,3%) пацієнтів – усього 104 віруси, у 12 (13%) пацієнтів виявлено по 2-3 віруси одночасно. У харкотинні від 65 (43,3%) пацієнтів, ідентифіковано 68 вірусів, у 3 (4,6%) пацієнтів виділено 2 віруси одночасно. РНК коронавірусів виявлено лише у харкотинні 36 осіб хворих на ГРВІ, що становить 24,0 % випадків. У мазказ із носа не виявлено в жодному випадку. Отже, коронавіруси проявляють первинний тропізм до епітелію нижніх дихальних шляхів первинно викликаючи – пневмонії, бронхіти та бронхіоліти у дорослих.

Подібні дані описані спеціалістами Франції, Японії, Канади, Нідерландів де КВ себе проявляють у структурі захворювань нижніх дихальних шляхів [1,

10,104,154,176].

Частота отримання позитивних результатів залежала від термінів забору матеріалу на дослідження. На нашу думку результативність ПЛР залежить, як від більшої чутливості цього методу, так і більшого спектру збудників, яких можна виявити. Суттєве значення для виявлення збудника мають терміни забору матеріалу для дослідження. Дані літератури також свідчать про високу результативність та чутливість ПЛР у розпал хвороби [134,173,195]. Можна вважати, що сучасні методи лабораторного дослідження, які дозволяють виявити як самого чистин збудника, так і відповідь на нього імунної системи, взаємодоповнюють один одного при уточненні етіологічного діагнозу.

За ступенем тяжкості КВІ перебігає у середньотяжкій формі. Легкого перебігу хвороби не було, оскільки нашу групу склали виключно хворі стаціонарного інфекційного відділення.

В усіх хворих на КВІ незалежно від ступеня тяжкості хвороби відмічалася лихоманка, виражена слабкість та сухий кашель з першої доби хвороби. Характеризувалася ранніми проявами ураження нижніх відділів дихальної системи з ознаками пневмонії, бронхітів, гострого респіраторного дистрес-синдрому ($p < 0,05-0,001$). У хворих з наявним симптомом менінгізму коронавіруси були етіологічним агентом недуги у 10 випадках.

Приєднання пневмонії супроводжувалося зміною сухого кашлю на вологий (40,9 %), задишкою (28,9 %), болем у грудній клітці при диханні (13,2 %). При об'єктивному обстеженні хворих з пневмонією перкуторно - вкорочення звуку було лише у 46 осіб, вологі хрипи вислуховували, крепітацію – у 5 пацієнтів, тобто фізикальні дані для діагностики пневмонії були недостатні, що потребувало рентгенологічного обстеження для підтвердження можливої пневмонії.

Збільшення продукції прозапальних чи їх дисбаланс відіграють важливу роль у патогенезі пневмоній за рахунок підсилення агрегації лейкоцитів до судинного епітелію, стимуляції його прокоагулянтної активності, залучення до

зони запалення ефекторних клітин, що посилює патоімунний процес і призводить до цитокін-опосередкованого ураження легень [1444,190,192,207].

До цього часу не розв'язаними залишаються більшість аспектів КВІ у науковому, методичному та практичному значеннях.

КВІ завдають безпосередню шкоду здоров'ю людини, знижують захисні сили організму, внаслідок чого вони можуть бути причиною різноманітних захворювань ВДШ та НДШ, центральної нервової системи, нирок та інших органів. Крім того, КВ є тригерами розвитку та загострення ХОЗЛ, БА та інших бронхообструктивних станів [8,9,10,44,150,]. Особливою причиною їх розвитку вважають порушення різних ланок імунної системи та неспецифічної опірності організму [4,27,88,212].

Зменшення частоти ускладнень та поліпшення наслідків КВІ знаходяться в прямій залежності від адекватного та своєчасного призначення лікування. Застосування етіотропних лікарських засобів забезпечує одужання хворих, а також елімінацію збудника та епідеміологічну безпеку хворих [61,95].

На сьогодні результати багаторічних пошуків етіотропних препаратів, які ефективні для лікування хворих на КВІ – недостатні. Маловивченими й актуальними залишаються питання дозування цих препаратів, переваги та недоліки різних шляхів введення їх в організм людини, оптимальні терміни тривалості лікування, характер та інтенсивність імунної відповіді [10,44,138,198,199].

Нашу увагу серед засобів, які володіють протівірусною активністю широкого спектру дії, а також протизапальною та імуномодулюючою активністю завоював – препарат рибонуклеїнової кислоти дріжджів [222,223]. Зареєстрований лікарський засіб РНК дріжджів – нуклекс, який вже добре зарекомендував себе при інфекційних захворюваннях таких, як герметична інфекція, вірусні гепатити, як протівірусний засіб [222,223]. Механізм дії полягає у зміні конформації вірусних рецепторів нейрамінідази, гемаглютиніни та індукції альфа-інтерферону [222]. Крім того препарат стимулює процеси клітинного метаболізму, посилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот,

специфічних протеїнів і ферментів, стимулює міграцію стовбурових клітин в кістковому мозку, відновлює диференціювання, кількісний і якісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові; нормалізує показники клітинної ланки імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів і фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності; в експериментальних моделях і клінічній практиці показує широку противірусну дію, в т.ч. проти вірусу гепатиту С, простого герпесу 1-го і 2-го типів [223]. Володіє протизапальною, імуномодулюючою, антиоксидантною, органопротекторною.

З приводу використання даного препарату у хворих на КВІ інфекції у доступній нам літературі немає повідомлень.

Як показали наші клінічні спостереження та вивчення ефективності препарату РНК дріжджів у хворих на КВІ статистично значиму ефективність, як клінічну, так лабораторну.

Характерна для КВІ лейкопенія та лімфопенія виявлялась однаково часто в обох групах хворих, однак простежується чітка тенденція до нормалізації цих показників серед пацієнтів основної групи.

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 ($\chi^2=11,68$, $\phi=,578$, $p=0,001$).

Отже, включення в комплексну терапію хворих на КВІ противірусного препарату з імуномодулюючими властивостями РНК дріжджів дозволило покращити результати лікування, зменшити ризик розвитку ускладень та обмежити призначення антибактеріальних препаратів. Вище описане обґрунтовує доцільність застосування цього препарату при даній патології у дорослих.

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, моноінфекція 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 $3,8 \times 10^9$ /л, середнє значення $3,29 \pm 0,28$ (Me=3,20; IQR: 3,08–3,50). Характерна для КВІ лімфопенія

виявлялася 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 ($\chi^2=31,97$, $\phi=,942$, $p=0,0001$). 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 ($\chi^2=10,20$, $\phi=,532$, $p=0,001$).

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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Taubenberger J.K. Influenza viruses: breaking all the rules Jeffery [Електронний ресурс] / J.K. Taubenberger, D.M. Morens // MBio. – 2013. – Vol. 4, № 4. – doi: 10.1128/mBio.00365-13.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям. Гострі респіраторні інфекції. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 16 липня 2014р. № 499.
3. Albrecht E. Telomere length in circulating leukocytes is associated with lung function and disease / E. Albrecht [et al.] // Eur Respir J. – 2014. – Vol. 43. – P. 983-992.
4. James E. Coronavirus NL63-induced Adult Respiratory Distress Syndrome / E. James, M.D. Loyd [et al.] // Amer J Respir Critical Care Med. – 2016. – Vol. 193. – P. 100-102.
5. Крамарьов С.О. Підходи до антибактеріальної терапії гострих респіраторних інфекцій у дітей / Крамарьов С.О., Євтушенко В.В. // Актуальная инфектология. - 2015. - № 1(6). – С. 7-12.
6. Перцева Т.А. ОРВИ / Т.А. Перцева // Укр. мед. часопис. – 2012. - № 2. – С. 67-70.
7. Дзюблик Я.О. Ретроспективний аналіз захворюваності на грип та пневмонії в окремих регіонах України та синергізму між ними / Я.О. Дзюблик, С.О. Соловйов // Проблеми екології і медицини. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 19 – 23.
8. Дзюблик О.Я. Етіологічна діагностика і лікування інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень / О.Я. Дзюблик, Я.О. Дзюблик // Укр. пульмонол. журнал. – 2015. - № 2. – С. 37–39.
9. Дзюблик І.В. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання / І.В. Дзюблик, О.В. Кукало // Укр. пульмонол. журнал. – 2015. - № 4. – С. 53–59.
10. Ding Y. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China / Y. Ding, H. Wang, H. Shen [et al] // J. Pathol. – 2003. – Vol. 200. - № 3. – P. 282–289.

11. Савицький В.Л. Грип, гострі респіраторні захворювання та їх ускладнення: навчальний посібник / В.Л. Савицький, В.І. Трихліб, Г.В. Осьодло, О.М. Власенко и др. // - К.: СПД Чалчинська Н.В. – 2016. – 206 с.
12. Белякова В.Д. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека /В.Д. Белякова, Г.А. Семенов, М.К. Шрага. – М.: Медицина, 2001. – 262 с.
13. Абатуров А. Е. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта: распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2006. – Т. 2. - № 2. – С. 14–18.
14. Руководство по введению взрослых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, ERS и ESCMID, 2012 // Нов.мед. и фарм. – 2012. - № 435. – С. 25-28.
15. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 312 с.
16. Мавродій В.М. Вірус-асоційовані пневмонії / В.М. Мавродій, В.Ю. Артеменко // Український терапевтичний журнал. – 2015. - № 1. – С. 95-101.
17. Коровина Н.А. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача–педиатра / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // М.: – 2005. – С. 61.
18. Лыткина И. Профилактическая эффективность препарата Лавомакс при гриппе и ОРВИ / И. Лыткина, Т. Гренкова // Врач. – 2010. – № 4. – С. 64–67.
19. Лобзин Ю.В. Воздушно-капельные инфекции / Ю.В.Лобзин, В.П.Лихопоев, Н.И. Львов // СПб.: ИКФ «Фолиант». – 2000. – 184 с.
20. Малышев Н.А. Инфекции дыхательной системы / Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. // Cosilium medicum. – 2005. – Т. 7. – № 10.
21. Таточенко В.К. Препараты для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей / В.К. Таточенко // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – № 3(4). – С. 112–114.

22. Этиологический спектр возбудителей ОРВИ у детей Беларуси в 2010-2014 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www. zdrav.by/etiologicheskij-spektr-vozbuditeley-orvi-u-detey-belarusi-v-2010-2014-gg](http://www.zdrav.by/etiologicheskij-spektr-vozbuditeley-orvi-u-detey-belarusi-v-2010-2014-gg).
23. Зарудная М.И. Консервативные структурные мотивы в 3'-нетранслируемой области геномной РНК вируса SARS-CoV / М.И. Зарудная, А.Л. Потягайло, Д.Н. Говорун / Біополімери і клітина. – 2003. – Т. 19, - № 3. – С. 298–303.
24. Фещенко Ю.И. Пневмонии сегодня: клинические варианты, этиология и этиотропная терапия [Текст] / Ю.И. Фещенко // Лікування та діагностика. – 2000. - № 2. – С. 18-24.
25. Сухін Р.Є. Спектр збудників та їх чутливість до антибактеріальних препаратів у хворих на негоспітальну пневмонію з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації [Текст] / Р.Є. Сухін [та ін.] //Український хіміотерапевтичний журнал. – 2005. - № 1-2. – С. 45-50.
26. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения [Текст]: Метод. рекомендации / КНИИФП // Киев. – 1988. С. – 18.
27. Дзюблик О.Я. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію [Текст] / О.Я. Дзюблик, І.В. Дзюблик та ін. // Український пульмонологічний журнал. – 2010. - № 1. – С. 27-30.
28. Woo P.C. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patient with pneumonia / P.C. Woo, S.K. Lau, C.M. Chu [et al] // J. Virol. – 2005. – Vol. 79. – P. 884-895.
29. Atkinson T.P. Is asthma an infectious disease? New evidence / T.P. Atkinson // Current Allergy Asthma Reports. – 2013. – Vol. 13(6). – P. 702-709.
30. Murray C.L. The global burden of disease 2000 project: aims, methods and data sources. Global programme on evidence for health policy. Geneva: World Health Organization. (2001).
31. Fernandez M. Community acquired pneumonia in a hospitalized community: etiological study [Text] / M. Fernandez [et al.] // Rev. Med. Chil. – 2003. – Vol. 131. - № 5 – P. 498-504.

32. Garbino J. Prospective epidemiologic survey of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Switzerland [Text] / J. Garbino [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 6, № 4. – P. 288-293.
33. Bochud P.Y. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study [Text] / P.Y. Bochud [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2001. – Vol. 80, № 2. – P. 75-87.
34. MacFarlane, J. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in community [Text] / J. MacFarlane, N. Holmes, P. Gad // *Thorax*. – 2011. – Vol. 56. – P. 109-114.
35. ПЦР в реальном времени [Текст] / Под ред. Д.В. Ребриков. – М.: Бином, 2009. – 223 с.
36. Наказ МОЗ України № 662 від 30.07.2013 "Про порядок забору та зберігання матеріалу для дослідження методом ПЦР".
37. McIntosh K. Recovery in tracheal organ cultures of novel virus from patients with respiratory disease / K. McIntosh, J.H. Dees [et al] // *Prot. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1967. – Vol. 57. – P. 933-940.
38. Ksiazek T.G. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome / T.G. Ksiazek, D. Erdman [et al] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1953-1966.
39. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске / Е.В. Жираковская, А.Ю. Тикунов, А.М. Курильщикова [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 31–37.
40. Standiford T.J. Therapeutic targeting of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [Електронний ресурс] / T.J. Standiford, P.A. Ward // *Transl. Res.* – 2015. – doi: 10.1016/j.trsl.2015.04.015.
41. Fielding B.C. The Singapore contribution in the battle against SARS / B.C. Fielding., Y.J. // *Tan Issues Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 4. – P. 1-22.
42. Sure K. Croup is associated with the novel coronavirus NL63 / K. Sure, G. Ihorst, A. Stang [et al] // *PLoS. Med.* – 2005. Vol. – 2. P. 240.

43. Fielding B.C. Human coronavirus NL63: a clinically important virus? *Future Microbiol.* – 2011. Vol. – 6(2). P. 153-159. doi: 10.2217/fmb.10.166/.
44. Hamre D. Virological studies of acute respiratory disease in young adults. V. Coronavirus 229E infections during six years of surveillance / D. Hamre, M. Beem // *Amer. J. Epidem.* – 1972. – N. 96. – P. 94-106.
45. Anand K. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs / K. Anand, J. Ziebuhr, P. Wadhvani [et al] // *Science.* – 2003. – doi: 10.1126/science.1085658.
46. Avendano M. Clinical course and management of SARS in health care workers in Toronto: a case series / M. Avendano, P. Derkach, S. Swan // *CMAJ* – 2003. – Vol. – 168. - № 13. – P. 1649–1660.
47. Bermejo K.R. Pentoxifylline and severe acute respiratory syndrome (SARS): a drug to be considered / K.R. Bermejo, J. F. Martin, J. L. Jimenez [et al] // *Med Sci. Monit.* – 2003. – Vol. 9. - № 6. – P. 29–34.
48. Jevsnik M. Coronavirus infections in hospitalized pediatric patients with acute respiratory tract disease / M. Jevsnik, T. Ursic [et al] // *BMC Infect Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 365.
49. Cinatl J. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus / J. Cinatl, B. Morgenstern, G. Bauer [et al] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 2045–2046.
50. Абатуров А. Е. Роль интерферонов в защите респираторного тракта. Каскад возбуждения системы интерферонов / А. Е. Абатуров // *Здоровье ребенка.* – 2007. – Т. 5. - № 8. – С. 93–101.
51. McIntosh K. Coronaviruses and toroviruses, including severe acute respiratory syndrome / In: Cherry J, Harison G, Kaplan S, et al. // *Feigin and Cherrys Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* – 2014. – P. 2486-95.
52. Eleouet J. Transmissible Gastroenteritis Coronavirus Induces Programmed Cell Death in Infected Cells through a Caspase-Dependent Pathway / J. Eleouet, S. Chilmonczyk, L. Besnardeau [et al.] // *J. Virol.* – 1998. – Vol. 72. - № 6. – P. 4918–4924.

53. Dye C. Modeling the SARS Epidemic / C. Dye, G. Nigel // Science. – 2003. – In press (Publ. online 23 May 2003; 10.1126/science.1086925).
54. Fouchier R. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus / R. Fouchier, T. Kuiken, M. Schutten [et al.] // Nature. – 2003. – Vol. 423. - № 6937. – P. 240.
55. Field H. The role of animals in the transmission of SARS / H. Field // Materials of Global Conf. on SARS. – Kuala Lumpur, Malaysia, 17–18 June, 2003. – http://www.who.int/entity/csr/sars/conference/june_2003/materials/en.
56. Guan Y. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern china / Y. Guan, B. J. Zheng, Y. Q. He [et al.] // Science. – 2003. – In press (Publ. online 4 September 2003; 10.1126/science.1087139).
57. Hegyi A. Mutational analysis of the active centre of coronavirus 3C-like proteases / A. Hegyi, A. Friebe, A.E. Gorbalenya [et al.] // J. Gen. Virol. – 2002. – Vol. 83. – P. 581–593.
58. Hegyi A. Conservation of substrate specificities among coronavirus main proteases / A. Hegyi, J. Ziebuhr // J. Gen. Virol. – 2002. – Vol. 83 (Pt 3). – P. 595–599.
59. Медична мікробіологія вірусологія імунологія / За ред. академіка НАМНУ проф. Широбокова В.П. // Вінниця, «Нова книга». – 2011.
60. Holmes K. V. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy / K.V. Holmes // J. Clin. Invest. – 2003. – In press (Publ. online June 2003; 10.1172/JCI.2003.18819).
61. Kon M. Detection of human coronavirus NL63 and OC43 in children with acute respiratory infections in Niigata, Japan, between 2010 and 2011 / Kon M., Watanabe K, Tazawa T, et al. // Jpn J Infect Dis. – 2012. Vol. 65. – P. 270-2.
62. Koren G. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug / G. Koren, S. King, S.Knowles [et al.] // CMAJ. – 2003. – In press (Publ. online May 2003. – CMAJ. – Vol. 168, № 10. – P. 1289–1329).

63. Lipsitch M. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome / M. Lipsitch, T. Cohen, B. Cooper [et al.] // *Science*. – 2003. – In press (Publ. online 23 May 2003; 10.1126/science.1086616.)
64. Cabeça T.K. Epidemiological and clinical features of human coronavirus infection among different subsets of patients / T.K. Cabeça, C. Granato, N. Bellei // *Influenza Other Respir Viruses*. – 2013. – Vol. 7. – P. 1040-7.
65. Nassiri R.M. Severe acute respiratory syndrome / R.M. Nassiri // *Med. Sci. Monit*. – 2003. – Vol. 9. - № 6. – P. 25–27.
66. Медицинская микробиология. / Под ред. В. И. Покровского // М.: - 2001.
67. Pearson H. SARS: What have we learned? / H. Pearson, T. Clarke, A. Abbot // *Nature*. – 2003. – Vol. 424. – P. 121–126.
68. World Health Organization. Update 71 – Status of diagnostic tests, training course in China // Режим доступа: <http://www.who.int/csr/don/2003.06.02a/en/> (accessed 20 June).
69. Чучалин А.Г. SARS / А.Г. Чучалин // *Врач*. – 2003. - № 8. – С. 1-5.
70. Ноников В.Е. Антибактериальная химиотерапия в пульмонологии / В.Е. Ноников // *Врач*. – 2001. - № 10. – С. 12-14.
71. Синопальников А.И. Атипичная пневмония / А.И. Синопальников // *Русский медицинский журнал*. – 2002. Т. 10. - № 23. - С. 1080 - 1085.
72. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия пневмоний в стационаре / В.Е. Ноников // *Русский медицинский журнал*. - 2001. – Т. 9. - № 21. – С. 923 – 924.
73. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром / А.Г. Чучалин // *Русский медицинский журнал*. – 2005. - Т. 11. - № 22 (194). - С. 1197 – 1204.
74. Орленко П.П. Атипичная пневмония: диагностика и профилактика / П.П. Орленко // Ростов-на-Дону, «Феникс». - 2003. – С. 1-36.
75. Wu P. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma / P. Wu // *Am. J. Respir. Crit. Med Care*. – 2013. –Vol. 173. P. 1123-1129.
76. Oh J. Respiratory viral infections and early asthma in childhood / J. Oh // *Allergology International*. – 2016. Vol. 55. – P. 369-372.

77. Rakes G.P. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses / G.P. Rakes // *Am. J. Respir. Crit. Med Care.* – 2009. – Vol. 159 (3). – P. 785-790.
78. Heymann P.W. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing / P.W. Heymann // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 114 (2). – P. 239-247.
79. Jartti T. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children / T. Jartti // *Emerg. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 10 (6). – P. 1095-1101.
80. Kesebir D. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus / D. Kesebir // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 194 (9). – P. 1276-1282.
81. Miller E.K. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children / E.K. Miller // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 195. – P. 773-821.
82. Calvo C. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain / C. Calvo // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – Vol. 26 (10). – P. 904-908.
83. Hyvarinen M.K. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis / M.K. Hyvarinen // *Acta Paediatrica.* – 2007. – Vol. 96. – P. 1464-1469.
84. Taussig L.M. Tucson children's respiratory study: 1980 to present / L.M. Taussig // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. Vol. 111. – P. 661-675.
85. Sigurs N. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life / N. Sigurs // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – P. 1045-1052.
86. Sigurs N. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13 / N. Sigurs // *Am. J. Respir. Crit. Med Care.* – 2015. – Vol. 171. – P. 137-141.
87. Kimpen J. Viral Infections and Childhood Asthma / J. Kimpen // *Am. J. Respir. Crit. Med Care.* – 2013. – Vol. 162. – P. 108-112.

88. Dakhama A. The role of virus-specific immunoglobulin E in airway hyperresponsiveness / A. Dakhama // *Am. J. Respir. Crit. Med Care.* – 2014. – Vol. 170. – P. 952-959.
89. Чучалін А.Р. Роль респіраторних інфекцій у загостреннях бронхіальної астми / А.Р. Чучалін // *Пульмонологія.* – 2007. - № 5. – С. 14-18.
90. Arruda L.K. Risk factors for asthma and atopy / L.K. Arruda // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 153-159.
91. Saga R. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants / R. Saga // *Chest.* – 2011. –Vol. 119. – P. 685-690.
92. Чуптхаева Р.Е. Респіраторні інфекції та бронхіальна астма / Р.Е. Чуптхаева, А.Р. Чучалін // *Пульмонологія.* – 2008. – № 5. – С. 75-79.
93. Сюракшина М.В. Функціональні характеристики легенів при бронхіальній астмі у дітей перших років життя / М.В. Сюракшина // *Російський вісник перинатології та педіатрії.* – 2008. - № 4. – С. 28-34.
94. Rabe K.F. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / K.F. Rabe // *Am. J. Respir. Crit. Med Care.* – 2013. – Vol. 176. – P. 532-555.
95. Piippo-Savolainen E. Wheezy babies — wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing / E. Piippo-Savolainen // *Acta Paediatrica.* – 2012. – Vol. 97. – P. 5-11.
96. Martin J.G. Immuno reponses to viral infections: relevance for asthma / J.G. Martin // *Pediatric. Respir. Rev.* – 2016. – Vol. 1. – P. 125-127.
97. Hashimoto S. Viral Infection in Asthma / S. Hashimoto // *Allergology International.* – 2008. – Vol. 57. – P. 21-31.
98. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma / S.T. Holgate // *Allergology International.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1-10.
99. Lepiller Q. High incidence but low burden of coronaviruses and preferential associations between respiratory viruses / Q. Lepiller, H. Bart, et al. // *J Clin Microbiol.* – 2013. – Vol. 51. – P. 3039-46.

100. Хаїтова Р.М. Алергологія та імунологія: національне керівництво / Під ред. Р.М. Хаїтова, Н.В. Ільїної // М.: ГЕОТАР-Медіа. – 2009, 656 с.
101. Романцов М.Р. Респіраторні захворювання у дітей. Етіопатогенез, клініка, лікування / М.Р. Романцов // М.: Вид. Будинок «Російський лікар». – 2003, 136 с.
102. Єршов Ф.В. Нове покоління препаратів для профілактики вірусних інфекцій / Ф.В. Єршов // Журнал мікробіології, епідеміології і иммунобиології. – 2007. - № 4. – С. 100-103.
103. Yeh E.A. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis / E.A. Yeh, A Collins, M.E. Cohen [et al.] // Pediatrics – 2004. – Vol. 113. – P. 73.
104. Pappas L. Rapid development of broadly influenza neutralizing antibodies through redundant mutations / L. Pappas // Nature. – 2014. – Vol. 516. – P. 418–422.
105. Zlateva K.T. No novel coronaviruses identified in a large collection of human nasopharyngeal specimens using family-wide CODEHOP-based primers / Zlateva K.T., Coenjaerts F.E., Crusio K.M.[et al.] // Arch Virol. – 2013. – Vol. 158. – P. 251.
106. Prill M.M. Human coronavirus in young children hospitalized for acute respiratory illness and asymptomatic controls / M.M. Prill, M.K. Iwane, et al. // Pediatr Infec Dis J. – 2012. – Vol.31. – P. 235-40.
107. Morfopoulou S. Human Coronavirus OC43 Associated with Fatal Encephalitis / Morfopoulou S, Brown J.R, Davies E.G [et al.] // N Engl J Med. – 2016. –Vol. 375. – P. 497.
108. Zhu Z. Potent cross-reactive neutralization of SARS coronavirus isolates by human monoclonal antibodies / Z. Zhu // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – P. 123–128.
109. Xu K. Crystal structure of the Hendra virus attachment G glycoprotein bound to a potent cross-reactive neutralizing human monoclonal antibody / K. Xu // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9. – P. 103-106.
110. Geisbert T.W. Therapeutic treatment of Nipah virus infection in nonhuman primates with a neutralizing human monoclonal antibody / T.W. Geisbert // Sci. Transl. Med. – 2014. – Vol. 6. – P. 242-247.

111. Lingwood D. Structural and genetic basis for development of broadly neutralizing influenza antibodies/ D. Lingwood // *Nature*. – 2012. – Vol. 489. – P. 566–570.
112. Zaki A.M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A.M. Zaki // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1814–1820.
113. Assiri A. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus / A. Assiri // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 407–416.
114. Van Boheemen S. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans / S. Van Boheemen // *mBio*. – 2012. – Vol. 3. – P. 12.
115. Lau S.K. Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellus bat coronavirus HKU1 in Japanese pipistrelle: implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus / S.K. Lau // *J. Virol.* – 2013. – Vol. 87. – P. 8638–8650.
116. Yang Y. Receptor usage and cell entry of bat coronavirus HKU1 provide insight into bat-to-human transmission of MERS coronavirus / Y. Yang // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 2014. – Vol. 111. – P. 12516–12521.
117. Raj V.S. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC / V.S. Raj // *Nature*. – 2013. – Vol. 495. – P. 251–254.
118. Hemida M.G. Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia 2010 to 2013 / M.G. Hemida // *Euro Surveill.* – 2013. – Vol. 18. – P. 206-259.
119. Reusken C.B. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) serology in major livestock species in an affected region in Jordan, June to September 2013 / C.B. Reusken // *Euro Surveill.* – 2013. – Vol. 18. – P. 206-262.
120. Reusken C.B. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study / C.B. Reusken // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 859–866.

121. Barlan A. Receptor variation and susceptibility to Middle East respiratory syndrome coronavirus infection / A. Barlan // *J. Virol.* – 2014. – Vol. 88. – P. 4953–4961.
122. Graham R.L. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses / R.L. Graham // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 836–848.
123. Ying T. Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies / T. Ying // *J. Virol.* – 2014. – Vol. 88. – P. 7796–7805.
124. Jiang L. Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein / L. Jiang // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6. – P. 234-259.
125. Tang X.C. Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptive evolution / X.C. Tang // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111. – P. 2018–2026.
126. Ying T. Development of human neutralizing monoclonal antibodies for prevention and therapy of MERS-CoV infections / T. Ying, H. Li, L. Lu, D. S. Dimitrov // *Microbes Infect.* – 2014. – Vol. 17. – P. 142–148.
127. Pridgen E.M. Transepithelial transport of Fc-targeted nanoparticles by the neonatal fc receptor for oral delivery / E.M. Pridgen // *Sci. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 5. – P. 213-267.
128. Wang N. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4 / N. Wang // *Cell Res.* – 2013. – Vol. 23. – P. 986–993.
129. Sui J. Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses / J. Sui // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 265–273.
130. Prabakaran P. Origin, diversity, and maturation of human antiviral antibodies analyzed by high-throughput sequencing / P. Prabakaran // *Front. Microbiol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 277.
131. Prabakaran P. Expressed antibody repertoires in human cord blood cells: 454 sequencing and IMGT/HighV-QUEST analysis of germline gene usage, junctional

- diversity, and somatic mutations / P. Prabakaran // Immunogenetics. – 2012. – Vol. 64. – P. 337–350.
132. Kepler T.B. Reconstructing a B-cell clonal lineage. II. Mutation, selection, and affinity maturation / T.B. Kepler // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 170.
133. Wang L. Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-CoV / L. Wang // Nat. Commun. – 2015. – Vol. 6. – P. 77–112.
134. Prabakaran P. Structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor-binding domain complexed with neutralizing antibody / P. Prabakaran // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 1582–1586.
135. Li S. IMGT/HighV QUEST paradigm for T-cell receptor IMGT clonotype diversity and next generation repertoire immunoprofiling / S. Li // Nat. Commun. – 2013. – Vol. 4. – P. 23–33.
136. Зайцев А.А. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций / А.А. Зайцев, А.И. Синопальников // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 10. - № 10. – С. 80–86.
137. Романцов М.Г. Грипп и ОРВИ у детей. Современные подходы к терапии и экстренной профилактике / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, О.Г. Шульдякова // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2014. - № 2. – С. 18–22.
138. Valkonen H. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3 year follow-up / H. Valkonen // Allergy. – 2009. – V. 64. – P. 680–686.
139. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети. Проблемы диагностики, патогенеза и терапии / Г.А. Самсыгина, Г.С. Коваль // Детский врач. – 2008. - № 6. – С. 5–10.
140. Булгакова В.А. Современное состояние проблемы часто болеющих детей / В.А.Булгакова, И.И Балаболкин, В.В. Ушакова // Педиатрическая фармакология. – 2007. - Т. 4. - № 2. – С. 48–52.
141. Савенкова М.С. Антибактериальная терапия респираторного хламидиоза у детей / М.С. Савенкова, М.П. Савенков // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2007. - № 2. - С. 30–35.

142. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова // М.: - 2002. – С. 381.
143. Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности / Р.С. Козлов // В сб. трудов XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2009. - Т. 1. - С. 225–232.
144. Страчунский Л.С. Рекомендации по оптимизации антимикробной химиотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями в ОРИТ / Л.С. Страчунский, Г.К. Решедько // Пособие для врачей. Смоленск: Богес, - 2002.
145. Моисеев С.В. Место защищенных аминопенициллинов в лечении внебольничных инфекций / С.В. Моисеев // Клин. фармакол. – 2007. – Т. 16. - № 2. – С. 33–36.
146. Зайцев А.А. Внебольничные инфекции дыхательных путей: место защищенных аминопенициллинов / А.А. Зайцев, Е.В. Колобанова, А.И. Синопальников // Лечащий Врач. – 2008. - № 5. – С. 75–79.
147. Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма — фармакодинамика, иммуномодуляция / О.И. Карпов // Клин. Фармакология и терапия. – 2005. - № 5. – С. 20–23.
148. Мухина М.Ф. Вильпрафен-Соллютаб: современный подход к лечению внебольничной пневмонии / М.Ф. Мухина, Ю.Б. Белоусов // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7. - № 10. – С. 31–34.
149. Киселев О.И. Пандемия гриппа 2009/10: противовирусная терапия и тактика лечения / О.И. Киселев, Ф.И. Ершов, А.Т. Быков, В.И. Покровский // Санкт-Петербург–Москва–Сочи. - 2010. – С. 65.
150. Киселева Н.М. Противовирусные препараты в общей практике / Н.М. Киселева, Л.Г. Кузьменко // Лечащий Врач. – 2007. - № 9. – С. 61–64.
151. Осидак Л.В. Изопринозин в терапии ОРВИ / Л.В. Осидак, В.В. Зарубаев, Е.В. Образцова и др. // Детские инфекции. – 2014. - № 4. – С. 35–41.

152. Булгакова В.А. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой / В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, М.С. Седова и др. // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7. - № 3. – С. 98–105.
153. Маркова Т.П. Применение изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей / Т.П. Маркова // Фарматека. – 2009. - № 6. – С. 46–49.
154. Княжеская Н.П. Справочник поликлинического врача. Отхаркивающие препараты в практике врача-интерниста. Особенности препарата Лазолван (амброксол) / Н.П. Княжеская, Е.В. Бобков // М.: - 2012. - № 2.
155. Симонова О.И. Ингаляционная терапия раствором амброксола (Лазолван®): преимущества, особенности применения, эффективность / О.И. Симонова, Ю.В. Горинова // РМЖ. – 2014. - № 21. – С. 15-30.
156. Симонова О.И. Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (лазолвана®): от чего зависит эффективность препарата? / О.И. Симонова // Педиатрия. – 2011. - № 5. – С. 128–133.
157. Beeh K.M. Antiinflammatory properties of ambroxol / K.M. Beeh, J. Beier, A. Esperester, L.D. Paul // Eur J Med Res. – 2008. – Vol. 13(12). – P. 557–562.
158. Cataldi M. Biofilm-dependent airway infections: A role for ambroxol? / M. Cataldi, V. Sblendorio, A. Leo, O. Piazza // Pulm Pharmacol Ther. – 2014. – Vol. 28(2). – P. 98–108.
159. Malerba M. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update / M. Malerba // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2008. – Vol. 4(8). – P. 1119–1129.
160. Huang J. A thioredoxin reductase and/or thioredoxin system-based mechanism for antioxidant effects of ambroxol / J. Huang, J. Xu, L. Tian, L. Zhong // Biochimie. – 2014. – Vol. 97. – P. 92–103.
161. Zhang Z.Q. Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials / Z.Q. Zhang, Q.Q. Wu, X.M. Huang, H. Lu // Am J Perinatol. – 2013. – Vol. 30(7). – P. 529–536.

162. Cunnigham F.M. Effect of Ambroxol on mucociliary transport in the guinea pig / F.M. Cunnigham // Br. J. Pharmacol. – 1983. – Vol. 80. – P. 693.
163. Eckert H.. The role of alveolar macrophages in surfactant turnover. An experimental study with metabolite VIII of bromhexine (ambroxol) / H. Eckert, M. Lux, B. Lachmann // Lung. – 1983. – Vol. 161. – P. 213–218.
164. Heath M.F. The action of lung lysosomal phospholipases on dipalmitoyl phosphatidylcholine and its significance for the synthesis of pulmonary surfactant / M.F. Heath // Pediatr Res. – 1980. – Vol. 14. – P. 254–258.
165. Bonnetti P. Ambroxol plus amoxicillin versus amoxicillin alone in various respiratory tract infections. Investig / P. Bonnetti // Medica Internacional. – 1993. – Vol. 20. – P. 99–103.
166. Шаряков, Д.Е. Оценка тяжести состояния и летальности у больных различными формами внегоспитальных пневмоний / Д.Е. Шаряков // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 63 итоговой научно-практич. конференц. студ. и молод. уч-х, Витебск, 21–22 апр. 2011 г. / Вит. гос. мед. ун-т; редкол.: С.А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 215–216.
167. Шаряков, Д.Е. Роль иммунитета в нарушениях гемодинамики у пациентов с тяжёлыми внегоспитальными пневмониями / Д.Е. Шаряков // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 63 итоговой научно-практич. конференц. студ. и молод. уч-х, Витебск, 21–22 апр. 2011 г. / Вит. гос. мед. ун-т; редкол.: С.А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2011. – С.213–214.
168. Шаряков, Д.Е. Клинико–патоморфологические особенности постгриппозной пневмонии /Д.Е. Шаряков, В.М. Семенов, В.В. Голубцов // Вестник ВГМУ. – 2011. - №3. – С. 25 – 32.
169. Шаряков Д.Е. Значение молекулы адгезии VCAM-1 при внегоспитальных пневмониях /Д.Е. Шаряков, В.М Семенов // Иммунопатология аллергия инфектология. – 2011. – №4 – С. 54 – 58.

170. Шаряков, Д.Е. Клинические особенности грипп-ассоциированных пневмоний / Д.Е. Шаряков, В.М. Семенов, В.В. Скворцова // Иммунопатология аллергология инфектология. – 2012. – №1 – С. 65 – 73.
171. Васильева Г.И. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тюкавкина // Медицинская иммунология. - 2010. - Т. 12. - № 4. - С. 305-310.
172. Вирусиндуцированная пневмония / В.А. Шестовицкий, Ю.И. Гринштейн, А.И. Аристов [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. - Т 69. - № 3. - С. 94-97.
173. Влияние рецепторного антагониста ИЛ-1 на развитие оксидативного стресса в легких / Л.Н. Данилов, Е.С. Лебедева, И.В. Двораковская [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2013. - Т. 2, № 4. - С. 14-20.
174. Возианова Ж.И. Пандемия гриппа А (H1N1): особенности течения и несостоявшиеся прогнозы / Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская // Сучасні інфекції. - 2010. - № 2. - С. 4-11.
175. Волкова Л.В. Препараты интерферона в терапии гриппа и ОРВИ (обзор литературы) / Л.В. Волкова, А.Л. Бондаренко, Н.А. Савиных // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2008. - № 1. - С. 43-46.
176. Гаврилов А.В. Цитохимия липидов нейтрофильных лейкоцитов периферической крови у больных гриппом А(H3N2) / А.В. Гаврилов // Бюл. физиологии и патологии дыхания. - 2006. - № 22. - С. 36-39.
177. Ганковская О.А. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек при патологии инфекционного генеза: автореф. дисс. на соискание уч. степени докт. мед. наук: спец. 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» / О.А. Ганковская. – Москва, 2010. – 49 с.
178. Генерация в культуре *in vitro* и характеристика регуляторных Т-клеток человека / Е.В. Курганова, Е.Я. Шевела, М.А. Тихонова [и др.] // Мед. иммунология. - 2008. - Т. 10, № 2-3. - С. 173-180.

179. Голубовская О.А. Грипп. Клиническая лекция (часть первая) / О.А. Голубовская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. - Т. 1, № 4. - С. 80-95.
180. Глумчер Ф.С. Интенсивная терапия у больных с тяжелым гриппом (обзор литературы, собственные наблюдения) / Ф.С. Глумчер // Сучасні інфекції. – 2010. - № 2. - С. 22-32.
181. Грипп (сезонний і пандемічний) : методичні рекомендації / В.П. Малий, О.К. Полукчи, М.А. Андрейчин [та ін.] – Харків, 2010. – 54 с.
182. Дзюблик І.В. Віруси грипу людини та грип: Сучасний погляд на етіопатогенез / І.В. Дзюблик, В.П. Ширококов, С.І. Климнюк // Інфекційні хвороби. - 2009. - № 4. - С. 82-95.
183. Дикий Б.М. Клініко-патогенетичні особливості перебігу грипу з летальним наслідком / Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, О.Я. Пришляк // Сучасні інфекції. – 2010. – № 1. – С. 40–43.
184. Arden K.E. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocaviruses during acute respiratory tract infections / K.E. Arden, P. McErlean, M.D. Nissen // J. Med. Virol. – 2006. – Vol. 78(9). – P. 1232–1240.
185. Sloots T.P. Evidence of human Coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children / T.P. Sloots, P. McErlean, D.J. Speicher // J. Clin. Virol. – 2006. – Vol. 35. – P. 99–102.
186. Дзюблик І.В. Полімеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб: Навч. - метод. посібн / І.В. Дзюблик. – К., 2012. – 620 с.
187. Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection: nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using real-time polymerase chain reaction / T.J. Meerhoff, M.L. Houben, F.E. Coenjaerts [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2010. – № 29. – P. 365–371.
188. Наказ МОЗ України № 662 від 30.07.2013 року «Про затвердження Методичних рекомендацій "Порядок забору, транспортування та зберігання матеріалу для дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.

189. Дзюблик І.В. Швидкі ІХА-тести для етіологічної діагностики інфекційних захворювань людини: методичні рекомендації. – К., 2013. – С. 34–41.
190. Детекция возбудителей негоспитальных инфекций нижних дыхательных путей с помощью новейших инструментальных молекулярно-биологических методов / О.В. Обертинская, Я.А. Дзюблик, Ю.А. Бойко-Соломко, А.П. Слесаренко, Ю.А. Слесаренко, И.В. Дзюблик // «Молекулярная диагностика 2014», Москва, 2014. — Т. 1. — С. 329–330.
191. Дзюблик І.В. Сучасні молекулярно-генетичні методи діагностики не госпітальних пневмоній у дорослих / І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська, Ю.О. Бойко // Журнал Здоров'я суспільства – 2012. - №1. – С. 43–46.
192. Соломко Ю.О. Оптимізація відбору біологічного матеріалу для виявлення респіраторних вірусів методом ПЛР / Ю.О. Соломко // Міжнародна науково-практична конференція «Сучасна медицина: актуальні питання»: тези. - Одеса, 2015. — Т. 1, № 1 — С. 122–125.
193. Друцкая М.С. Врожденное распознавание вирусов / М.С. Друцкая, П.В. Белоусов, С.А. Недоспасов // Молекулярная биология. – 2011. – Т 45, № 1. – С. 7–19.
194. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев // Москва: Гэотар-Медиа, 2015. – 356 с.
195. Железнякова Г.Ф. Цитокины в диагностике и прогнозе течения инфекций / Г.Ф. Железнякова // Нейроиммунология. – 2008. – Т. 6, № 3-4. – С. 9–17.
196. Иванов В.В. Участие интерлейкина-8 в патогенезе острых респираторных вирусных инфекций / В.В. Иванов, М.В. Шипилов // Росмедпортал. – 2011. – Т. 2. – С. 125.
197. Иванов И.И. Цитокины воспаления при гриппе А / И.И. Иванов, М.В. Шипилов // Ученые записки орловского государственного университета. – 2011. – № 5. – С. 25–33.
198. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т 18, № 4. – С. 4–13.

199. Иммунология: Терминологический словарь / [авт.-уклад. Титов Л.П.]. – М.: Беларуская навука, 2004. – 351 с.
200. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». [Електронний ресурс] -
Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html.
201. Булгакова В.А. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой / В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, М.С. Седова и др. // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 98–105.
202. Gerna G. Human respiratory coronavirus HKU1 versus other coronavirus infections in Italian hospitalised patients / G. Gerna, E. Percivalle, A. Sarasini, G. Campanini, A. Piralla, F. Rovida [et al.] // J Clin Virol. – 2007. – Vol. 38. – P. 242–244.
203. Regamey N. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: a community-based birth cohort study / N. Regamey, L. Kaiser, H.L. Roiha, C. Deffernez, C.E. Kuehni, P. Latzin [et al.] // Pediatr Infect Dis. – 2008. – Vol. 2. – P. 100–105.
204. Vabret A. Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France / A. Vabret, J. Dina, S. Gouarin, J. Petitjean, V. Tripey, J. Brouard [et al.] // J Paediatr Child Health. – 2013. – Vol. 44. – P. 176–181.
205. Hoek L. van der Human coronaviruses: what do they cause / L. van der Hoek // Antivir Ther. – 2007. – Vol.12. – P. 651–658.
206. Drosten C. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome / C. Drosten, S. Gunther, W. Preiser, S. van der Werf, H.R. Brodt, S. Becker [et al.] // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 348. – P. 1967–1976.
207. Rota P.A. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome / P.A. Rota, M.S. Oberste, S.S. Monroe, W.A. Nix, R. Campagnoli, J.P. Icenogle [et al.] // Science. – 2003. – Vol. 300. – P. 1394–1399.

208. Hoek van der L. Identification of a new human coronavirus / L. van der Hoek, K. Pyrc, M.F. Jebbink, W. Vermeulen-Oost [et al.] // *Nat Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 368–373.
209. Woo P.C. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia / P.C. Woo, S.K. Lau, C.M. Chu, K.H. Chan [et al.] // *J Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 884–895.
210. McIntosh K. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children / K. McIntosh, A.Z. Kapikian, H.C. Turner [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 1970. – Vol. 91. – P. 585–592.
211. Dijkman R. Human coronavirus NL63 and 229 E seroconversion in children / R. Dijkman, M.F. Jebbink [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 2368–2371.
212. Chan C.M. Examination of seroprevalence of coronavirus HKU1 infection with S protein-based ELISA and neutralization assay against viral spike pseudotyped virus / C.M. Chan, H. Tse, S.S. Wong [et al.] // *J Clin Virol.* – 2009. – Vol. 45. – P. 54–60.
213. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю.І. Фещенко, О.А. Голубовська, К.А. Гончаров [та ін.] // *Укр. пульмонологічний журн.* – 2012. - № 4. – С. 5-17.
214. Шкурба А.В. Гострі респіраторні захворювання та грип: особливості сучасного перебігу, лікування та профілактика / А.В. Шкурба, О.А. Голубовська, А.М. Печінка // *Україна: Здоров'я нації.* – 2012. – № 1. – С. 129–140.
215. World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic-and pandemic prone acute respiratory infections in health care. 25 april 2016. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.euro.who.int/mortdb>. <http://www.who.int>
216. Alimuddin Z. Middle East Respiratory Syndrome / Z. Alimuddin, D.S. Hui, S. Perlman // *Lancet.* – 2015, September. – Vol. 5, № 386(9997). – P. 995–1007. (doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8)
217. Identification of the Mechanisms Causing Reversion to Virulence in an Attenuated SARS-CoV for the Design of a Genetically Stable Vaccine / J.M. Jimenez-

- Guardeño, J.A. Regla-Nava, J.L. Nieto-Torres [et al.] // PLoS Pathog. – 2015, Oct.– Vol. 29. - № 11(10). – P. 1005215. (doi: 10.1371/journal.ppat.1005215. eCollection 2015 Oct.PMID:26513244).
218. Human bocavirus and acute wheezing in children / T. Allander, T. Jartti, S. Gupta [et al.] // Clin/ Infect/ Dis. – 2007. – Vol.44. – P.904–910.
219. Львов Д.К. Медицинская вирусология: Руководство / Д.К. Львов. – М.: Мед. информ. агенство, 2008. – 656 с.
220. Sloots T.P. Evidence of human Coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children / T.P. Sloots, P. McErlean, D.J. Speicher // J. Clin. Virol. – 2006. – Vol. 35. – P. 99–102.
221. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. / Н.И. Львов, М.М. Писарева, О.В. Мальцев [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 62–70.
222. Інструкція для медичного застосування Нуклекс. Наказ МОЗ України № 752 від 01.09.2010.
223. Ткачук З.Ю. Антигерпетична активність препарату Нуклекс® / З.Ю. Ткачук, С.Л. Рибалко, С.Т. Дядюн, Д.Б. Старосила // Доповіді Національної академії наук України. – 2011. - № 4. – С. 182-188.
224. Стентон Гланц Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
225. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Под ред. О.Ю. Ребровой. – М.: Медиа-сфера, 2004. – С. 312.