

THE EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CRYOGLOBULINEMIC SYNDROME

L. Kondratiuk

Summary. *A key element of the treatment of chronic hepatitis C (CHC) with cryoglobulinemic syndrome (CGS) is antiviral therapy. The purpose of this study was to analyze the results of the antiviral therapy in patients with CHC with and without PSC, as well as to evaluate the clinical and immunological response in these groups of patients. We observed 45 patients with CHC who had gotten antiviral therapy, they were divided into groups: group I – 19 (42.2%) patients with chronic hepatitis C and the CGS, group IA – 8 (17.8%) with the presence of both clinical and laboratory manifestations of CGS, group IB – 11 (24.4%) patients with only laboratory findings of cryoglobulins; group II – 26 (57.8%) patients with chronic hepatitis C without CGS (control). According to the results of this study, the presence of mild and / or moderate the CGS in patients with CHC have virtually no effect on SVR to standard antiviral treatment, as well as patients groups I and II almost equally achieved SVR – 78.9% and 73.1% respectively. Standard antiviral therapy is effective for the treatment of CGS mild and / or moderate severity, as SVR in patients with CGS was accompanied by the achievement of a complete clinical response (in 6 (75%) patients), partial clinical response (in 1 (12.5%)), complete immunological response (in 11 (57.9%) patients) partial immunological response (in 4 (21.1%) patients).*

Keywords: *chronic hepatitis C, antiviral therapy, cryoglobulinemic syndrome.*

УДК 616.988.7:578.834]-036.1-074/.078

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДОРОСЛИХ

Л.П. Коцюбайло

Резюме. *Висвітлені сучасні особливості клінічного перебігу коронавірусної інфекції (КВІ) у дорослих та представлені дані, щодо діагностики КВІ методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Визначені етіологічні агенти, які найчастіше зустрічаються в асоціації з коронавірусами в клітинах епітелію верхніх дихальних шляхів (ВДШ) та харкотині у дорослих.*

Ключові слова: *коронавірусна інфекція, коронавіруси, дорослі, клініка, діагностика.*

Коронавіруси (КВ) належать до нових інфекційних агентів. Захворювання ними спричинені з недостатньо вивченими етіологічними, патогенетичними та клінічними особливостями у дорослих. Як збудники інфекційних захворювань у людей КВ вперше були відкриті в 1965 р. англійськими дослідниками D. Turgell та M. Вупое, що вивчали етіологію «заразного нежитю». В 1975 р. аналогічні віруси були виділені з випорожнень при

гастроентериті у дітей. На початку 2003 р. був ідентифікований новий КВ, який викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС, SARS). Наприкінці 2012 р. людство познайомилося з новим КВ, який в квітні 2013 р. отримав назву: коронавірус, що викликає Близькосхідний респіраторний синдром (БСРС або MERS-CoV). КВ розділенні на III антигенні групи:

I група – людський коронавірус 229E та віруси, що уражують свиней, собак, котів;

II група – людський вірус OC-43 та віруси мишей, щурів, великої рогатої худоби, індиків;

III група – кишкові коронавіруси людини і віруси курей та індиків;

Некласифіковані раніше – кишкові КВ людини (HECoV), збудники ТГРС (SARS) та БСРС (MERS-CoV).

Для людини патогенні – КВ 229E, OC-43, SARS, MERS-CoV. Останні два спричиняють тяжкі захворювання, часто з летальним наслідком.

Оскільки, КВ вперше був описаний, як збудник респіраторної інфекції тому особлива цікавість належала вивченню патогенезу саме цього варіанту КВІ. В процесі вивчення було показано, що реплікація КВ в епітелії ВДШ людини не чинить значної цитопатичної дії. Клінічні ознаки при цьому можуть бути відсутні [15]. Встановлено, що рецептором для КВ E229 є амінопептидаза N (CD13), який знайдений на поверхні клітин епітелію легень, кишківника та нирок [15], а також на синаптичних мембранах клітин центральної нервової системи і на клітинах гранулоцитарного та моноцитарного ряду [2]. Рецептором для КВ OC43 є молекула головного комплексу гістосумісності I типу. Експресія даної молекули є на всіх ядерних клітинах людини [4, 7]. Ці дані підтверджують наявність пантропізму КВ, тобто їх властивість уражувати різні органи і тканини макроорганізму.

Досліджено, що КВ I, II груп та ТГРС-КВ володіють здатністю уражувати макрофаги людини [5, 14, 16]. Властивість КВ уражувати макрофаги є найбільш небезпечною, оскільки це опосередковано призводить до блокади первинної ланки неспецифічної імунної відповіді. Спостерігається пригнічення синтезу INF α та цілого ряду інших цитокінів: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF α [6].

До 30% приступів бронхіальної астми, як у дітей, так і у дорослих зумовлені КВ [1, 10, 12, 13].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, КВІ в структурі ГРВІ становить від 4 до 12%. Частота КВІ за даними ряду інших дослідників становить у дітей 1-го року від 5 до 20% збільшуючись до 31–48% у дорослих [7, 8]. Максимальна частота захворювань припадає на зимово-весняний період, що становить 31–35% загального числа зареєстрованих випадків ГРВІ [8].

Деякі дослідники вважають, що КВ мають здатність викликати епідемічні спалахи різної інтенсивності, пік розвитку, яких припадає на період максимальної циркуляції збудника: грудень-січень, березень-квітень, жовтень-листопад. Кількість сприйнятливих осіб в період спалаху може бути доволі значною, що свідчить про високу контагіозність даного збуднику [3, 9, 11].

Метою дослідження було вивчити клінічні та лабораторні особливості перебігу КВІ у дорослих в м. Києві.

Матеріали та методи

Обстежено 125 хворих, які відповідали наступним критеріям включення:

- вік від 18 до 65 років;
- встановлений діагноз ГРВІ та її ускладнення;
- лікування в умовах стаціонару;
- поінформована згода пацієнта на участь в дослідженні.

Під спостереженням в інфекційному стаціонарі КМКЛІ № 4 знаходилося 88 чоловіків (70,4%) та 37 жінок (29,6%).

Матеріалом для дослідження служили мазки з носоглотки, відібрані дакроновими швабами з послідуочим розміщенням в транспортне середовище для респіраторних мазків, а також харкотиння. Біологічний матеріал відбирали в перші 24 години з моменту госпіталізації хворих з діагнозами ГРВІ. Харкотиння було зібране вранці натщесерце, після попередньої гігієни порожнини рота і горла теплою кип'яченою водою. Отримане харкотиння зберігалося в одноразових стерильних герметично закупорених контейнерах при температурі від -16 – 20°C до -68°C з додаванням 1 частини транспортного середовища для респіраторних збудників і 5 частинами муколізіну («АмпліСенс®», РФ). В роботі використовували набори реагентів «АмпліСенс® ГРВІ-скрін-FL» (варіант FRT) для виявлення РНК РС-вірусу (human Respiratory Syncytial virus- hRSv), метапневмовірус (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 Bocovirus – hBov).

Ампліфікацію нуклеїнових кислот 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 «Реверте-Л», «АмпліСенс», Росія. За допомогою комерційного набору Seeplex®FluA ACE Subtyping (Seegen, Корея) вияв-

ляли віруси грипу А: пандемічний – influenza A(H1N1-«свинячий»), сезонний – influenza A(H1N1), сезонний – influenza A(H3N2) і пташиний – influenza A(H5N1). Детекцію результатів проводили методом горизонтального електрофорезу в 3% агарозному гелі на трісцетатному буфері з наступним документуванням на обладнанні GeiDoc (BioRad), США. Дослідження проводилися доцентом кафедри вірусології НМАПО імені П.Л. Шупика, к.мед.н. Обертинською О.В.

Отримані в процесі дослідження клінічні та лабораторні дані були оброблені методом математичної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Microsoft Excel 2007.

Результати дослідження та їх обговорення

В клітинах епітелію з носових ходів у жодного хворого не було виявлено РНК коронавірусів.

При дослідженні харкотиння у 17 хворих (13,6%) були знайдені РНК КВ. З них КВ ОС-43 у 13 хворих (76,4%), а КВ-229Е у 4 хворих (23,6%).

Результати проведеного ПЛР дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати діагностики КВІ методом ПЛР у дорослих

Досліджуваний вірус	Дорослі з діагнозом ГРВІ	
	Кількість обстежених	Виявлений КВ (абс./%)
КВ 229Е	125	4/3,2
КВ ОС43	125	13/10,4

КВ моноінфекція виявлена лише 3 хворих (17,6%), а у 14 хворих (82,3%) доказана участь КВ з іншими збудниками ГРВІ (рино-, адено-, респіраторно-синцитіальним вірусами), які були виявлені в клітинах епітелію з носових ходів. Середнє співвідношення моно- та мікст-інфекцій становить 1:4,6.

В структурі мікс-інфекцій у всіх вікових групах переважали асоціації з риновірусом та аденовірусом.

У кожного госпіталізованого в стаціонар з діагнозом ГРВІ відмічалось ураження бронхів та легень (табл. 2).

Частота бронхітів була найбільш високою у випадках одночасного виявлення КВ з РВ, однаковою при моно-КВІ та КВ+АДВ.

Максимальне втягування в інфекційний процес легень відмічалось при ГРВІ, що зумовлені поєднанням КВ з респіраторно-синцитіальним вірусом. З однаковою частотою ураження легень відмічалось при поєднанні КВ з АДВ та моно-КВІ.

Частота бронхогеневих уражень при КВІ у дорослих

Етіологія захворювання	Число хворих	Із них з бронхогеневими ураженнями			
		Бронхіт		Пневмонія	
		абс.	%	абс.	%
КВ (моно)	3	2	66,7	1	33,3
КВ+РВ	7	5	71,4	2	28,6
КВ+АДВ	3	2	66,7	1	33,3
КВ+РСВ	3	1	33,3	2	66,7
КВ+МПВ	1	-	-	1	100

Примітка. РВ – риновірус, АДВ – аденовірус, РСВ – респіраторно-синциціальний вірус, МПВ – метапневмовірус.

Перебіг коронавірусної моно-інфекції в більшості випадків (66,7%) мав седньотяжку форму. КВІ на відміну від риновірусної інфекції розпочиналася, як гостро, так і поступово з катаральних симптомів в носоглотці чи з диспепсичних проявів на фоні фебрильної чи субфебрильної, а іноді і нормальної температури тіла з підвищенням її в наступні дні до максимальних цифр. Загальна тривалість лихоманкового періоду склала ($5,5 \pm 0,7$) дня. При поєднанні у хворих КВ+РСВ та КВ+АДВ вираженість всіх клінічних симптомів, в тому числі лихоманки зберігалася дещо довше – ($7,2 \pm 0,4$) дня.

У 8 пацієнтів (47%) з бронхітом при КВІ відмічались симптоми ураження шлунково-кишкового тракту у вигляді помірного здуття живота, болю в навколо-пупкової ділянці та послаблення стільця 2–3 рази на добу.

На початку хвороби звертав на себе увагу сухий кашель, який протягом 1–2 діб трансформувався на вологий з помірною кількістю харкотиння. Разом з фізикальними змінами в легенях (у вигляді різнокаліберних хрипів) зберігався довше в порівнянні з іншими ГРВІ.

В чотирьох хворих (23,5%) відмічався бронхо-обструктивний синдром, який зберігався протягом 4-6 днів та супроводжувався розвитком дихальної недостатності I ступеня.

Висновки

1. Питома вага КВІ в етіологічній структурі ГРВІ у групі дослідження становить 13,6% випадків, що відповідає даним літератури.

2. Виявлено, що у дорослих КВІ у 76,4% випадків спричинена КВ II групи (OC43).

3. Коронавіруси були виділені лише з харкотиння, що свідчить про ураження нижніх дихальних шляхів з розвитком бронхіту та пневмонії.

4. Середнє співвідношення моно- та мікст- КВінфекцій становить 1:4,6.

5. Перебіг мікст-інфекцій, що обумовлені поєднаною участю КВ з іншими респіраторними вірусами суттєво не відрізнявся від моно-КВінфекції, окрім поєднання КВ+РСВ (кількість пневмоній у групі дослідження склала 66,7% випадків, лихоманковий період становить $(7,2\pm 0,4)$ днів; при моно-КВІ $(5,5\pm 0,7)$ днів).

Література

1. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults/ R.L. Atmar, G. Elizabeth, K.K. Guntupalli [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1998. Vol. 158, N 22. – P. 2453–2459.

2. Caul E.O. Coronavirus propagated from patient with non-bacterial gastroenteritis / E.O. Caul, S.K.R. Clarke // *Lancet.* – 1975. – Vol. 306, N 7942. – P. 953–954.

3. Cavallaro J.J. Community-wide outbreak of infection with a 229E-like coronavirus in Tecumseh, Michigan/ J.J. Cavallaro, A.S. Monto // *J. Infect. Dis.* – 1970. – Vol. 122, N 4. – P. 272–279.

4. Collins A.R. HLA class I antigen serves as a receptor for human coronavirus OC43 / A.R. Collins // *Immunol. Invest.* – 1993. Vol. 22, N 2. – P 95–103.

5. Collins A.R. Human macrophages are susceptible to coronavirus OC43 / A.R. Collins // *Adv. Exp. Med. Boil.* – 1998. – Vol. 440. – P. 635–639.

6. Collins A.R. In vitro detection of apoptosis in monocytes/macrophages infected with human coronavirus / A.R. Collins // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2002. – Vol. 9, N 6. – P. 1392–1395.

7. Collins A.R. Interferon gamma potentiates human coronavirus OC43 infection of neuronal cells by modulation of HLA class I expression / A.R. Collins // *Immunol. Invest.* – 1995. – Vol. 24. – P. 977–986.

8. 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.

9. Hendley J.O. Coronavirus infections in working adults eight-year study with 229E and OC43 / J.O. Hendley, H.B. Fishberne, J.M. Gwaltney // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1972. – N 105. – P. 805–811.

10. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children / S.L. Johnston, P.K. Pattemore, G. Sanderson [et al.] // *Br. Med. J.* – 1995. Vol. 310, N 6989. – P. 1225–1229.

11. Kaye H.S. Seroprevalence survey of coronavirus (strain OC43) related infections in a children's population / H.S. Kaye, H.B. Marsh, W.R. Dowdle // *Am. J. Epidemiol.* – 1971. – Vol. 94, N 1. – P. 43–49.

12. Antigenic relationship among the coronaviruses of man and between human and animal coronaviruses / K. McIntosh, A.Z. Kapikian, K.H. Hardison [et al.] // *J. Immunol.* – 1996. Vol. 102, N 5. – P. 1109–1118.

13. Nicholson K.G. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults / K.G. Nicholson, J. Kent, D.C. Ireland // *Br. Med. J.* – 1993. – Vol. 307, N 6910. – P. 982–986.

14. Patterson S. Replication of human respiratory coronavirus strain 229E in human macrophages / S. Patterson, M.R. Macnaughton // *J. Gen. Virol.* – 1982. – Vol. 60. – P. 307–314.

15. Yeager C.L. Human aminopeptidase is a receptor for human coronavirus 229E / C.L. Yeager, R.A. Ashmun, R.K. Williams [et al.] // Nature. – 1992. – Vol. 357. – P. 420–422.

16. Yilla M. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages / M/ Yilla, B.H. Harcourt, C.J. Hickman [et al.] // Virus Res. – 2005. – Vol. 107, N 1. – P. 93–101.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

Л.П. Коцюбайло

Резюме. Освещены современные особенности клинического течения коронавирусной инфекции и представлены данные диагностики КВИ методом мультиплексной ПЦР у взрослых. Указаны этиологические возбудители, которые чаще всего встречаются в ассоциации с коронавирусами в эпителии верхних дыхательных путей и мокроте у взрослых.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, коронавирусы, взрослые, клиника, диагностика.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF CORONAVIRUS INFECTION IN ADULTS

L.P. Kotsiubailo

Summary. The current peculiarities of clinical course of coronavirus infection in adults were depicted and the data regarding diagnosis of coronavirus infection by the method of multiplex polymerase chain reaction (PCR) were presented. There were determined the etiological agents, which are often found in association with coronaviruses in the epithelium cells of the upper respiratory tracts (URT) and sputum in adults.

Keywords: coronavirus infection, coronavirus, adult, clinic, diagnostics.

УДК 616.831-002-053.2

ВИРУСНЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

**С.А. Крамарев, В.В. Евтушенко, А.А. Воронов,
О.В. Выговская, В.В. Деев, А.П. Мощич**

Резюме. Проведен анализ 41 случая острого вирусного энцефалита у детей, проходивших стационарное лечение в КГДКИБ с 2009 по 2013 года. Диагноз энцефалита, вызванного HSV ½ типа установлен у 17,1% детей, VZV-этиологии – у 41,5%, EBV – у 9,8%, CMV – 4,9%, энтеровирусной – у 2,4%, сочетанной EBV и CMV этиологии – у 2,4%. у 21,95% детей этиология заболевания не была установлена. У большинства детей с вирусными энцефалитами (90,2%) заболевание имеет тяжелое течение и тре-