

Рекомендована д.м.н., академіком АНТК України І.Л.Диким

УДК 615.281:616.34"7123"

СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ В ДИТЯЧІЙ ПРАКТИЦІ

С.О.Тихонова

Українська фармацевтична академія

Проведений огляд літератури, з якого видно, що вірусні інфекції займають зараз одне з провідних місць в інфекційній патології людини, а коронавірусна інфекція у дітей викликає гострі респіраторні захворювання, небактеріальні діареї, гастроентерити, ентероколіти. Висвітлені переваги сучасних методів дослідження та лікування вірусних інфекцій. Зроблений порівняльний аналіз противірусних хіміотерапевтичних речовин.

Коронавірус людини відноситься до сімейства Coronaviridae, представленого однією родиною *Coronavirus*. Крім коронавірусів людини до неї входить велика група схожих за морфологією, біологічними та антигенними властивостями інфекційних агентів, які уражують птахів і багато видів ссавців. Свою назву коронавіруси отримали в зв'язку з особливостями їх морфологічної структури. В електронному мікроскопі при контрастуванні центральної частини віріону не видно, а мембрана з відростками (пепломерами) добре контурована і має вигляд "сонячної корони".

Перші відомості про ці віруси були представлені в СРСР в монографії Л.Я.Закстельської та А.В.Шеболдова, що вийшла у видавництві "Медицина" в 1977 році.

Коротка історія відкриття респіраторних та кишкових коронавірусів людини

Коронавірус людини був вилучений у 1965 році англійськими дослідниками при вивченні збудників заразного нежитю. Один з вилучених з носоглотки хворого підлітка інфекційних агентів (штам В 814) викликав у інфікованих добровольців схоже з риновірусною інфекцією захворювання, проте на відміну від риновірусів він не мав цитопатичної дії при інокуляції в культуру клітини [4, 7, 8].

Крім штаму В 814 в подальшому був ізольований ряд інших вірусних штамів (Zp та EVS), які вдалося адаптувати до росту в органних культурах епітеліальних клітин трахеї та слизової оболонки носа ембріона людини.

В 1966 році американські вірусологи за допомогою культури клітин Wi 38, взятої у студента з гострою інфекцією дихальних шляхів, вилучили інший антигенний варіант — штам 229 Е коронавірусу [40, 41].

В наступні роки з використанням органних культур трахеї ембріона людини був вилучений ще ряд штамів коронавірусу, два з яких (ОС 38 та ОС 43) виявились патогенними для новонароджених білих мишей [33, 34, 39].

Усі вірусні ізоляти на підставі загальних властивостей об'єднані в 4 групи з провідним референс-штамом, який частіше використовується у науковій та практичній роботі.

До першої групи включений штам 229 Е та схожі з ним ізоляти (Zp та EVS); до другої — штам ОС 43 та подібні йому серотипи (ОС 38 та ОС 44); до третьої — штам В 814 і четверту групу склали маловивчені штами (ОС 16, ОС 37 та ін.).

Крім вищевказаних вірусів, вилучених у хворих з гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, в наступне десятиріччя був ізольований ряд штамів (штам PARIS, HECY-24 і HECV-35, HEC A14 і HEC C14) у хворих зі шлунково-кишковою патологією. Довгий час їх участь в кишкових захворюваннях людини ставилась під сумнів в зв'язку зі значним відсотком їх виявлення в пробах фекалій здорових осіб [48, 49]. Однією з причин невизнання кишкових коронавірусів була складність їх культивування *in vitro*, що не дозволяло закріпити їх у подальших пасажах. Все це загальмувало проведення дослідів з вивчення коронавірусних кишкових інфекцій у людини. Етіологічна роль коронавірусів у кишковій патології багатьох видів тварин (великої рогатої худоби, свиней, собак, кішок, кроликів та ін.) була встановлена раніше, ніж у людини, і кишкові захворювання коронавірусної природи у них вивчені більш глибоко й детально [47, 51].

Між коронавірусами людини та деяких тварин, зокрема великої рогатої худоби, встановлена схожість у характері ультраструктурних змін епітеліоцитів ворсинок при культивуванні обох вірусів в органній культурі кишечника ембріона людини, поліпептидному профілі віріонів та ви-

сокому ступені гомології нуклеїнових кислот. Існує перехресна реактивність між коронавірусом ОС 43 та коронавірусом великої рогатої худоби, а також коронавірусом мавп [10, 12, 35].

Морфологічні та фізико-хімічні властивості коронавірусу

Віріони коронавірусу мають плеоморфну, частіше сферичну або овальну форму. Характерною особливістю вірусних частинок є наявність на поверхні ліпідпротеїнової оболонки радіально розташованих відростків (пепломерів). Вони мають тонку шийку й грушоподібну (штам ОС 43) або округлу (штам 229 Е) голівку діаметром 9–10 нм. Число відростків поверхні віріона майже вдвічі менше, ніж у вірусів грипу [15, 36, 37]. При електронно-мікроскопічному (ЕМ) дослідженні нерідко можна спостерігати віріони з поодинокими відростками або зовсім без них (“голі віріони”). Це створює труднощі при морфологічній ідентифікації вірусних частинок. Діаметр віріонів коронавірусів коливається в залежності від штаму в діапазоні 60–220 нм. Генوم складається з однієї молекули позитивної одноланцюгової РНК з молекулярною масою $(5.5 \cdot 8.1) \cdot 10^6$ дальтон.

Основними структурними протеїнами коронавірусів є: нуклеокапсидний протеїн (N), мембранний глікопротеїн (M, E1) і спайковий (відростковий) глікопротеїн (S, E2). Крім цих протеїнів у людини та бичачого коронавірусу нещодавно виявлений додатковий глікопротеїн (Gr 65), не пов'язаний ні з S-, ні з N-протеїнами [13, 44, 45].

Коронавіруси належать до сильних антигенів, здатних викликати утворення віруснейтралізуючих, комплементзв'язуючих, преципітуючих антитіл та антигемаглютининів.

Коронавіруси помірно стійкі у зовнішньому середовищі. При температурі 4°C інфекційні властивості зберігаються на протязі 2–3 місяців, при -20°C — більше року, при -70°C та в ліофілізованому вигляді при 4°C — протягом декількох років без істотного інфекційного титру. Коронавіруси добре зберігаються в 50% гліцерині.

Повторне заморожування та відтавання знижує інфекційну активність коронавірусів. Іонні та неіонні детергенти, жиророзчинники — ефір, хлороформ, твін, тритон X-100, додецилсульфат, дезоксихолат, нонідет Р-40 руйнують коронавіруси [40, 41, 50]. Необхідний для інактивації час коливається в залежності від виду жиророзчинника та особливостей штаму.

Ультрафіолетові промені чинять інактивуючу дію на коронавіруси. Повна втрата інфекційних властивостей залежить від часу та тривалості впливу, інтенсивності потоку променів, а також відстані від джерела опромінення. Швидкість інактивації визначається видом вірусутримуючого матеріалу — в присутності білків (наприклад,

сироватки) або в клітинах та тканинах руйнування вірусу йде повільніше, ніж безпосередньо у вірусній суспензії.

Сонячні промені також руйнують коронавіруси, хоча їх інактивація відбувається повільніше, ніж під впливом ультрафіолетових променів.

Дані відносно впливу концентрації водневих іонів на життєздатність коронавірусів неоднозначні і, мабуть, визначаються індивідуальними властивостями штамів. Більшість дослідників, однак, вважає, що коронавіруси більш резистентні до дії кислих значень рН, ніж лужних.

Коронавіруси добре інактивуються звичайними дезинфектантами: 1% фенол, 1% формалін, 10% содовий розчин, 70% спирт швидко знижують інфекційні властивості вірусів. Проте для дезінфекції виділень хворого та предметів навколишнього середовища необхідне застосування значних концентрацій дезрозчинів та певної експозиції.

Роль коронавірусів при респіраторних та кишкових захворюваннях у дітей

До 80-х років коронавіруси з врахуванням їх первісного вилучення у хворих з гострими респіраторними захворюваннями розглядали, як інфекційні агенти, що викликають виключно респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів. За останні роки отримані переконливі докази щодо ролі коронавірусів і в кишковій патології. Тому зараз правильніше розглядати коронавіруси, як віруси, що мають подвійний тропізм — до епітеліальних клітин слизової оболонки дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту і, відповідно, здатні викликати як респіраторні, так і кишкові захворювання. Є окремі повідомлення про роль коронавірусів при інших захворюваннях — гепатитах, міокардах, менінгітах та ін. [8, 43, 45].

В клінічній картині гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) коронавірусної природи у дітей основними симптомами є різного ступеня вираженості риніт (гіперемія, закладеність носа, профузний нежить), загальне нездужання, що супроводжується головним болем і нерідко лихоманкою з підвищенням температури до 38°C.

Проведені Л.Я.Закстельською та А.В.Шеболовим спостереження за 1239 хворими, в числі яких було 482 дитини віком від декількох днів після народження до 15 років, показали, що частота виявлення коронавірусної інфекції у дітей коливалась від 4,9 до 9,1%. За даними інших авторів частина респіраторних захворювань, викликаних коронавірусами, вища і становить 15–20% [18]. Таку ж питому вагу (18–20%) мали коронавірусні гострі респіраторні захворювання у госпіталізованих на протязі 1985–1990 рр. дітей віком до 14 років (м. Харків).

У більшості випадків запальні зміни при коронавірусній інфекції обмежуються верхніми ди-

хальними шляхами, однак у маленьких дітей (особливо протягом перших 1,5 років життя) нерідко відзначається тенденція до поширення інфекційного процесу на бронхи, а іноді й легені [6, 9, 10].

Крім вищевказаних симптомів в ряді випадків можуть відзначатися ознаки запалення носоглотки, збільшення шийних лімфатичних вузлів, печінки і рідше — збільшення розмірів селезінки. В крові спостерігається помірно виражений лейкоцитоз і підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

При рентгенологічному дослідженні у хворих на коронавірусні інфекції може мати місце підсилення судинного малюнка легенів, а при тяжкому ускладненому перебігу — ознаки дрібноосередкової або зливої пневмонії. Це свідчить про те, що коронавіруси можуть викликати не тільки легкі форми гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів, але й зачіпати нижні відділи дихального тракту. Такі ускладнені пневмонією захворювання у дітей потребують обов'язкової госпіталізації та проведення інтенсивної терапії [9, 11].

Враховуючи те, що симптоматика коронавірусних захворювань в більшості схожа з клінічними проявами, властивими інфекціям, викликаним іншими респіраторними вірусами (особливо респіраторно-синцитіальним вірусом, риновірусами та парагриппозними вірусами), важливого значення для правильного розшифрування етіології захворювань слід надавати результатам лабораторних досліджень.

Значний прогрес у встановленні ролі ентеральних коронавірусів у шлунково-кишковій патології дітей відзначений за останні роки. Накопичуються дані про викликані коронавірусами спорадичні та групові захворювання, а також спалахи захворювання в дитячих колективах з різним ступенем інтенсивності. Проте, на даному етапі все ще недостатньо відомостей для повного та всебічного уявлення про коронавірусну кишкову інфекцію у дітей. Необхідна інтенсифікація досліджень з вивчення клініко-епідеміологічних особливостей захворювань, патогенезу, лікування та профілактики, а також в області розробки простих та ефективних методів діагностики [14].

Під час спостережень за 126 госпіталізованими з приводу шлунково-кишкових захворювань дітьми (в основному віком до 2 років) були виділені коронавіруси за допомогою електронної мікроскопії у 38,9% хворих [15]. Провідними симптомами коронавірусної інфекції були діарея, яка спостерігалась у 94% випадків, лихоманка з підвищенням температури вище 38°C у 63% та блювота у 51% випадків. Частіше випорожнення були водянистими (66%), рідше — слизистими (32%) й зеленими (26%). У пробах 18% хворих була вияв-

лена прихована кров. Тривалість хвороби в середньому складала 7 днів. Захворювання частіше реєструвалося восени та ранньою весною.

Аналогічні дані були одержані в лабораторії вірусних інфекцій ХНДІ мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова при аналізі коронавірусних захворювань госпіталізованих з приводу гострого гастроентериту дітей на протязі 1980-1992 рр. Клінічно захворювання проявлялися блювотою, діареєю (до 4-8 разів на добу). Випорожнення звичайно були зелено-жовтого або зеленкуватого кольору.

Захворювання частіше реєструвалося у дітей віком до 3 років, характеризувалось легким або середньотяжким перебігом з середньою тривалістю від 5 до 7 днів, рідше — більше днів. У новонароджених, як правило, захворювання супроводжувалося інтоксикацією та ексикозом. У лікувально-профілактичних установах при групових захворюваннях відзначені випадки тяжкого перебігу інфекції з летальним кінцем.

При коронавірусній кишковій інфекції описані випадки з незвичайним початком та перебігом захворювання. Такий випадок описаний у дитини віком 1 рік і 3 місяці, в якій на початку захворювання спостерігались симптоми ГРІ. Незважаючи на лікування, що проводилося через тиждень після початку захворювання, стан різко погіршився — у дитини був напад епілепсії та однократна блювота. Дитина у коматозному стані була доставлена у лікарню, де під час огляду не було виявлено ознак ураження шлунково-кишкового тракту. Живіт був м'яким з активними кишковими звуками. В лікарні у дитини сталося двократне сильне рідке напівформлене випорожнення. Через 8 годин після госпіталізації вона померла [26, 28, 29].

Діагноз гострої коронавірусної кишкової інфекції був поставлений після проведення патолого-анатомічного дослідження. Про сильну дегідратацію можна було судити на підставі виявлення дуже сухої підшкірної тканини. В тонкому кишечнику спостерігалась втрата мікроворсинок із значною інфільтрацією лімфоцитами та лімфогранулоцитами. У вмісті тонкої кишки та епітеліальних клітин клубової кишки були виявлені коронавіруси, що дозволило підтвердити етіологічну роль вказаних вірусів у виникненні даного захворювання.

Коронавіруси можуть бути причиною спалахів некротичного ентероколіту (НЕК), які частіше спостерігаються у новонароджених та дітей молодшого віку. Такі тяжкі ураження кишечника з летальним кінцем описані у Франції, США, Італії та інших країнах [24, 27, 30].

Основними симптомами НЕК є напруга живота, болі при пальпації за ходом кишечника, наявність крові у фекаліях та пневматоз кишечника.

зав, що поряд з хворими нерідко джерелом інфекції можуть бути матері дітей, які захворіли, а також обслуговуючий персонал лікувально-профілактичних установ, які, будучи носіями вірусу, не мали клінічних проявів інфекції. Фактором передавання інфекції може бути зіджене грудне молоко або молочні продукти з молочних кухонь, забруднені вірусами внаслідок порушення санітарно-гігієнічного режиму [1, 2].

Проведені гістологічні та ультраструктурні дослідження зразків кишечника, одержаних під час операції з приводу стенозу від 6 новонароджених та 4 хворих на НЕК посмертно, свідчать про ураження в області клубової та порожньої кишок. У тяжких випадках ураження охоплюють увесь тонкий і товстий кишечник. Можливий розвиток не тільки фібриозного процесу, що призводить до стенозу, але й перфорації кишечника з наступним перитонітом внаслідок захвату некротичним процесом м'язової стінки [32].

При електронно-мікроскопічному дослідженні кишкових пошкоджень виявлена деструкція та некроз диференційованих клітин ворсинок кишечника. Коронавірусні частки, заключені у внутрішньоплазматичні вакуолі, знаходили в апендиксі, тонкому і товстому кишечнику.

Хоча клініко-епідеміологічні особливості та патогенез коронавірусної кишкової інфекції ще мало вивчені, проте вони в більшості схожі з ротавірусною інфекцією (симптоматика захворювання, середня тривалість хвороби, сезонний і віковий розподіл тощо). Все це потребує розробки диференціально-діагностичних критеріїв їх розмежування [16, 21].

Лабораторна діагностика коронавірусних захворювань

Як згадувалось раніше, коронавіруси людини належать до групи важкокультивованих вірусів. Тому зараз перевага надається швидким та ефективним методам виявлення в інфекційному матеріалі, взятому у хворих, вірусу або його антигену, а також антитіл за допомогою різних імунологічних реакцій — РТГА, ГФА, гібридизації нуклеїнових кислот тощо [23, 25, 31].

Діагностика ГРВІ коронавірусної природи здійснюється шляхом дослідження виділень з носа, горла при використанні антикоронавірусної сироватки до штаму коронавірусу 229Е. Американські учені застосували для діагностики респіраторних інфекцій мічений 32Р рибонуклеїновий зонд. Для серологічних досліджень у реакції нетралазації та реакції зв'язування комплекменту лєнінградські дослідники запропонували штаму Зр (Лєнінград) 2/77, що характеризується високою репродукційною активністю на тканинних культурах різного походження [13, 38, 42, 46].

Для діагностики коронавірусних ГКІ такі методи, як ЕМ та ІЕМ не можуть бути широко

бувають високої кваліфікації оператора. В зв'язку з цим у ХНДІМІ ім. І.І.Мечникова розроблені досить інформативні і доступні для застосування у вірусологічних лабораторіях лікарень та СЕС методи діагностики коронавірусних кишкових інфекцій за допомогою РТГА та РЗІЕФ, викладені в методичних рекомендаціях "Лабораторна діагностика коронавірусної кишкової інфекції".

Для здійснення РТГА проводять попередній скринінг у РГА екстрактів фекалій хворих, що мають гемаглютинуючу активність стосовно 1% суспензії еритроцитів мишей у титрі 1:16 і вище. Специфічність таких проб визначають за допомогою телячої антисироватки до оригінального штаму коронавірусу телят (Харків 343/86) та антигенно спорідненого штаму коронавірусу ОС 43 людини. Діагностичним титром служить зниження гемаглютинуючої активності екстрактів фекалій хворих у 4 і більше разів. РТГА, добре відома лікарям вірусологічних лабораторій, є швидким і надійним методом, що дозволяє діагностувати інфекцію в перші дні захворювання на відміну від ретроспективного визначення сероконверсій у хворих.

Реакція зустрічного імуноелектрофорезу (РЗІЕФ) завдяки високій чутливості, швидкості одержання результатів дослідження і простоті постановки також рекомендована для імунологічної експрес-діагностики коронавірусних ГКІ. Електрофорез проводять при напрузі 180 В і силі струму 15-20 мА протягом 90 хв. Як гелієве покриття використовують суміш, що складається з рівних частин сухого далекохідного агару та сухої агарози. Гель готують у вигляді 1% розчину на трис-барбіталовому буфері, рН 8,6 з іонною силою 0,05. Для кращої візуалізації ліній преципітації застосовують забарвлення імуноелектрофореграм 1% розчином амідно-чорного барвника протягом 5-10 хв. з наступним відмиванням 7% розчином оцтової кислоти. Забарвлення смуг преципітації можна здійснювати також 1% розчином таніну протягом 15 хв. з наступним промиванням фізіологічним розчином.

РЗІЕФ придатна для скринінгу коронавірусного антигену в інфекційному матеріалі хворих на ГКІ та при епідеміологічному спостереженні за тими, хто спілкувався з хворими в осередках. Крім того, реакція придатна для виявлення антитіл до коронавірусного антигену у хворих та перехворівших [17, 18].

Застосування лабораторних методів діагностики дозволить визначити рівень захворюваності коронавірусною кишковою інфекцією, вивчити більш глибоко її клініко-епідеміологічні особливості й намітити конкретні та цілеспрямовані міри лікування та профілактики.

Особливості хіміотерапії вірусних інфекцій

Традиційна хіміотерапія інфекційних захворювань заснована на принципі "чарівної кулі", тобто застосування речовин, що вбивають або призупиняють розмноження збудника і мало пошкоджують клітини організму. Цей принцип був реалізований П.Ерліхом на прикладі лікування сифілісу препаратами сальварсану, а в наступні роки були одержані хіміотерапевтичні засоби для лікування інших інфекційних хвороб, зокрема, широке застосування отримали сульфаніламідні препарати. Відкриття пеніциліну та інших антибіотиків, широкий їх набір, що продовжує розширюватися і зараз, забезпечив настільки ефективне лікування бактеріальних інфекцій, що це привело до різкого зниження загальної та дитячої смертності.

Висока ефективність антибіотиків та хіміотерапевтичних речовин (різниця між цими поняттями стирається по мірі оволодіння органічним синтезом істотно продукованих та штучно модифікованих антибіотиків) при бактеріальних інфекціях стала ясною в зв'язку з розвитком молекулярної біології, яка виявила істотні відмінності в структурі і біосинтетичних процесах прокаріотів (бактерій) та еукаріотів (зокрема, людини і вищих тварин). Бактерії мають клітинну стінку, яка відсутня в клітинах тварин. Рибосомальні системи у прокаріотів та еукаріотів мають серйозні відмінності, починаючи з структури самих рибосом і закінчуючи ініціюючими кодами інформаційних РНК, що кодують амінокислоти, з яких починається синтез поліпептидних ланцюгів: формілметіоніну у прокаріотів не так, як у еукаріотів. Процеси глікозилювання, тобто асоціація білка з полісахаридами, відбуваються у прокаріотів не так, як у еукаріотів. Навіть структура та морфологія генетичного апарату й самих генів у бактерій і тварин різні.

Ці відмінності роблять порівняно легким завдання пошуку ефективних та нешкідливих для організму хіміотерапевтичних речовин. Існування багатьох з них у вигляді антибіотиків підказала сама природа. Так, наприклад, пеніциліни порушують синтез клітинної стінки — утворення, відсутнього у тварин, тому для інфекційного хворого колосальні дози цього антибіотика відносно нешкідливі. Тетрацикліни порушують нормальну роботу прокаріотичних рибосом і мало впливають на еукаріотичні рибосомальні системи. При цьому слід відзначити, що антибіотики, як правило, мають широкий спектр дії і охоплюють великі групи мікроорганізмів [19, 20, 31].

Інакше справа стоїть з хіміотерапією вірусних інфекцій, які уражують людину і тварин. Як відомо, віруси не мають власних білоксинтезуючих систем і використовують рибосомальні системи клітин, в яких вони паразитують. Далі, генетичний матеріал у вірусів

вельми різноманітний на відміну від усіх інших клітинних форм життя, генетичний апарат яких являє собою двониткову ДНК. У вірусів же генетичним апаратом може бути дво- та одониткова ДНК і дво- та одониткова РНК, причому вони можуть бути представлені у вигляді лінійних, циркулярних молекул або у вигляді декількох фрагментів. З цих особливостей вірусів витікають три наслідки. По-перше, звичайні антибактеріальні антибіотики неактивні відносно вірусів і навіть застосовуються для їх консервації з метою запобігання контамінації бактеріями. По-друге, активні противірусні хіміотерапевтичні речовини завжди мають вузький спектр дії. Якщо ж спектр їх дії широкий, то ефективність звичайно невелика. По-третє, пошуки засобів хіміотерапії вірусних інфекцій не зазнали такого бурхливого розвитку, як це було з антибактеріальними хіміотерапевтичними речовинами, включаючи антибіотики.

До цього часу інтенсивні пошуки противірусних хіміотерапевтичних речовин завершилися формуванням трьох груп сполук: тіосемікарбазонів, амантадину та його похідних, а також аномальних нуклеозидів. Препарати тіосемікарбазонів ("Марборан" або "Метисазон") виявились дуже ефективними при віспі.

Метисазон пригнічує репродукцію вірусів віспяної групи: має профілактичну активність по відношенню до вірусу натуральної віспи та полегшує перебіг поствакцинальних ускладнень, затримує розповсюдження шкірного процесу, сприяє більш швидкому підсиханню ефлорацій. Застосовують його для лікування шкірних ускладнень, які виникають після щеплення проти віспи (при необхідності у поєднанні з імунним гемаглобуліном, кортикостероїдами тощо), а також для профілактики віспи разом з противіспяною вакциною. Є також дані про ефективність метисазону при лікуванні рецидивуючого генітального герпесу.

Похідні амантаду (мідантан, ремантадин) ефективні при прийомі всередину. За літературними даними обидва препарати ефективно стримують реплікацію всіх підтипів вірусу А людини. Вони скорочують тривалість лихоманки, нездужання, а також тривалість виділення вірусу. Найбільш яскраво цей ефект проявляється за умови, коли лікування розпочате безпосередньо з проявом перших ознак захворювання. Профілактичний прийом препаратів корисний для осіб, які піддаються підвищеному ризику. За спостереженнями ряду авторів препарати більш ефективні при інфекції, викликаній вірусом типу А2.

Дія мідантану (амантадину) в основному співпадає з дією ремантадину, але останній краще переноситься, практично не викликає побічних явищ (при застосуванні у вказаних для нього строках та дозах).

Що стосується аномальних нуклеозидів, то вони мають широкий спектр дії, оскільки їх введення призводить або до перекручення синтезу ДНК та РНК (як клітинного, так і вірусного), або до блокування ферментів синтезу нуклеїнових кислот. Сполуки цього типу (йоддезоксіуридин, бромуридин, віразол, ациклавір та ін.) слабо діють на вірусні інфекції. Винятком є вірус герпесу, синтез якого чутливий до дезоксіуридину та бромуридину, до того ж його ефективність показана не тільки в експерименті, але й у клініці (шкірний герпес, герпес очей, герпес статевих органів).

Розроблений також ряд препаратів для місцевого застосування, в тій чи іншій мірі ефективних при різних вірусних інфекціях (оксолін, флореналь та ін.). Протівірусну активність мають ендогенний препарат інтерферон та інтерферогенні препарати.

В літературі практично відсутні дані щодо лікарських засобів, які діють на збудників вірусних діарей, ентероколітів, ентеритів та гастроентеритів.

Найбільша складність в їх одержанні полягає в тому, що репродукція вірусів найтіснішим чином пов'язана з функціонуванням клітин, в яких вони паразитують, причому мова йде про такі істотно важливі процеси, як транскрипція вірусних геномів та їх трансляція (синтез білків), глікозилювання та фосфорилювання, транспорт компонентів віріонів всередині клітини, збирання віріонів. Усі ці процеси забезпечуються клітиною і лише деякі з них вірусспецифічні: до них належать транскрипція та реплікація РНК-утримуючих вірусів, самозбирання найпростіших вірусів тощо. Крім того, у світовій літературі недостатньо

універсальних робіт, присвячених даній проблемі, що позбавляє дослідників не тільки можливості правильного вибору методу оцінки протівірусної активності досліджуваного препарату, але й адекватного відтворення того чи іншого методичного прийому. Це свідчить про те, що робота з виявлення, ідентифікації вірусів, а також розробки протівірусних препаратів, особливо для застосування в дитячій практиці, є цілеспрямованою.

В результаті досліджень, здійснених в Харківському НДІ мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова, була доведена висока протівірусна активність біологічно активної субстанції прополісу — фенольного гідрофільного препарату прополісу (ФГПП) по відношенню до коронавірусу [15]. При випробуванні на різних видах переприщеплюваних клітин тварини та людини ФГПП не проявляв токсичних властивостей і не викликав дегенерації клітин. Для визначення протівірусної активності різних концентрацій (0,5; 1,0 та 2,0%) ФГПП автором були використані методи *in vitro* (на культурах клітин різного походження) та *in vivo* на курячих ембріонах, що розвиваються. Було встановлено, що в реакції гальмування гемаглютинації на культурі клітин ФГПП давав зниження гемаглютинуючої активності коронавірусу в 4-8 разів. В реакції нейтралізації на культурі клітин Нtp-2 ФГПП затримував репродукцію вірусу везикулярного стоматиту на 3 lg та аденовірусу на 1 lg.

Отримані результати свідчать про перспективність використання ФГПП у відношенні коронавірусних інфекцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бисергина В.П. Детские болезни с уходом за детьми и анатомо-физиологические особенности возраста. — М.: Медицина. — 1984. — 463 с.
2. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. — Рига: Звайгзие. — 1984. — 405 с.
3. Букринская А.Т., Грачева Н.М., Васильева В.И. Ротавирусная инфекция. — М.: Медицина. — 1989. — 223 с.
4. Букринская А.Г. Семейство коронавирусов. — М.: Медицина. — 1986. — С. 256-259.
5. Бурчинский Г.И. О заболеваниях кишечника// Врачеб. дело. — 1980. — №9. — С. 15-20.
6. Валенкевич Л.Н. Гастроэнтерология в педиатрии. — Л.: Медицина. — 1987. — 240 с.
7. Гончарук Е.И., Шевцова З.В., Румель Н.Б., Федоринов В.В.// Вопр. вирусол. — 1993. — №3. — С. 126-127.
8. Гончарук Е.И., Шевцова З.В., Крылова Р.И. и др. Коронавирусная инфекция обезьян как модель инфекции человека/ Докл. АН. — 1992. — Т. 325. — №4. — С. 845-849.
9. Домбровская Ю.Ф. Пропедевтика детских болезней. — М.: Медицина. — 1970. — 480 с.
10. Иванская Н.В. Экспресс-диагностика вирусных инфекций (бакуло- и коронавирусов): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев. — 1991. — 23 с.
11. Комитет экспертов ВОЗ по спецификации препаратов. Двадцать седьмой доклад (серия технических докладов ВОЗ, №645). — Всемирная организация здравоохранения. — Женева, 1981. — 58 с.
12. Королев М.Б.// Вопр. вирусол. — 1982. — Т. 27. — №6. — С. 651-656.
13. Кьявачев Златко.// Биотехнол. и биотех. — 1990. — 4. — №2. — С. 18-23.
14. Панчев Г., Радиевская А. Детская гастроэнтерология: Пер. с болг. — София: Медицина и физкультура. — 1986. — 392 с.
15. Панченко Л.А. Коронавирусная инфекция у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Харьков. — 1995. — 45 с.
16. Ротавирусный гастроэнтерит: Метод. рек. по лаб. и клинической диагностике, лечению и профилактике. — М. — 1989. — 54 с.

17. Тарасишин Л.А. Иммуноферментное выявление вирусных антигенов и антител// В кн.: Новое в практике лабораторных исследований инфекционных заболеваний (методы анализа и диагностические препараты). — Горький. — 1987. — С. 5-10.
18. Тарасишин Л.А.// Микробиол. журн. — 1986. — Т. 46. — №4. — С. 99-104.
19. Тихонов А.И., Толочко В.М., Будникова Т.Н., Богуславская А.И.// Фармация. — 1988. — Т. 37. — №2. — С. 67-70.
20. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Буднікова Т.М. та ін. Аналіз соціальних факторів, що впливають на рецидиви шлунково-кишкових захворювань в умовах міграції населення/ В кн.: Демографічна ситуація в Україні. — Матер.наук. конф. жовт. 1993 р. — Ч. 2. — Проблеми охорони здоров'я населення. — К., 1993. — С. 67.
21. Тихонов А.И., Будникова Н.Т., Кобзарь А.И. и др.// Апитерапия и пчеловодство. — 1991. — Вып. 2. — С. 83-88.
22. Тюрина Н.С., Дульнин А.А., Соколова Т.Г. и др. Вопросы детской гастроэнтерологии. — Горький. — 1983. — С. 128-135.
23. Фролов А.Ф., Дяченко Н.С., Тарасишин Л.А.// Вирусы и вирусные заболевания. — 1989. — №17. — С. 126-129.
24. Хазенсон Л.Б., Чайка А.Н. Иммунологические основы диагностики и эпидемиологического анализа кишечных инфекций. — М.: Медицина. — 1987. — 112 с.
25. Хаустов В.Н., Казачков Ю.А., Королев М.В.// Вopr. вирусол. — 1988. — Т. 33. — №6. — С. 743-745.
26. Холмс К.В. Репликация коронавирусов// В кн.: Вирусология. — М., 1989. — Т. 3. — С. 5-29.
27. Чайка Н.А.// Острые кишечные инфекции. — 1987. — Т. 11. — С. 3-8.
28. Шеболдов А.В. Изучение биологических свойств коронавирусов и их роли в этиологии ОРЗ на территории СССР: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1977. — 25 с.
29. Шеболдов А.В.// Вopr. вирусол. — М., 1971. — 133 с.
30. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. — М.: Медицина. — 1986. — 222 с.
31. Патент 162805 Дания, МКП A 01 N 63/02. Заявл. 04.10.85; Опубл. 16.12.91.
32. Barthold S.H., de Sousa Mark S., Smith A.L.// Lad. Amin. Sci. — 1990. — Vol. 40. — №5. — P. 481-485.
33. Cavanagh D., Brian D.A., Enjuanes L. et al.// Virology. — Vol. 176. — P. 306-307.
34. Dea S., Roy R.S., Bogin M.E.// Amer.J.Res. — 1980. — Vol. 41. — №1. — P. 30-38.
35. Degeri D., Sabara M., Baliuk L.A.// J.gen. Virol. — 1987. — №68. — P. 2863-2877.
36. Eihorn W., Szerny C.P.// J.Vet. Mod.B. — 1988. — №85. — P. 709-712.
37. Caerter D.J., Smith A.L., Faturae F.X., Jaceby K.O. // Arch. Virol. — 1991. — Vol. 118. — №1-2. — P. 57-66.
38. Hofman M., Wyler R.// J. of Clin. Microbiol. — 1988. — Vol. 26. — №11. — P. 2235-2239.
39. Hruskeva J., Heins F., Svandova E., Ponnigereva S.// Acta virol. — 1990. — №34. — P. 346-352.
40. Jouvenne P., Riehardson S.D., Shniber S.S. et al.// Virology. — 1990. — Vol. 174. — P. 608-612.
41. Kamahora T., See L.H., Lai M.M.// Virus. — 1989. — Vol. 12. — №1. — P. 1-9.
42. Landry M.L., Maye D.R., Haingh C.D.// Pharmacol. and Ther. — 1989. — Vol. 46. — №2. — P. 287-300.
43. Lavi E., Woise S.R. Coronaviruses// Mel. and Mel. Aspects Neurotrop. Virus Infec. — Boston ets. — 1989. — Vol. 15. — P. 101-139.
44. Ngchizuki N., Furucava H.// Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. — 1989. — Vol. 12. — №4. — P. 139-146.
45. Mosti K.// Compar. Immunol., Microbiol. and Infect. Diseases. — 1990. — Vol. 13. — №4. — P. 169-180.
46. Myint S., Harinses D., Raabe T., Siddell S.G.// J.Med. Virol. — 1990. — Vol. 31. — №4. — P. 165-172.
47. Rodney A.U., Leroy D.O.// Am. J.Vet. Rets. — 1989. — Vol. 50. — P. 708-716.
48. Sauehez C.M., Jimener C., Laviada M.D. et al.// Virol. — 1990. — Vol. 174. — P. 410-417.
49. Sehreedes B.A., Balassu-Chan T.C.// Arch. Vintl. — 1990. — Vol. 111. — №3-4. — P. 236-239.
50. Spean W., Cavanagh D., Herzinek N.C.// Els. Sci. Publ. B.V. — 1990. — P. 359-379.
51. Struman L.S., Rieard C.S., Helmes K.V.//J.Virel. — 1990. — Vol. 64. — №6. — P. 3042-3050.

УДК 615.281:616.34"7123"

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ С.А.Тихонова

Сделан обзор литературы, из которого видно, что вирусные инфекции занимают сейчас одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека, а коронавирусная инфекция у детей вызывает острые респираторные заболевания, небактериальные диареи, гастроэнтериты, энтероколиты. Рассмотрены преимущества современных методов исследования и лечения вирусных инфекций. Проведен сравнительный анализ противовирусных химиотерапевтических веществ.

UDC 615.281:616.34"7123"

STATE OF MODERN TREATMENT OF VIRAL INTESTINAL INFECTIONS IN PEDIATRIA S.A.Tikhonova

According to the data of modern literature it is established that viral intestinal infections have a leading place in infectious human pathology. Corona virus infection by children causes the acute respiratory diseases, non-bacterial diarrhoea, gastroenteritis, enterocolitis. The advantages of modern methods treatment and investigations of viral infections are considered. The comparative analysis of antiviral chemiotherapeutic substances is carried out.

investigations of viral infections are considered. The comparative analysis of antiviral chemiotherapeutical substances is carried out.