

НЕГОСПІТАЛЬНІ ПНЕВМОНІЇ АСОЦІЙОВАНІ З КОРОНАВІРУСАМИ У ДОРΟΣЛИХ З ГОСТРИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

**О.В. Кукало, Л.П. Коцюбайло, О.К. Дуда,
М.В. Окружнов, Н.В. Ралець**

Резюме. Розглянута роль респіраторних вірусів в розвитку негоспітальних пневмоній (НП) у дорослих з ГРВІ. НП діагностована у 65 хворих з діагнозом ГРВІ, що становить 43,3% випадків. Респіраторні віруси виявлені у 26 пацієнтів з НП (40%) випадків. Найбільшу етіологічну роль відіграють респіраторні коронавіруси (61,5%) аденовіруси (19,3%), РС-вірус (11,5%) та метанпневмовіруси (7,7%) випадків. При цьому у 19,2% випадків була відмічена ко-інфекція бактеріальних збудників з респіраторним коронавірусом. У видовому спектрі бактерій переважали – *Enterococcus faecium* та *S. pyogenes*.

Ключові слова: респіраторні коронавіруси, гострі респіраторні вірусні інфекції, негоспітальні пневмонії, дорослі.

ГРВІ – найбільш поширені інфекційні захворювання, що вражають усі вікові групи населення. В Україні щорічно на ГРВІ хворіють 10–14 млн осіб, що становить 25–30% загальної та близько 75–90% інфекційної захворюваності. Експерти ВООЗ відзначають, що ця найпоширеніша в людській популяції група хвороб в останні роки має постійну тенденцію до збільшення [1, 2].

ГРВІ – головна причина тимчасової втрати працездатності серед молодих працюючих – навіть у міжепідемічний період на них хворіє 1/6 частина населення планети, що призводить до значних економічних втрат [3].

Відомо понад 300 видів збудників ГРВІ у людей, які відносяться до 6 таксономічних родин: Orthomyxoviridae (віруси грипу), Paramyxoviridae (віруси парагрипу, метанпневмовірус, респіраторно-синцитіальний вірус), Adenoviridae (аденовіруси), Parvoviridae (бокавіруси), Picornaviridae (ентеровіруси, риновіруси), Coronaviridae (коронавіруси 229E, HKU1, NL63, OC43, збудник тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТОРС – SARS-CoV), збудник Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV). Викликають захворювання зі схожими клінічними симптомами. Мають спільний повітряно-крапельний механізм передачі збудника та уражують клітини епітелію верхніх і нижніх дихальних шляхів, з чим пов'язане різноманіття клінічних проявів [3].

ГРВІ включають гострі інфекційні захворювання верхніх або нижніх дихальних шляхів, клінічна картина яких представлена респіраторним

синдромом та загальноінтоксикаційними проявами різного ступеня тяжкості. Інфекції верхніх дихальних шляхів включають гострий риніт, риносинусит, середній отит, фарингіт, тонзиліт, ларингіт. Інфекції нижніх дихальних шляхів включають трахеїт, гострий бронхіт, бронхіоліт та пневмонію [4].

Пневмонія (J12-18 за МКХ-10), за даними UNICEF, і на початку XXI століття залишається важливою медико-соціальною проблемою. Це зумовлено в першу чергу, її значною поширеністю, достатньо високими показниками інвалідизації та смертності, а також суттєвими економічними втратами внаслідок цього захворювання [5, 6]. Захворюваність на пневмонію в різних регіонах світу коливається від 3,5 до 15 випадків на 1 тис. населення. Рівень смертності від пневмонії в різних країнах світу сягає від 2–3% до 25% [5]. В Україні захворюваність на пневмонію серед дорослого населення складає відповідно 410,6 випадків на 100 тис. населення, смертність – 14,0 випадків на 100 тис. населення, летальність – 1,4% [5].

До сьогодні провідну роль у виникненні негоспітальної пневмонії (НП) віддавали, переважно, бактеріальним збудникам. Разом з тим, не можна недооцінювати роль інших мікроорганізмів, зокрема вірусів, грибків, мікобактерій і паразитів [7]. Маючи в арсеналі лабораторій чималий перелік мікробіологічних досліджень навряд чи в половині випадків вдається встановити мікробіологічний етіопатоген [6]. З одного боку, вказує на обмежені можливості сучасної етіологічної діагностики респіраторних інфекцій, а з іншого, дозволяє припустити, що нам відомо далеко не всі потенційні збудники захворювання. На користь даного припущення свідчать «знахідки» останніх років, що істотно розширили й видозмінили наші традиційні уявлення про етіологію НП [8].

Випадки інфікування людей грипом H5N1, A(H1N1 – Каліфорнійський), часті спалахи тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС) [9,10]. Відкриття метапневмо- та бокавірусів, а також поява в 2012 році Близькосхідного респіраторного синдрому (БСРС – MERS-CoV) спричиненого новим коронавірусом привернули увагу до вірусної пневмонії [11]. Поява нових діагностичних тестів (особливо тести нових інструментів, які дозволяють виявити нуклеїнові кислоти збудника) дають можливість точно і швидко ідентифікувати вірусний збудник в клінічному матеріалі, що було відібрано у хворого. Сприяють можливості більш чітко охарактеризувати епідеміологію респіраторних вірусних інфекцій [10, 12, 13].

Результати проведених за останні роки мікробіологічних досліджень вказують, що віруси впевнено посідають друге місце серед причин НП. За даними Т. Магріє в етіології НП у амбулаторних пацієнтів частка респіраторних вірусів складає близько 15% і за цим показником вони

перевищують навіть *S.pneumonia* [11]. Ще більш високий рівень вірусних «знахідок» наводять de Roux та співав. (2001) – віруси є причиною НП у 36% амбулаторних пацієнтів [11].

Відомо, що ряд вірусів (корона-, бока-, метапневмо- та ін.) можуть викликати безпосередньо первинну пневмонію без попередньої симптоматики ГРВІ або сприяти розвитку вторинної бактеріальної пневмонії [8].

В національних та міжнародних клінічних рекомендаціях вказано, що встановити етіологічний чинник НП за рентгенологічними та клінічними проявами практично, у більшості випадків, не є можливим. Сьогодні достатньо розроблені питання щодо діагностики та лікування НП бактеріальної етіології. Що стосується НП вірусної етіології, то наявною є потреба, як в подальшій розробці оптимальних способів її діагностики, так і лікування.

Мета дослідження: визначити питому вагу вірусних збудників у виникненні НП, в тому числі ряду респіраторних коронавірусів серед дорослих з ГРВІ та встановити їх роль у розвитку НП.

Матеріали та методи

Обстежено 150 хворих з діагнозом гостра респіраторна вірусна інфекція, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 4 в період 2012–2015 рр., з них 65 хворих (43,3%) з проявами НП.

Для вірусологічного дослідження з метою виявлення геномних РНК та ДНК респіраторних вірусів застосовували молекулярно-біологічні методи: ПЛР із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР), мультиплексну ПЛР, ПЛР з детекцією продукту ампліфікації в реальному часі. Всі дослідження виконано на базі лабораторії кафедри вірусології НМАПО ім. П.Л. Шупика (завідуюча – професор Дзюблик І. В).

Відбирали мазки з носа сухими стерильними тампонами з дакрону на пластиковій основі. Після отримання матеріалу робочу частину шваба занурювали у стерильну одноразову пробірку об'ємом 1,5–2,0 мл із кришкою в транспортне середовище в об'ємі 0,5 мл. Біологічний матеріал (мазок із носової порожнини) для дослідження транспортували у контейнерах з холодоагентом при температурі + 4°C до лабораторії. Виділення нуклеїнових кислот (РНК, ДНК) респіраторних вірусів проводили, як описано [14]. Застосовували методи детекції продуктів ампліфікації нуклеїнових кислот – електрофоретичний та гібридаційно-флуоресцентний. Детекцію результатів методом горизонтального електрофорезу в 3% агарозному гелі на трисацетатному буфері з подальшим документуванням проводили на обладнанні GeiDoc (BioRad), США.

В роботі було використано такі набори реагентів та тест-систем: для виділення РНК та ДНК Рибосорб, виробництва АмплиСенс, Росія; для проведення зворотної транскрипції – РЕВЕРТАЛ, виробництва АмплиСенс, Росія; для виявлення та диференціації вірусів грипу А та В – АмплиСенс® Influenzavirus A/B-FL, виробництва АмплиСенс, Росія; для виявлення та ідентифікації вірусу грипу А (H1N1) – 2009 АмплиСенс® Influenzavirus A/H1swine-FL, виробництва АмплиСенс, Росія; для виявлення та ідентифікації пташиного грипу – АмплиСенс® Influenzavirus A H5N1-FL, виробництва АмплиСенс, Росія; для виявлення 12 вірусів – збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій RV-12 SEE GENE, виробництва ALT, Україна; набір Seeplex® RV12 ACE Detection, виробництва Seegen, Корея; набір Seeplex® FluA ACE Subtyping, виробництва Seegen, Корея; АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL (варіант FRT), виробництва АмплиСенс, Росія. Для виявлення РНК вірусу грипу А (Influenza A) і грипу В (Influenza B) застосовували набір реагентів «АмплиСенс® Influenza A/B-FL» для дослідження методом ПЛР з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією. Виділення РНК і отримання ДНК на матриці РНК вірусу грипу з клінічного матеріалу здійснювали за допомогою набору реагентів «РЕВЕРТА-Л», виробництва АмплиСенс, Росія.

На етапі дослідження, яке здійснювали в сезон епідемічного підйому захворюваності на грип та інші ГРВІ, а також враховуючи оголошення пандемії, викликаной вірусом грипу А (H1N1 – Каліфорнійський), ми орієнтувалися на відповідні рекомендації ВООЗ щодо діагностики штамів вірусу грипу за допомогою молекулярних методів діагностики «Специфічна для грипу типу А звичайна ПЛР та ПЛР у реальному часі», а також протоколу «ЗТ-ПЛР у реальному часі», розробленого CDC для виявлення та характеристики вірусу грипу А (H1N1) [15].

Отримані результати дослідження аналізували за допомогою методів біостатистики. Обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного комплексного вірусологічного дослідження в клітинах епітелію зібраних із носових ходів нуклеїнові кислоти людських респіраторних коронавірусів виявлено – не було. З харкотиння за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі 150 зразків у 36 (24%) були виявлені РНК респіраторних коронавірусів різних антигенних груп.

При проведенні досліджень клінічного матеріалу від 150 хворих (мазки з носа) позитивні результати на РНК риновірусів отримали у 55 зразках (36,7%), ДНК аденовірусів 36 (24%), РНК РС-вірусів 10 (6,7%) та РНК метапневмовірусів 3 (2%) (рис. 1).

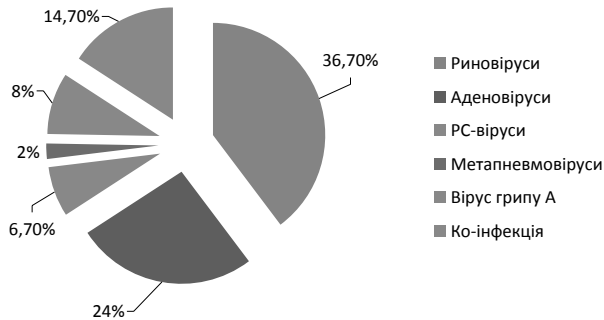


Рис. 1. Частота виявлення вірусів у дорослих з ГРВІ (мазки з носа).

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

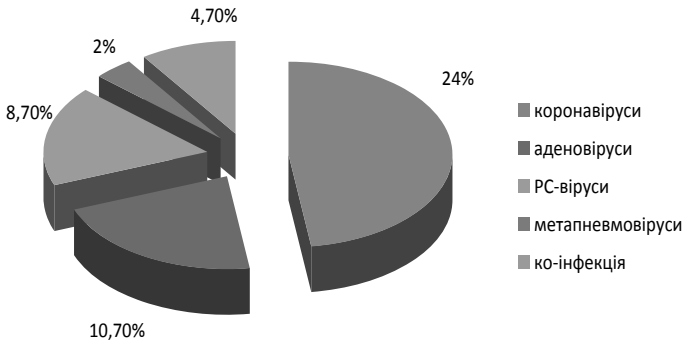


Рис. 2. Частота виявлення вірусів ГРВІ у дорослих з ураженнями нижніх дихальних шляхів (біологічний матеріал – харкотиння).

Таким чином у 40% хворих з НП встановили наявність вірусних етіопатогенів: респіраторні коронавіруси – 61,5%, аденовіруси – 19,2%, РС-віруси – 11,5%, метапневмовіруси – 7,7%. У 11,5% пацієнтів виявили поєднання двох і більше респіраторних вірусів. Найчастіше спостерігали поєднання бактеріального збудника з респіраторним коронавірусом – 19,2% хворих (рис. 3). Найчастішими копатогенами були ентерококи та стрептококи.

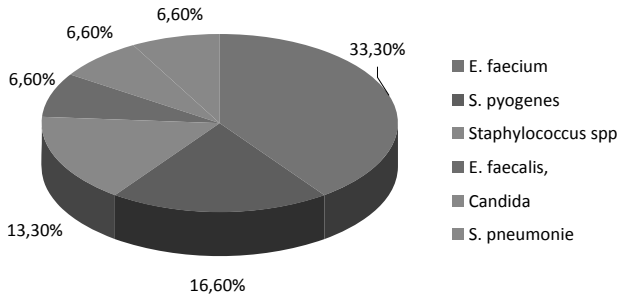


Рис. 3. Частота поєднання бактеріальних збудників НП з респіраторними коронавірусами у дорослих.

Отримані нами дані про вірусну етіологію НП та спектр вірусних збудників свідчать про значну їх роль у виникненні негоспітальних пневмоній у дорослих.

Висновки

1. Вірусні збудники НП у дорослих з ГРВІ, що перебували в інфекційному відділенні КМКЛІ №4 виявляються в середньому у 40% випадків.
2. Питома вага респіраторних коронавірусів в структурі НП серед дорослих становить 61,5% випадків.
3. Вагоме значення у розвитку НП належить також аденовірусам – 19,2%, РС-вірусам – 11,5% та метапневмовірусам – 7,7% випадків.
4. У 11,5% пацієнтів виявили поєднання двох і більше респіраторних вірусів.
5. Ко-інфекція бактеріального збудника з респіраторним коронавірусом встановлена у 19,2% хворих.
6. У ролі бактеріальних копатогенів найчастіше зустрічалися – E. faecium та S. pyogenes.

Література

1. Національна доповідь про стан техногенної та природної безпеки в Україні. [Електроний ресурс]. – Режим доступу: /<http://humbio.ru / humbio / sol-vir / oooo abeo.htm>. – Назва з екрану.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям. Гострі респіраторні інфекції. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 16 липня 2014р. № 499.

3. Этиологический спектр возбудителей ОРВИ у детей Беларуси в 2010–2014 гг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: / www.zdrav.by/etiologicheskii-spektr-vozбудiteley-orvi-u-detey-belarusi-v-2010-2014-gg. – Назва з екрану.
4. Крамарьов С.О. Підходи до антибактеріальної терапії гострих респіраторних інфекцій у дітей / С.О. Крамарьов, В.В. Євтушенко // Актуальная инфектология. – 2015. – № 1(6). – С. 7–12.
5. Фещенко Ю.И. Пневмонии сегодня: клинические варианты, этиология и этиотропная терапия / Ю.И. Фещенко // Лікування та діагностика. – 2000. – № 2. – С. 18–24.
6. Сухін Р.Є. Спектр збудників та їх чутливість до антибактеріальних препаратів у хворих на негоспітальну пневмонію з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації / Р.Є. Сухін [та ін.] // Український хімотерапевтичний журнал. – 2005. – № 1–2. – С. 45–50.
7. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: метод. рекомендации / КНИИФП. – К., 1988. – 18 с.
8. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію / О.Я. Дзюблик, І.В. Дзюблик [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 27–30.
9. Fernandez M. Community acquired pneumonia in a hospitalized community: etiological study / M. Fernandez [et al.] // Rev. Med. Chil. – 2003. – Vol. 131, № 5. – P. 498–504.
10. Prospective epidemiologic survey of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Switzerland / J. Garbino [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 6, № 4. – P. 288–293.
11. Новая коронавирусная инфекция – обновленная информация [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/csr/don/2012_09_25/ru/. – Назва з екрану.
12. Bochud P.Y. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study / P.Y. Bochud [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2001. – Vol. 80, № 2. – P. 75–87.
13. MacFarlane J. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in community / J. MacFarlane, N. Holmes, P. Gad // Thorax. – 2011. – Vol. 56. – P. 109–114.
14. ПЦР в реальном времени / Под ред. Д.В. Ребриков. – М.: Бино, 2009. – 223 с.
15. Наказ МОЗ України № 662 від 30.07.2013 "Про порядок забору та зберігання матеріалу для дослідження методом ПЦР".

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ АСОЦИИРОВАННАЯ С КОРОНАВИРУСАМИ У ВЗРОСЛЫХ НА ОРВИ

О.В. Кукало, Л.П. Коцюбайло, А.К. Дуда, Н.В. Окружнов, Н.В. Ралець

Резюме. Рассмотрена роль респираторных вирусов в развитии внебольничных пневмоний (ВНП) у взрослых с ОРВИ. ВНП подтверждена у 65 больных с диагнозом ОРВИ, что составляет 43,3% случаев. Респираторные вирусы обнаружены у 26 пациентов с ВНП (40%) случаев. Наибольшую этиологическую роль играют респираторные коронавирусы (61,5%), аденовирусы (19,3%), РС-вирус (11,5%) и метапневмовирусы (7,7%) случаев. При этом в 19,2% случаев была отмечена коинфекция бактериальных возбудителей с респираторными коронавирусами. В видовом спектре бактерий преобладали – *Enterococcus faecium* и *S. pyogenes*.

Ключевые слова: респираторные коронавирусы, острые респираторные вирусные инфекции, внебольничная пневмония, взрослые.

COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH CORONAVIRUS IN ADULTS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

O.V. Kukalo, L.P. Kotsyubaylo, O.K. Duda, M.V. Okruzhnov, N.V. Ralets

Summary. *The role of respiratory viruses in the development of community acquired pneumonia in adults with acute respiratory infections. Community acquired pneumonia diagnosed in 65 patients diagnosed with acute respiratory infections, which represents 43.3% of cases. Respiratory viruses were detected in 26 patients with community acquired pneumonia (40%) cases. The most etiologic role respiratory coronavirus (61.5%), adenoviruses (19.3%), RS- virus (11.5%) and metapneumovirusy (7.7%) cases. Thus in 19.2% of cases was marked by co-infection with bacterial pathogens respiratory coronavirus. In the spectrum of bacterial species predominated – Enterococcus faecium and S. ryogenes.*

Key words: *respiratory coronavirus, acute respiratory infections, community acquired pneumonia, in adults.*

УДК616.98:578.828ВІЛ:612.17:616.61-002-022.1

ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ПОКАЗНИКІВ ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ ІНФЕКЦІЮ З СУПУТНІМ ІНФІКУВАННЯМ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР

О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька,
О.О. Волікова, К.Ю. Литвин, А.В. Дробков

Резюме. *Є дані, що наявність у ВІЛ-інфікованих хворих супутньої герпетичної інфекції посилює прояв вторинного імунodefіциту і сприяє прогресуванню ВІЛ-інфекції, епідеміологічні та експериментальні дані припускають взаємообтяжуючу етіопатогенетичну роль вірусів ВЕБ і ВІЛ у розвитку важких дисемінованих форм новоутворень у лімфовузлах. Аналіз наведених даних показав, що у ВІЛ інфікованих хворих з ко-інфекцією ВЕБ та прогресією ВІЛ-інфекції відбувалася поступова елімінація Т-хелперної ланки клітинного імунітету з периферичної крові і зменшенням кількості імунокомпетентних клітин в ІV стадії. Результати аналізу показників вірусного навантаження ВІЛ, у ВІЛ-інфікованих хворих з ко-інфекцією ВЕБ, засвідчили прогресивне збільшення кількості копій в крові на пізніх стадіях захворювання.*

Ключові слова: *ВІЛ-інфекція, СНІД, СНІД індикаторні захворювання, герпесвірусна інфекція (ГВІ), вірус Епштейна-Барр (ЕБВ або EBV), ДНК ЕБВ, Т-хелпери, CD4-клітини.*

Особливе місце серед опортуністичних інфекцій у ВІЛ інфікованих займають герпесвірусні інфекції (ГВІ). При цьому у ВІЛ-інфікованих герпетична інфекція (ГІ) перебігає тяжче, призводячи до розвитку хронічної персистуючої активної інфекції. Показано, що наявність у ВІЛ-інфікованих хворих супутньої герпетичної інфекції посилює прояв