

КОРОНАВІРУСИ ЛЮДИНИ ТА ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Дзюблик І. В., доктор медичних наук, професор,

Обертинська О.В., кандидат медичних наук, доцент

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

Резюме. Два нових коронавіруси були виділені від людини у двадцять першому столітті: коронавірус SARS-CoV тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС) та коронавірус MERS-CoV Близькосхідного респіраторного синдрому (БСРС). Обидва з них спричиняють гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і пов'язані з високими показниками летальності. В огляді описані ключові біологічні та молекулярно-генетичні особливості коронавірусів, у тому числі тропізм до різних культур клітин, будова вірусної частки та організація вірусного геному. Приділено значну увагу вірусологічній діагностиці, епідеміологічним особливостям збудників, клінічним проявам та принципам лікування захворювань, спричинених цими вірусами.

Ключові слова: коронавіруси, тяжкий гострий респіраторний синдром, Близькосхідний респіраторний синдром, вірусологічна діагностика, лікування.

Резюме. Два новых коронавируса были выделены от человека в двадцать первом веке: коронавирус SARS-CoV тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) и коронавирус MERS-CoV Ближневосточного респираторного синдрома (БСРС). Оба из них вызывают острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и связаны с высокими показателями летальности. В обзоре описаны ключевые биологические и молекулярно-генетические особенности коронавирусов, в том числе тропизм к разным культурам клеток, строение вирусной части и организация вирусного генома. Уделено значительное внимание вирусологической диагностике, эпидемиологическим особенностям возбудителей, клиническим проявлениям и принципам лечения заболеваний, вызванных этими вирусами.

Ключевые слова: коронавирусы, тяжелый острый респираторный синдром, Ближневосточный респираторный синдром, вирусологическая диагностика, лечение.

Summary. Two new coronavirus were isolated from humans in the twenty-first century: the coronavirus SARS-CoV of severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus MERS-CoV of Middle East respiratory syndrome (MERS). Both of them cause acute respiratory distress syndrome (ARDS), and are associated with high rates of mortality. This review describes the key biological and molecular-genetic features of coronaviruses, including tropism for different cell cultures, viral structure and organization of the viral genome. Considerable attention is paid to virological diagnosis, epidemiology of pathogens, clinical manifestations and principles of treatment of diseases caused by these viruses.

Keywords: coronaviruses, severe acute respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome, virological diagnosis, treatment.

Актуальність. Роль вірусів у виникненні та розвитку інфекційних захворювань людини невідомо зростає. Тільки на початку 21 століття з'явилося чимало нових вірусів, які не були відомі раніше, проте більшість з яких здатні викликати тяжкі інфекційні захворювання, що нерідко завершуються летально. 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 тяжкого гострого респіраторного синдрому (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.

Коротка історична довідка. Коронавірус людини вперше було виділено від хворого на ГРВІ у 1965 р. вченими D. Turrell та M. Vunov. Як самостійна родина Coronaviridae була сформована у 1968 р. До родини увійшли 13 видів коронавірусів людини та тварин, що спричиняли розвиток респіраторних захворювань і ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1–3].

Місце в сучасній класифікації та структура коронавірусів. 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). Збудники, здатні спричинити 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. 2) [1–3].

Таблиця 1

ТАКСОНОМІЧНА СТРУКТУРА РОДИНИ CORONAVIRIDAE

Родина	Підродина	Рід	Хазяїн	Прототипний вірус
Coronaviridae	Coronavirinae	Alphacoronavirus	Ссавці (включаючи людину)	Альфакоронавірус 1 (AlphaCoV1- alphacoronavirus 1)
		Betacoronavirus	Ссавці (включаючи людину)	Коронавірус мишей (MCoV- murine coronavirus)
		Gammacoronavirus	Птахи, ссавці	Коронавірус птахів (ACoV – avian coronavirus)
		Deltacoronavirus	Птахи, ссавці	Коронавірус соловейка HKU11 (BuCov HKU11 – bulbul coronavirus HKU11)
	Torovirinae	Torovirus	Ссавці включаючи людину)	Торавірус коней (EToV – equine torovirus)
		Bafinivirus	Риби	Вірус густер (WBV –white beam virus)

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. Віріон представників підродини Coronavirinae має характерну сферичну форму, діаметром 120–160 нм (рис. 1).

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. Ці виступи (пепломери) чітко означені на електронно-мікроскопічних (ЕМ) фотографіях та нагадують сонячну корону, яка оточує віріон. Пепломери утворені тримерами білку S, який розщеплюється на дві субодиниці S1 та S2. У представників підродини Coronavirinae наявний додатковий поверхневий глікопротеїд HE, який проявляє гемаглютинуючу та естеразну активність. Під суперкапсидною оболонкою розташовані трансмембранні білки M та E. 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 (рис. 2) [7–10].

ТАКСОНОМІЧНЕ ПОЛОЖЕННЯ КОРОНАВІРУСІВ ЛЮДИНИ

Підродина	Рід	Підрід	Вірус	Основні клінічні симптоми
Corona virinae	Alpha Corona virus		Коронавірус людини NL63 (HCoV NL63 - human coronavirus NL63)	Ураження верхніх дихальних шляхів та ШКТ
			Коронавірус людини 229E (HCoV229E - human coronavirus 229E)	
	Beta coronavirus	A	Бетакоронавірус 1 (BetaCoV 1- Beta coronavirus 1)	Ураження верхніх дихальних шляхів
			Коронавірус людини HKU1 (HCoV HKU1- human coronavirus HKU1)	Ураження верхніх дихальних шляхів
		B	ТОРС –асоційований коронавірус (SARS-CoV – SARS- coronavirus)	Летальна пневмонія
		C	БСРС-асоційований коронавірус (MERS-CoV –MERS- coronavirus)	Летальна пневмонія
Torovirine	Torovirus		Торовірус людини (HToV – human torovirus)	Ураження верхніх дихальних шляхів та ШКТ

Геном коронавірусів представлений одностричатою лінійною молекулою нефрагментованої РНК з позитивною полярністю (РНК+). Послідовність основних генів: 5'-RdRp-HE-S-E-M-N-3' (рис. 2) [4, 5, 7].

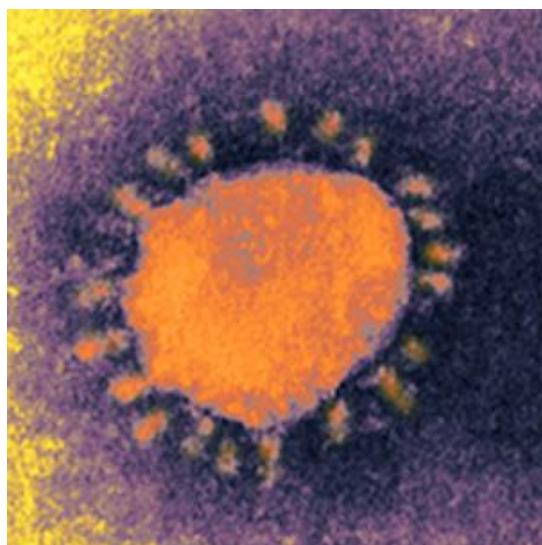


Рис.1. Електроннограма коронавірусу 229Е

Торовіруси (підродина Torovirinae) за морфологією дещо відрізняються від коронавірусів. На ЕМ-фотографіях вони мають вигляд диску або кільця (торус – кругла основа архітектурної колони) із щільною периферією та електроннопрозорим центром. Віруси, що віднесені до роду Torovirus, мають розміри 100–140 x 35-50 нм. Представники роду Vafinivirus мають форму у вигляді палички і розміри 170–200 нм у довжину та 75–88 нм у діаметрі.

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°C, а у замороженому стані – при температурі -70°C.

Ультрафіолетове (УФ) випромінювання інактивує віруси за 15 хв, органічні розчинники та детергенти – впродовж декількох хвилин. Віруси термолабільні: при температурі +37°C інактивуються за 10 год., при +33°C – за 16 год, при 56°C – за 10 хв. Для коронавірусів людини зона рН 7,0–7,5 є оптимальною. Зміна рН 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°C – від 4 до 11 діб [4, 7].

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°C. 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.

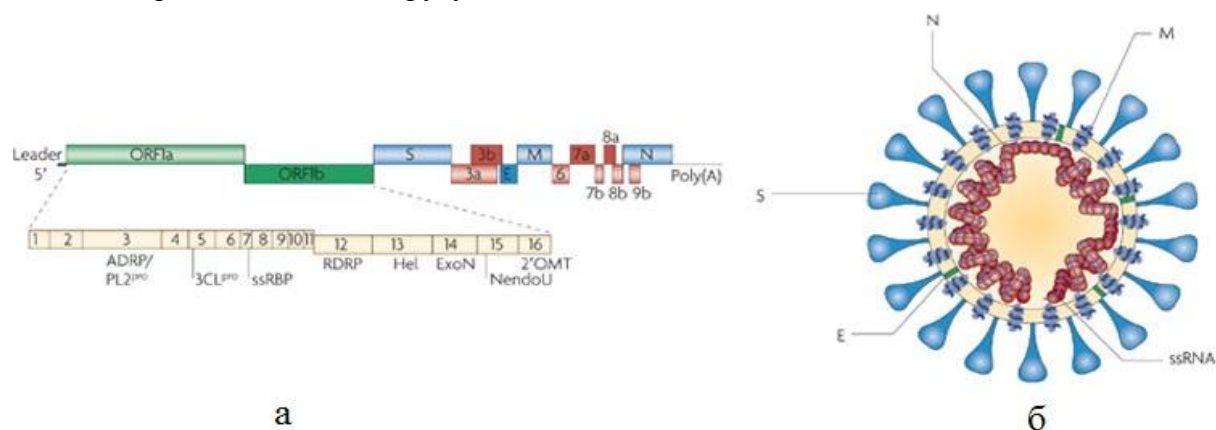


Рис. 2. Схема будови корона вірусу (а – геном, б – вірусна частинка)

Адсорбція коронавірусів на чутливих клітинах триває 20–60 хв. Репродукція відбувається в цитоплазмі без участі ядра. Проникнення, роздягання вірусу та синтез вірусспецифічних білків тривають 4–7 год. 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. 3).

У людей коронавіруси спричиняють гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, ТГРС та БСРС. Деякі представники роду Alphacoronavirus (HCoV-229E, HCoV-NL63) і Togovirus (HToV) здатні спричинити гастроентерити та інші ускладнення з боку ШКТ, що проявляються гарячкою, болями у животі та діареєю.

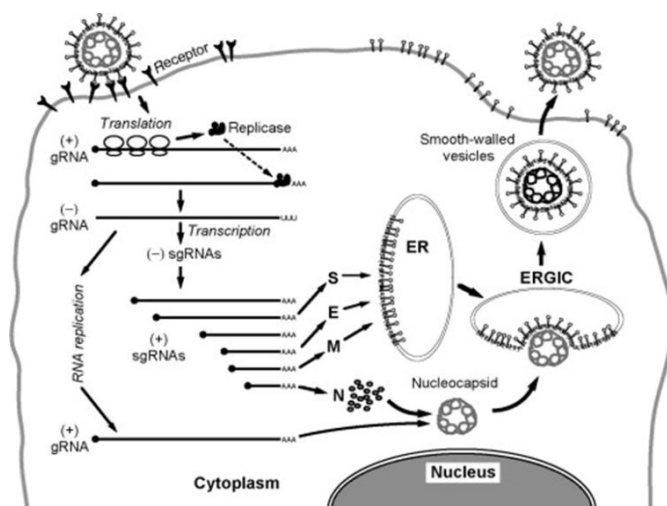


Рис. 3. Основні етапи репродукції корона вірусів

Клінічні прояви. Коронавірусна інфекція верхніх дихальних шляхів зумовлена коронавірусами HCoV 229E, HCoV NL63, BetaCoV1 (стара назва HCoV OC43), HCoV HKU1 та

НТoV. При гострих респіраторних захворюваннях ці коронавіруси репродукуються в клітинах епітелію верхніх дихальних шляхів (ВДШ).

Коронавіруси HCoV 229E, HCoV NL63, BetaCoV1, HCoV HKU1 та НТoV мають повсюдне поширення. Коронавірусна інфекція у вигляді спорадичних випадків реєструється впродовж усього року. В умовах помірного клімату характеризується підйомом захворюваності взимку та на весні. Хворіють діти та дорослі. Діти хворіють у 5–7 разів частіше, ніж дорослі. Інфекція поширюється повітряно-краплинним, фекально-оральним та контактним шляхами передачі. Поширенню вірусу в навколишньому середовищі сприяють катаральні прояви, які характерні для ГРВІ. Джерелом збудника інфекції є хворі з клінічно вираженою або стертою формою захворювання. У структурі ГРВІ серед госпіталізованих пацієнтів на коронавірусну інфекцію на дітей припадає від 12 до 28 %.

При ГРВІ коронавірусної етіології інкубаційний період складає 3–4 дні. Тривалість хвороби – 5–7 днів. Захворювання починається гостро і в більшості випадків має легкий перебіг з помірними симптомами інтоксикації та ураженням ВДШ. Основними симптомами є риніт із значними серозними виділеннями з носу без підвищення температури. Іноді коронавірусна інфекція супроводжується слабкістю, сухим кашлем, слабо вираженими катаральними явищами з боку верхніх дихальних шляхів та болем за грудиною. У ряді випадків (3–8%) коронавірусна інфекція має більш тяжкий перебіг, уражає нижні дихальні шляхи (НДШ) та завершується розвитком пневмонії, що надзвичайно небезпечно для дітей раннього віку. Також коронавірусна інфекція може проявлятися в асоціації з іншими захворюваннями вірусної та бактеріальної етіології. Після перенесеного захворювання формується гуморальний імунітет.

Тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС, SARS - Severe Acute Respiratory Syndrome) або “атипова пневмонія” – нове висококонтагіозне респіраторне захворювання вірусної природи, яке вперше з’явилося 16 листопада 2002 р. на території провінції Гуандун на півдні Китаю, а потім стрімко набуло пандемічного поширення на території ще 29 країн Європи, Азії, Північної та Південної Америки та Австралії. Нове вірусне захворювання уразило більше 8 тис. осіб, з яких більше 700 людей загинули, оскільки катастрофічно не вистачало інформації про природу збудника, не існувало відповідної вакцини та ефективної етіотропної хіміотерапії. Ціною надзвичайних зусиль світової спільноти пандемія “атипової пневмонії” була зупинена 5 липня 2003 р. Проте, до кінця 2003 р. було виявлено ще 2 випадки захворювання на ТГРС у співробітників вірусологічних лабораторій, що працювали над виділенням вірусу в культурі клітин [10-15].

На початку 2004 р. у Китаї були зареєстровані нові 4 випадки захворювання, у квітні цього ж року в Пекіні та у південнокитайській провінції Аньхой ще 9 випадків, у тому числі – 1 летальний, джерела збудника інфекції при цьому встановлені не були.

За структурою, генетичними та антигенними властивостями SARS-CoV був віднесений до родини *Coronaviridae* (див. табл. 1 та 2). Було встановлено, що геном SARS-CoV представлений одноланцюговою молекулою РНК+, має 29727 пар нуклеотидів та 11 рамок зчитування (ORF). Геноми 4-х відомих на сьогодні штамів SARS-CoV різняться між собою за 24 позиціями нуклеотидів, а також мають певні відмінності від геномів інших добре вивчених коронавірусів людини і тварин. До найбільш важливої особливості геному належить висока частота рекомбінацій молекули РНК. Найбільшу генетичну спорідненість SARS-CoV має з коронавірусом котів та бичачим коронавірусом, а також з коронавірусом свиней [8].

Вірус можна виділити та накопичити в умовах *in vitro*. На сьогодні розроблені та вже працюють стандарти ВООЗ щодо техніки культивування SARS-CoV у культурах клітин VERO та FRhk-4. Розроблені моделі на тваринах.

За ознаками патогенності вірус віднесено до II групи, тому робота із вірусомісним матеріалом має проводитись із дотриманням правил та заходів біобезпеки, передбачених щодо мікроорганізмів II групи патогенності, у відповідних акредитованих лабораторіях.

Вивчення резистентності SARS-CoV показало, що при кімнатній температурі він зберігає інфекційну активність у випорожненнях при потраплянні їх на одяг – 12 год, скло – 96 год та папір – 36 год. У сечі вірус зберігається 24 год, а у слині – до 72 год. За даними проміжного

звіту китайських дослідників, тривалість збереження вірусу у випорожненнях залежить від рН середовища. Так, при рН 6,7 (випорожнення дитини) він зберігається 3 год, при рН 8,0 (нормальна консистенція) – 6 год, при рН 9,0 (рідкі, діарейні) – практично, 4 доби. Вірус стійкий до дії 0,5% розчину фенолу впродовж 20 хв, перманганату калію у розведенні 1:20 000 – 20 хв, до 0,5% розчину трипсину – 60 хв. SARS-CoV чутливий до дії хлорвмісних сполук, спиртвмісних дезінфектантів, ацетону, 10% розчину формальдегіду, 2% розчину фенолу, 75% етанолу. Інфікуюча доза вірусу не визначена.

Джерелом збудника інфекції для людини є хворий на ТГРС, інфікована SARS-CoV людина, як у стані вірусоносійства, так і з різним клінічним перебігом хвороби.

SARS-CoV потрапляє в навколишнє середовище із респіраторним секретом, слиною, сечею та фекаліями хворого на ТГРС. Найбільша небезпека пов'язана із респіраторним секретом, в якому знаходиться максимальна кількість вірусу. У фекаліях та сечі хворого концентрація вірусу значно менша [15].

Вірус передається повітряно-крапельним шляхом та при контакті із біологічними рідинами організму хворого. З'явилась інформація про наявність вірусу в секретах потових залоз та можливість передачі вірусу при контакті з потом. Враховуючи наявність вірусу у фекаліях, уточнюється можливість реалізації фекально-орального механізму передачі інфекції. Проте, сьогодні все більше дослідників вважають, що, на відміну від коронавірусів тварин, для SARS-CoV фекально-оральний механізм передачі немає великого значення для поширення.

У лікувальних установах чинниками передачі вірусу можуть бути предмети спільного вжитку, апарати штучного дихання, інший медичний інструментарій, що дотикається до слизових оболонок людини. Період заразливості припадає на початок клінічних проявів і триває весь період розпаду хвороби, у частини хворих може спостерігатись у стадії реконвалесценції.

Професійними групами ризику щодо інфікування є медичні працівники, які надають допомогу ураженим, а також персонал діагностичних та наукових лабораторій.

Клінічні прояви цього захворювання не дозволяють лікарям визначити ознаку або характерний симптом, які були б притаманні саме ТГРС, виключаючи при цьому з високою вірогідністю альтернативний діагноз. Відповідно до визначення експертів ВООЗ, випадком підозрілим на ТГРС, слід вважати документально засвідчену гарячку ($t > 38^{\circ}\text{C}$) та симптоми ураження НДШ у пацієнта. Дуже важливим, ключовим фактором у постановці діагнозу мають такі деталі анамнезу, які свідчать про наявність підтвердженого контакту пацієнта із хворим на ТГРС або перебування в ендемічному за ТГРС регіоні [10–13].

1 травня 2003 р. ВООЗ переглянуло визначення та зробило наведені нижче уточнення.

Випадок, підозрілий на ТГРС:

1) у пацієнта спостерігається гарячка (температура вища за $+38^{\circ}\text{C}$) та кашель + одна ознака або більше з тих, що наведені у дужках (підтверджений близький контакт із хворим, *підозрілим на ТГРС*, або із хворим, який *вірогідно має ТГРС*);

2) пацієнт загинув внаслідок невідомої респіраторної інфекції; розтин не проводився з будь-якої причини.

Випадок вірогідного ТГРС:

1) випадок, підозрілий на ТГРС + рентгенологічні ознаки пневмонії чи гострого респіраторного дістрес-синдрому;

2) випадок, підозрілий на ТГРС + позитивні результати одного або більше лабораторних тестів;

3) випадок, підозрілий на ТГРС + дані аутопсії, що підтверджують наявність гострого респіраторного дістрес-синдрому невизначеної етіології.

Відповідно до результатів найбільш репрезентативного дослідження, проведеного у Гонконзі і в яке входило 1425 випадків захворювання на ТГРС, можна стверджувати, що інкубаційний період хвороби триває, в середньому, 6,4 дні (від 2 до 10 днів). Захворювання починається гостро з високої температури тіла (більше $+38^{\circ}\text{C}$).

У клінічному перебігу можна виділити *три фази*.

1-а фаза (продромальний період) характеризується лихоманкою, міалгіями, слабкістю, головним болем, триває 3–7 днів. Респіраторні симптоми на початку захворювання виражені помірно. Як правило, на 2–7 добу з'являється непродуктивний кашель.

Особливістю ТГРС є відсутність чхання та риніту у більшості хворих.

2-а фаза (через 3–7 днів після початку хвороби) для більшості хворих характеризується наростанням респіраторної симптоматики. Посилюється кашель, з'являється задишка, наростає гіпоксемія. Новий пік підвищення температури спостерігається у 85% хворих, в середньому, через 8,9 діб після перших клінічних проявів захворювання, прогресування рентгенологічних ознак — у 80% хворих, в середньому, на 7,4 добу. На 10–15 добу після появи перших симптомів захворювання спостерігається сероконверсія та зменшення вірусного навантаження в крові [18, 20, 21].

Приблизно у 20% осіб захворювання переходить у *3-ю фазу* з розвитком гострого респіраторного дістрес-синдрому та необхідністю в штучній вентиляції легень (ШВЛ). У деяких хворих може проявлятися виражена лімфопенія, нозокоміальний сепсис та поліорганна недостатність. Факторами ризику розвитку гострого респіраторного дістрес-синдрому можуть бути похилий вік людини (більше 60 років), хронічний гепатит В (особливо у тих осіб, які лікувались ламівудином, $p=0,001$). Впливом саме останнього фактору більшість дослідників пояснюють високу летальність від ТГРС серед хворих у південному Китаю, де широко розповсюджений хронічний гепатит В.

Розрахунки експертів ВООЗ показали, що летальність при ТГРС у різних вікових групах населення коливалась від 0 до 50%, а в середньому, цей показник складає 15%.

Близькосхідний респіраторний синдром (БСРС)

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 (БСРС). 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* (табл. 1-2).

На часі основна захворюваність на БСРС спостерігається в східній частині Саудівської Аравії. 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. На 29.10.2013 р. лабораторно підтверджені 145 випадків захворювання, з яких 62 (42,8%) виявилися летальними [18].

Вірус можна виділити та накопичити в умовах *in vitro* за стандартами ВООЗ, що були розроблені для культивування SARS-CoV (рис. 4).

За побудованим філогенетичним деревом найбільшу генетичну спорідненість MERS-CoV має з вірусами котячого перитоніту (FCoV; NC007025), HCoV-229E (NC002645), вірусами епідемічної діареї свиней (PEDV; NC003436), HCoV-NL63 (DQ445911), коронавірусами кажанів BatCoV-1A (NC010437), BatCoV-512 (DQ648858), коронавірусами телят (BCoV; NC003045), HCoV-OC43 (AY585228), HCoV-NKU1 (AY884001), вірусами гепатиту мишей (MHV; NC006852), BatCoV-NKU5 (EF065509), BatCoV-NKU9 (EF065513), SARS-CoV (AY345988), BatCoV-NKU4 (EF065505), вірусом пташиного інфекційного бронхіту (IBV; NC001451) та коронавірусами білуг (BWCov; EU111742) і HCoV-EMC (JX869059) (рис. 5). Сірим кольором виділений підрід С роду *Betacoronavirus*.

За результатами молекулярно-генетичних досліджень, природним резервуаром збудника є кажани. Не виключена можливість передачі вірусу людині через продукти життєдіяльності кажанів, які живуть на горищах житлових будівель. Зважаючи на те, що кажани багатьох видів здатні здійснювати сезонні міграції та зимувати на певних територіях, вірус може бути занесений і на територію України. Встановлена можливість передачі вірусу від людини до людини при тісному контакті (в тому числі і медичним працівникам).

Клінічна картина БВРС – це гостре респіраторне вірусне захворювання (ГРВЗ), що супроводжується лихоманкою, кашлем, задишкою, утрудненим диханням і, в більшості клінічно підтверджених випадків, швидко переходить у тяжку первинну вірусну пневмонію. У пацієнтів, які хворіють на хронічні хвороби органів дихання та серцево-судинної системи, метаболічний синдром та імунодефіцитні стани різного генезу, на перший план в якості провідних симптомів виступають ураження ШКТ (діарея) та ниркова недостатність. ВООЗ рекомендує розглядати в якості можливого БВРС, що вимагає лабораторного підтвердження, усі випадки ГРВЗ, ускладнені ОРДС, при наявності епідеміологічних показань, а саме – перебування на Близькому Сході протягом 14 діб до початку захворювання.

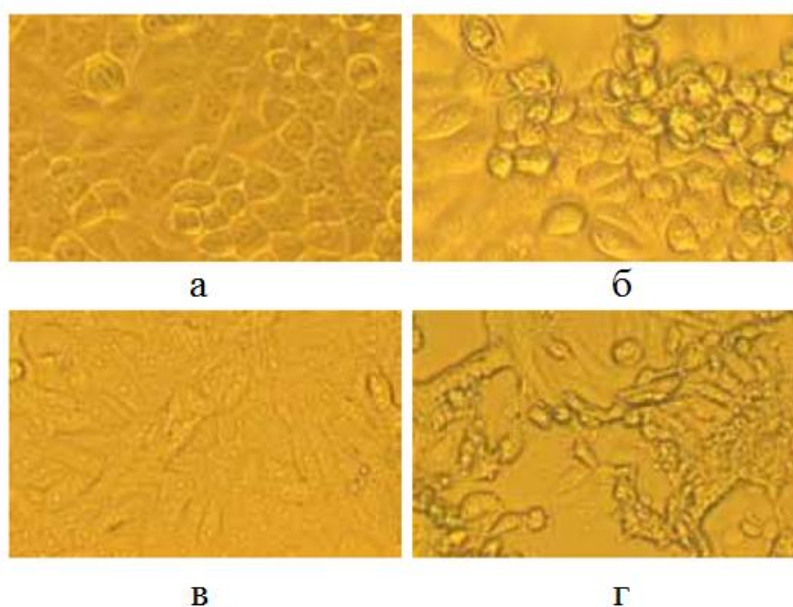


Рис. 4. Цитопатична дія MERS-CoV в культурах клітин LLC-MK2 та Vero (а – контроль культури клітин LLC-MK2; б – цитопатична дія в культурі клітин LLC-MK2; в – контроль культури клітин Vero; г – цитопатична дія в культурі клітин Vero) [8].

Описано легкі та безсимптомні випадки захворювання, що викликає занепокоєння фахівців у зв'язку з можливістю прихованого розповсюдження захворювання, хоча реальна оцінка ймовірності такого сценарію досі залишається невизначеною.

Вірусологічна діагностика коронавірусних захворювань людини. Вірусологічна діагностика коронавірусної інфекції, зумовленої вірусами HCoV-229E, HCoV-NL63, BetaCoV, HCoV HKU1 та HCoV проводиться шляхом виділення вірусів у спеціалізованих лабораторіях, де є відповідні клітинні або органні культури. Вірус виявляють за ЦПД та ідентифікують виділений збудник у реакції нейтралізації (РН). Виділення та ідентифікація коронавірусів – це довготривалий процес, який може викликати значні труднощі [12,14].

Для постановки етіологічного діагнозу найчастіше застосовують різноманітні серологічні реакції або тести. Серед них – імуноферментний аналіз (ІФА) для визначення антитіл класів IgM та IgG у плазмі або у сироватці крові, реакція імунофлюоресценції (прямий і непрямий варіанти) для визначення антитіл класу IgM у плазмі крові пацієнтів у перші 10 днів хвороби. Серологічні дослідження здійснюють у парних сироватках крові у РН, реакції зв'язування комплементу (РЗК), реакції гальмування гемаглютинації (РГГА).

Для виявлення геномної РНК вдаються до молекулярно-генетичних методів дослідження. Найчастіше застосовують полімеразно-ланцюгову реакцію із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) в моно- або мультиплексному форматі.

Для діагностики торовірусної інфекції використовують електронну мікроскопію (ЕМ) та імунону електронну мікроскопію (ІЕМ), ЗТ-ПЛР та ІФА.

Лабораторна діагностика коронавірусної інфекції ТГРС та БВРС включає електрофоретичну детекцію та детекцію за кінцевою точкою в реальному часі геномної РНК методом ОТ-ПЦР у біологічному матеріалі (кров, сеча, назальний секрет) . Цей метод особливо важливий для ранньої діагностики.

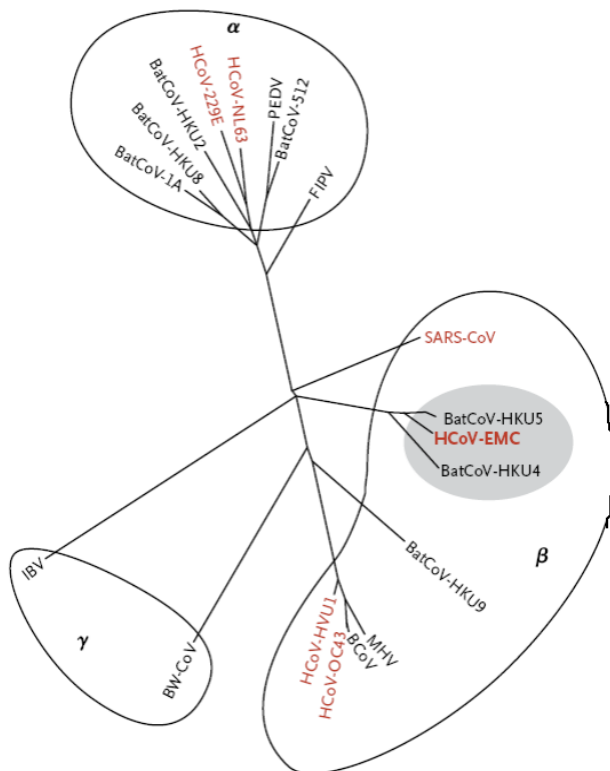


Рис.5. Філогенетичне дерево коронавірусів

особливо небезпечні ТГРС і БВРС) не розроблена [12].

Література

1. Virus taxonomy, classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, CA: Academic Press, 2012.
2. Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M., et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome // Lancet 2003; 361:1319-25.
3. Drosten C., Gnter S., Preiser W., et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome // N. Engl. J. Med., 2003; 348:1967-76.
4. Rota P. A., Oberste M. S., Monroe S. S., et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome // Science, 2003; 300:1394-9.
5. Woo P.C., Wang M., Lau S.K., et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features. J. Virol., 2007; 81:1574-85.
6. van Boheemen S., Bestebroer T.M., Verhagen J.H., et al. A family-wide RT-PCR assay for detection of paramyxoviruses and application to a large-scale surveillance study // PLoS One, 2012; 7(4):e34961.
7. Tong S., Chern S. W., Li Y., Pallansch M. A., Anderson L. J. Sensitive and broadly reactive reverse transcription-PCR assays to detect novel paramyxoviruses // J. Clin. Microbiol., 2008; 46:2652-8.
8. Vijgen L., Mols E., Keyaerts E., Li S., Van Ranst M. A pancoronavirus RT-PCR assay for detection of all known coronaviruses // Methods Mol. Biol., 2008; 454:3-12.
9. Verstrepen W. A., Kuhn S., Kockx M.M., Van De Vyvere M.E., Mertens A.H. Rapid detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid specimens with a novel singletube real-time reverse transcription-PCR assay // J. Clin. Microbiol., 2001; 39:4093-6.
10. Jothikumar N., Cromeans T. L., Hill V. R., Lu X., Sobsey M. D., Erdman D. D. Quantitative real-time PCR assays for detection of human adenoviruses and identification of serotypes 40 and 41 // Appl. Environ. Microbiol., 2005; 71:3131-6.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Лікування і профілактика коронавірусних захворювань людини. Аналізуючи представлені в літературі наукові дані, можна дійти до двох основних висновків стосовно етіотропного лікування ТГРС антивірусними препаратами. Перший висновок — це перспективність застосування в комплексній хіміотерапії ТГРС препаратів ІФН-бета та консенсусних ІФН. Другий — на сучасному етапі досліджень не виявлені такі АВП, висока ефективність яких у лікуванні ТГРС була б безперечно доведена. А все це означає, що і пошук і перспективи успішної, можливо виснажливої, боротьби із ТГРС — ще попереду.

Достовірні дані про клінічну ефективність противірусних препаратів при лікуванні БВРС відсутні. Проте, можна припускати ефективність противірусних засобів з широким механізмом дії, наприклад, Рібівіріну.

В даний час вакцинопрофілактика проти коронавірусних інфекцій (включаючи