

Інфекційні хвороби: підручник

У підручнику викладено сучасні уявлення про найпоширеніші інфекційні й паразитарні хвороби. Особливу увагу приділено новим хворобам: коронавірусній (COVID-19) і віспі мавп, а також тим захворюванням, які трапляються на території України, хворобам, що загрожують світовій безпеці і підлягають регуляції Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року, інфекційним і паразитарним хворобам, які можуть бути завезені на територію нашої країни і є предметом медицини подорожей і тропічної медицини. Висвітлено загальні питання інфектології, принципи класифікації інфекційних хвороб, діагностики, лікування і профілактики, у тому числі імунопрофілактики.

Для підготовки підручника використано сучасні матеріали та рекомендації ВООЗ, зарубіжні публікації провідних фахівців. Класифікацію інфекційних і паразитарних хвороб викладено на основі Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. Методи діагностики, лікування і профілактики наведено в повній відповідності із чинними міжнародними рекомендаціями й консенсусами. Наданий матеріал повністю адаптований до змістових модулів затверджених типових програм з навчальної дисципліни «Інфекційні хвороби» для переддипломної підготовки фахівців другого (магістерського) рівня за спеціальностями 222 «Медицина», 228 «Педіатрія», 221 «Стоматологія», 225 «Медична психологія». Усі розділи підручника містять основні положення, питання й тести для самопідготовки відповідно до засад сучасного навчального напрямку — кредитно-трансферної системи організації навчального процесу. Більшість анатомічних термінів викладені згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою, затвердженою IV з'їздом анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України.

Для студентів медичних (фармацевтичних) закладів вищої освіти, лікарів-інтернів і курсантів факультетів післядипломної освіти, а також сімейних лікарів, фахівців медицини невідкладних станів, лікарів-інфекціоністів.

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

ПІДРУЧНИК

За редакцією
О.А. ГОЛУБОВСЬКОЇ

ЧЕТВЕРТЕ ВИДАННЯ
ПЕРЕРОБЛЕНЕ ТА ДОПОВНЕНО

ЗАТВЕРДЖЕНО

Міністерством освіти і науки
України як підручник для студентів
медичних закладів вищої освіти

ЗАТВЕРДЖЕНО

Міністерством охорони здоров'я
України як підручник для студентів
медичних закладів вищої освіти

Київ
ВСВ "Медицина"
2022

УДК 616.9(075.8)
ББК 54.5;57.33
I-74

*Затверджено Міністерством освіти і науки України
як підручник для студентів медичних закладів вищої освіти
(лист № 1/11-8095 від 28.05.2012)*

*Затверджено Міністерством охорони здоров'я України
як підручник для студентів медичних закладів вищої освіти
(лист № 23-01-8/130 від 15.06.2012)*

Авторський колектив:

О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба, К.І. Бодня, Н.А. Васильєва, Б.А. Герасун, Б.М. Дикий, Г.М. Дубинська, І.А. Зайцев, О.М. Зінчук, Г.М. Коваль, В.М. Козько, В.С. Копча, Г.Б. Матейко, Л.В. Мороз, В.Д. Москалюк, О.Я. Пришляк, О.В. Рябоконь, Ю.Ю. Рябоконь, В.О. Терьошин, Т.В. Чабан, М.Д. Чемич, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.В. Юрко, О.В. Безродна, В.А. Боднар, В.В. Ільїна, О.Л. Івахів, О.М. Ізюмська, Н.І. Ільїна, Т.І. Коваль, О.Є. Кондрин, С.М. Куляс, Т.М. Котелевська, Н.Г. Малиш, О.О. Попович, Б.М. Пясецький, Л.О. Кондратюк, Х.О. Пронюк, М.М. Сукач

Рецензенти:

С.О. Крамарьов, проф., д-р мед. наук, зав. кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця;

В.П. Малий, проф., д-р мед. наук, зав. кафедри інфекційних хвороб ХМАПО;

О.К. Дуда, проф., д-р мед. наук, зав. кафедри інфекційних хвороб НУОЗ України імені П.Л. Шупика

Керівник видавничого проєкту – О.В. Легостаєва, головний редактор ВСВ “Медицина”

Інфекційні хвороби : підручник / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін. ; за ред. О.А. Голубовської. – 4-е вид., переробл. та доповн. – К. : ВСВ “Медицина”, 2022. – 464 с.; кольор. вид.
ISBN 978-617-505-909-8

У підручнику викладено сучасні уявлення про найпоширеніші інфекційні й паразитарні хвороби. Особливу увагу приділено новим хворобам: коронавірусній (COVID-19) і віспі мавп, а також тим захворюванням, які трапляються на території України, хворобам, що загрожують світовій безпеці і підлягають регуляції Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року, інфекційним і паразитарним хворобам, які можуть бути завезені на територію нашої країни і є предметом медицини подорожей і тропічної медицини. Висвітлено загальні питання інфектології, принципи класифікації інфекційних хвороб, діагностики, лікування і профілактики, у тому числі імунопрофілактики.

Для підготовки підручника використано сучасні матеріали та рекомендації ВООЗ, зарубіжні публікації провідних фахівців. Класифікацію інфекційних і паразитарних хвороб викладено на основі Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. Методи діагностики, лікування і профілактики наведено в повній відповідності із чинними міжнародними рекомендаціями й консенсусами. Наданий матеріал повністю адаптований до змістових модулів затверджених типових програм з навчальної дисципліни «Інфекційні хвороби» для переддипломної підготовки фахівців другого (магістерського) рівня за спеціальностями 222 «Медицина», 228 «Педіатрія», 221 «Стоматологія», 225 «Медицина психологія». Усі розділи підручника містять основні положення, питання й тести для самопідготовки відповідно до засад сучасного навчального напрямку – кредитно-трансферної системи організації навчального процесу. Більшість анатомічних термінів викладені згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою, затвердженою IV з'їздом анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України.

Для студентів медичних (фармацевтичних) закладів вищої освіти, лікарів-інтернів і курсантів факультетів післядипломної освіти, а також сімейних лікарів, фахівців медицини невідкладних станів, лікарів-інфекціоністів.

УДК 616.9(075.8)
ББК 54.5;57.33

© О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба, К.І. Бодня, Н.А. Васильєва, Б.А. Герасун, Б.М. Дикий, Г.М. Дубинська, І.А. Зайцев, О.М. Зінчук, Г.М. Коваль, В.М. Козько, В.С. Копча, Г.Б. Матейко, Л.В. Мороз, В.Д. Москалюк, О.Я. Пришляк, О.В. Рябоконь, Ю.Ю. Рябоконь, В.О. Терьошин, Т.В. Чабан, М.Д. Чемич, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.В. Юрко, О.В. Безродна, В.А. Боднар, В.В. Ільїна, О.Л. Івахів, О.М. Ізюмська, Н.І. Ільїна, Т.І. Коваль, О.Є. Кондрин, С.М. Куляс, Т.М. Котелевська, Н.Г. Малиш, О.О. Попович, Б.М. Пясецький, Л.О. Кондратюк, Х.О. Пронюк, М.М. Сукач, 2012, 2022
© ВСВ “Медицина”, оформлення, 2022

ISBN 978-617-505-909-8

Зміст

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5	Грип	153
Розділ 1. ЗАГАЛЬНА ІНФЕКТОЛОГІЯ	6	Гострі респіраторні вірусні інфекції	164
Введення в курс інфектології	6	Загальні відомості	164
Класифікація інфекційних хвороб	8	Аденовірусна інфекція	164
Загальні принципи діагностики інфекційних хвороб	9	Риновірусна інфекція	166
Загальні підходи до лікування інфекційних хвороб ..	12	Парагрип	167
Неспецифічна профілактика інфекційних хвороб	14	Респіраторно-синцитіальна інфекція	169
Імунопрофілактика інфекційних хвороб	15	Бокавірусна інфекція	170
Розділ 2. ХВОРОБИ З ПЕРЕВАЖАННЯМ ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНОГО МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ	19	Метапневмовірусна інфекція	170
Черевний тиф і паратифи	19	Атипові пневмонії	172
Холера	29	Респіраторний мікоплазмоз	173
Сальмонельоз	36	Легіонельоз	174
Харчові бактеріальні отруєння	43	Орнітоз	177
Ешерихіоз	47	“Дитячі” повітряно-краплинні інфекції у дорослих	180
Шигельоз	50	Кір	180
Кампілобактеріоз	57	Краснуха	184
Кишковий ерсиніоз	60	Епідемічний паротит	188
Псевдотуберкульоз	65	Дифтерія	192
Clostridioides difficile-асоційована інфекція	71	Герпесвірусні інфекції	200
Ботулізм	75	Загальна характеристика	200
Ентеровірусні інфекції. Поліомієліт	84	Інфекції, зумовлені вірусами простого герпесу (хвороби, спричинені герпесвірусами людини 1-го і 2-го типів)	200
Поліомієліт	86	Вітряна віспа й оперізувальний герпес (хвороби, спричинені герпесвірусом людини 3-го типу)	204
Вірусні інфекції з переважним ураженням травного каналу	91	Інфекція, спричинена вірусом Епштейна – Барр (герпесвірусом людини 4-го типу)	208
Реовірусна інфекція	91	Цитомегаловірусна інфекція (хвороба, спричинена герпесвірусом людини 5-го типу)	211
Ротавірусна інфекція	92	Інші герпесвірусні інфекції людини, спричинені вірусами 6-, 7- і 8-го типів	215
Норволк-вірусна інфекція	94	Менінгококова інфекція	221
Амебіаз	96	Віспа мавп	228
Лямбліоз	102	Розділ 4. ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ	233
Гельмінтози	106	Загальна характеристика	233
Загальні відомості	106	Вірусні гепатити із фекально-оральним механізмом передачі	236
Нематодози	107	Вірусний гепатит А	236
Гельмінтози, спричинені стьожковими, або стрічковими, червами (цестодози)	123	Вірусний гепатит Е	241
Хвороби, спричинені сисунами, або смоктальниками (трематодози)	135	Вірусні гепатити з гемоконтактним механізмом передачі	245
Розділ 3. ХВОРОБИ З ПЕРЕВАЖАННЯМ ПОВІТРЯНО-КРАПЛІННОГО МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ	141	Вірусний гепатит В	245
Коронавірусна інфекція	141	Вірусний гепатит С	252
Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)	142	Вірусний гепатит D	256
Тяжкий гострий респіраторний синдром	147	Захворювання, спричинювані іншими вірусами з можливою гепатотропною дією	260
Близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром	149	Розділ 5. ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ. ВІЛ-АСОЦІЙОВАНІ ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ	262

Розділ 6. TORCH-ІНФЕКЦІЇ	278	Розділ 10. ІНФЕКЦІЇ, ЩО ЇХ РЕГУЛЮЮТЬ	391
Токсоплазмоз	278	МІЖНАРОДНІ МЕДИКО-САНІТАРНІ ПРАВИЛА	391
Розділ 7. ХВОРОБИ ІЗ ТРАНСМІСИВНИМ	285	Чума	391
МЕХАНІЗМОМ ПЕРЕДАЧІ	285	Жовта гарячка	397
Загальна характеристика	285	Гарячка денге	402
Малярія	285	Гарячка Марбург	407
Кліщовий енцефаліт	298	Гарячка Ласса	410
Хвороба Лайма	303	Гарячка Ебола	414
Волинська гарячка	308	Гарячка Західного Нілу	418
Гарячка папатачі	311	Розділ 11. ХВОРОБИ ІЗ МНОЖИННИМИ	423
Крим-Конго геморагічна гарячка	315	МЕХАНІЗМАМИ ПЕРЕДАЧІ	423
Лейшманіози	318	Туляремія	423
Розділ 8. РИКЕТСІОЗИ	326	Сибірка (антракс)	428
Загальна характеристика	326	Ку-гарячка	434
Епідемічний висипний тиф і хвороба		Розділ 12. ПОВІЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ.	439
Брілла –Цінссера	327	ПРІОНОВІ ХВОРОБИ	439
Ендемічний висипний тиф	335	Розділ 13. СИНДРОМ ТРИВАЛОЇ ГАРЯЧКИ	445
Марсельська гарячка	338	НЕВІДОМОГО ПОХОДЖЕННЯ	445
Везикульозний рикетсіоз	341	Сепсис	445
Розділ 9. ХВОРОБИ З ПЕРЕВАЖАННЯМ	346	Розділ 14. БІОЛОГІЧНА НЕБЕЗПЕКА І РІВНІ	450
КОНТАКТНОГО МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ	346	БІОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ	450
Лептоспіроз	346	Розділ 15. ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНІ ІНФЕКЦІЇ	453
Геморагічна гарячка з нирковим синдромом	353	Розділ 16. МЕДИЦИНА ПОДОРОЖЕЙ І ТРОПІЧНА	455
Правець	358	МЕДИЦИНА	455
Сказ	365	СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	457
Хвороба котячих подряпин	371	ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК	460
Хвороба від укусу пацюків	376		
Содоку	376		
Стрептобацильоз	377		
Бешіха	378		
Бруцельоз	385		

ХВОРОБИ З ПЕРЕВАЖАННЯМ ПОВІТРЯНО-КРАПЛИННОГО МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ

КОРОНАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ

Коронавірусна інфекція – вірусне захворювання із групи ГРВІ, що характеризується ураженням верхніх дихальних шляхів і незначно вираженою інтоксикацією з доброякісним прогнозом (за винятком ППРС, близькосхідного респіраторного синдрому і COVID-19, що розглядаються окремо).

ВСТУП

Частота гострих респіраторних захворювань коронавірусної етіології варіює від 4,5 до 10 %.



ЕТИОЛОГІЯ

До родини коронавірусів включено дві підродини, 5 родів, 23 триби та приблизно 40 відомих видів. Багато з цих вірусів спричинюють захворювання у ссавців і птахів, можуть передаватися від тварин до людини. Відомі коронавіруси людини 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV-2 й зоонозні за походженням MERS-CoV і SARS-CoV переважно належать до роду бетакоронавірусів. Коронавіруси містять РНК, оболонку з виростами («шипами»), яка прикріплюється до віріона за допомогою вузького стебла і розширюється до дистального кінця, нагадуючи сонячну корону під час затемнення (звідси і назва родини). У склад оболонки входять три структурні білки: мембранний білок, трансмембранний білок і гемаглютиніни. Усім коронавірусам властива здатність фіксувати комплекс за наявності гіперімунних сироваток або сироваток, отриманих від перехворілих людей. У навколишньому середовищі коронавіруси нестійкі, руйнуються за температури 56 °С через 10–15 хв.



ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є хворий або носій коронавірусів. Механізм передачі – повітряно-краплинний. Сприйнятливість до вірусу дуже висока: 80 % дорослих мають антитіла до коронавірусів. Пік захворюваності припадає на зимові місяці.



ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез респіраторних проявів коронавірусної інфекції ще недостатньо вивчений. Коронавіруси зумовлюють ураження переважно верхніх дихальних шляхів.



КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у блоці “Інші вірусні хвороби” виділяють:

B34.2 Коронавірусна інфекція, неуточнена

B97.2 Коронавірусна інфекція як причина хвороб, класифікованих в інших рубриках.

Хворобу також можна класифікувати як:

J00 Гострий ринофарингіт

Інкубаційний період триває 2–5 днів. Клінічні прояви неспецифічні, можуть нагадувати захворювання, спричинені респіраторно-синцитіальною, парагрипозною або риновірусною інфекцією. Характерні дряпання або біль у горлі при ковтанні, чхання, помірний головний біль. Провідним (а часто єдиним) симптомом є риніт. Температура тіла зазвичай нормальна або субфебрильна. Загальна тривалість захворювання – 5–7 днів. Можуть уражатися, особливо у дітей, не тільки верхні, а й нижні відділи дихальних шляхів, що проявляється кашлем, болем у грудній клітці при диханні, свистячими хрипами, утрудненим диханням. Вважають, що ці спостереження засвідчують певну роль коронавірусів як збудників, що зумовлюють розвиток пневмонії.



ДІАГНОСТИКА

Діагностика така сама, як при інших ГРВІ. Застосовують РІФ, РНГА, ІФА, найточнішим методом діагностики є ПЛІР.



ЛІКУВАННЯ

Лікування симптоматичне.



ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика неспецифічна (див. Загальна характеристика).

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019 (COVID-19)

Коронавірусна хвороба (англ. COVID-19 – *Coronavirus disease 2019*) – інфекційне захворювання з повітряно-краплинним механізмом передачі через великодисперсні аерозолі, яке виявило здатність до небезпечного епідемічного поширення й характеризується ураженням дихальної системи, у тяжких випадках – розвитком пневмонії, що супроводжується вираженою ГДН та ГРДС.

ВСТУП

Про випадки пневмонії нез'ясованої етіології в м. Ухань, провінція Хубей було повідомлено ВООЗ 31 грудня 2019 р., а вже 7 січня 2020 р. китайська влада повідомила про ідентифікацію збудника, виділеного від інфікованих пацієнтів. Новий коронавірус спочатку отримав назву 2019 nCoV, а згодом Міжнародний комітет з таксономії вірусів дав йому назву SARS-CoV-2, тим самим зазначаючи високу схожість цього збудника із SARS, який отримав назву SARS-CoV-1.

Початкове джерело інфекції досі не встановлено. Вважають, що перші випадки захворювання могли бути пов'язані з відвідуванням ринку морепродуктів у м. Ухань, на якому продавали свійських птахів, змії, кажанів та інших тварин. Для уникнення стигматизації, пов'язаної з географічним регіоном, де виникли перші випадки захворювання, а також расовою належністю, 11 лютого 2020 р. ВООЗ представила офіційну скорочену назву нової коронавірусної інфекції – COVID-19, де CO означає corona (корона), VI – virus (вірус), а D – disease (захворювання). Хвороба нині підпадає під регуляцію Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року.



ЕТИОЛОГІЯ

Це третій коронавірус, який за останні 20 років прийшов у людську популяцію, ймовірно, із тваринного джерела, хоча відносно його зоонозного походження є певні сумніви. Загалом він став сьомим серед відомих коронавірусів людини і має геномні послідовності, до 96 % ідентичні бетакоронавірусу RaTG13 від кажанів виду *Rhinolophus affinis*.

SARS-CoV-2 кодує чотири основні структурні білки: спайковий білок (S; англ. *spike* – шип), нуклеокапсид (N), мембранний білок (M) та білок оболонки (E). Рецептор-зв'язувальний домен (RBD) білка S подібний до коронавірусу, що був виділений у малайзійських панголінів (*Manis javanica*). Наразі дослідження щодо походження вірусу продовжуються: є він штучним чи виник природним шляхом від коронавірусів тварин (кажани, панголіни). Подібно до SARS-CoV і MERS-CoV, геном SARS-CoV-2 кодує неструктурні білки (такі як основна 3-хімотрипсин-подібна й папаїн-подібна протеази, РНК-геліказа і РНК-залежна РНК-полімераза), структурні білки (глікопротеїни) та допоміжні білки. Чотири неструктурні білки є ключовими ферментами у життєвому

циклі коронавірусу, а поверхневі глікопротеїни необхідні для зв'язування збудника з рецепторами на поверхні чутливих клітин, що зумовлює його проникнення в клітину. Дозрівання вірусу відбувається за наявності 3-хімотрипсин-подібної протеази. SARS-CoV-2 продукує щонайменше три фактори вірулентності, які сприяють вивільненню нових віріонів з уражених клітин та інгібують імунну відповідь.

За результатами філогенетичного аналізу, циркуляція SARS-CoV-2 серед людей і, відповідно, пандемія хвороби почалася приблизно в період із 6 жовтня по 11 грудня 2019 р. Вірус постійно мутує, але за швидкістю та кількістю мутацій поступається, наприклад, вірусу грипу. Основні мутації вірусу концентруються в зоні S-білка, а саме в ділянці RBD, що є ознакою постійної адаптації SARS-CoV-2 до організму людини. Внаслідок цих мутацій виникають нові варіанти вірусу, у тому числі такі, що уникають імунної відповіді. Так виникли “британський”, “південноафриканський”, “індійський” штами тощо. З 1 червня 2021 р. ВООЗ анонсувала нову систему назв для мутаційних ліній/штамів SARS-CoV-2: альфа, бета, гамма, дельта, епсилон, зета, ета, тета, йота і каппа.

Генетичні варіанти SARS-CoV-2 з'являються і циркулюють по всьому світу протягом пандемії COVID-19. CDC (Атланта) класифікує ці варіанти на три класи:

1. Варіанти, що зумовлюють інтерес: асоційовані зі змінами зв'язування з рецепторами, недостатньою нейтралізацією антитілами (утвореними внаслідок попередньої інфекції або вакцинації), зниженням ефективності лікування, збільшенням трансмісивності або тяжкості захворювання тощо. До таких варіантів належать V.1.427 (епсилон), V.1.429 (епсилон), V.1.525 (ета), V.1.526 (йота), V.1.617.1 (каппа), P.2 (зета).

2. Варіанти, що спричиняють занепокоєння: більш контагіозні, асоційовані зі збільшенням кількості госпіталізацій або смертей, значним зменшенням нейтралізуючої активності антитіл (утворених унаслідок попередньої інфекції або вакцинації), значним зниженням ефективності лікування різними методами тощо. Ці варіанти потребують відповідних заходів, таких як повідомлення ВООЗ згідно з ММСП, звітування перед CDC, місцеві чи регіональні зусилля з контролю за їх поширенням, активне тестування тощо. На основі характеристик варіанту додаткові міркування можуть включати розроблення нових діагностичних систем, модифікацію вакцин або методів лікування. До таких варіантів належать V.1.1.7 (альфа), V.1.351 (бета), V.1.617.2 (дельта), P.1 (гамма) та деякі інші. Варіант V.1.1.529, що циркулює в світі з кінця 2021 р., отримав назву Omicron.

3. Варіанти, що можуть спричинити тяжкі наслідки: мають чіткі докази того, що заходи профілактики або медичні контрзаходи неефективні порівняно з раніше поширеними варіантами; зареєстровано непропорційно велика кількість випадків захворювань вакцинованих осіб, у т. ч. з тяжким перебігом, велика кількість смертей, неефективність лікування тощо. На листопад 2021 р. такі варіанти у світі не визначались.



ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Первинним джерелом і резервуаром інфекції вважають кажанів, панголінів, шурів, змії та ще невідомих тварин, від яких збудник потрапив поки що нез'ясованим шляхом в організм людини. Цих тварин вживають у їжу в Китаї. Є припущення, що передача від тварин до людини була можлива внаслідок безпосереднього близького контакту з живою твариною або через певні продукти. Інфікована людина може заразити інших ссавців, включаючи собак, котів і норок. Однак залишається нез'ясованим, чи будуть ці ссавці джерелом для стійкої передачі в людській популяції. Деякі дослідження показали, що норки часто заражаються під час контакту з інфікованими людьми і можуть бути резервуаром SARS-CoV-2, передаючи вірус одна одній і людині. Інфікована людина, як правило, передає цей вірус у популяції. У перебігу пандемії люди стали повноцінним джерелом і резервуаром COVID-19, отже, це захворювання на тепер слід вважати антропоозоозною інфекцією. Проте зараз SARS-CoV-2 інтенсивно поширюється в людській популяції без залучення тваринного джерела, майже виключно від людини до людини як антропооз.

Основним джерелом інфекції є діти, у яких переважає безсимптомна форма інфекції.

Індекс контагіозності захворювання становить близько 50 %. За результатами проведених досліджень активна передача коронавірусу майже в половині випадків зумовлена безсимптомним носійством.

Механізм передачі інфекції – повітряно-краплинний через переважно великодисперсні (> 5 мкм) краплі секрету дихальних шляхів, що швидко падають на землю внаслідок сили тяжіння, як правило, на відстані 1–2 м від людини-джерела. Також обговорюється можливість передачі через дрібнодисперсні аерозолі (≤ 5 мкм), які швидко випаровуються у повітрі, тому гіпотетично можливим є зараження у приміщенні навіть за відсутності джерела інфекції. Виявлено, що вищі концентрації вірусу в підтверджених випадках виділяються з дихальних шляхів у ранній стадії захворювання, а надалі концентрація вірусу різко знижується. Найнебезпечнішими є тісні контакти, які тривають 15 хв на відстані 1–2 м. Не слід недооцінювати контактний шлях передачі інфекції серед осіб у закритих колективах (віруси здатні поширюватися від однієї забрудненої коронавірусами дверної ручки або від забруднених рук лише однієї інфікованої особи до здорових людей і на поверхні обладнання протягом кількох годин). Один хворий на COVID-19, за оцінками фахівців, здатний заразити 2–3 особи, тоді як при кору кількість інфікованих становить близько 18 осіб. Наразі не виявлено доказів того, що SARS-CoV-2 може передаватися за допомогою інших механізмів – через сечу, кал, кров, грудне молоко.

Показники летальності в загальній популяції становлять 0,3–2 % залежно від варіанту вірусу і дуже залежать від віку хворих: серед дорослих у віці 50–59 років – 1 %, 60–69 років – 3,5 %, 70–79 років – 12,8 %, у віці 80 років і старше – 20,5 %. Найбільш уразливим контингентом наразі вважають курців, осіб чоловічої статі, осіб віком понад 60–65 років і

пацієнтів з важкими соматичними хворобами (цукровий діабет, есенціальна артеріальна гіпертензія тощо). Значний ризик зараження мають медичні працівники, особливо лікарі, які безпосередньо і тривалий час контактують із хворими; у них він у 8 разів вищий, ніж у звичайного населення.

Тривалість імунітету після перенесеної хвороби наразі невідома. Є дані, що клітинний імунітет може зберігатися до 1 року і довше.



ПАТОГЕНЕЗ

Патофізіологічні механізми інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, багато в чому подібні до тих, що спостерігали при ГРП: виникнення надмірної запальної реакції з ураженням нижніх дихальних шляхів. Першим кроком у розвитку інфекційного процесу є зв'язування вірусу з клітиною через рецептори-мішені. Рецептором-мішенню виступають клітини, на поверхні яких експресуються рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ-2): у легенях – це епітеліальні клітини дихальних шляхів, альвеолоцити (переважно II типу), макрофаги, ендотеліальні клітини. Ці клітини, ймовірно, слугують «нульовим рівнем» для раннього етапу інфікування та подальшої реплікації збудника. мРНК АПФ-2 виявляють у біоптатах легень людини і багатьох інших ссавців (кажани, тхори, кішки, собаки тощо), проте їх експресія є досить низькою порівняно з тканинами іншої локалізації (серце, кишки, нирки), що свідчить про ймовірне залучення в патогенез хвороби додаткових чинників. Так, інфікування вірусом залежить від експресії трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2), що підтверджується випадками інфікування навіть при низькій експресії АПФ-2 за наявності TMPRSS2.

Білок S збудника містить дві субодиниці: S1 і S2. Субодиниця S1 складається з аміно-кінцевого домену й рецептор-зв'язувального домену. Останній власне і забезпечує взаємодію з рецептором АПФ-2 та запускає патологічний процес: зумовлює проникнення вірусної частинки в клітину шляхом ендоцитозу і робить її сприйнятливою до дії ендосомних протеаз. Субодиниця S2 забезпечує злиття з мембраною клітини-хазяїна та вивільнення вірусу в цитоплазму.

Цитопатогенні віруси, до яких слід віднести і новий коронавірус, спричиняють загибель та ушкодження інфікованих вірусом клітин і тканин, що є частиною реплікативного циклу. Реплікація збудника зумовлює високий рівень вірус-індукованого піроптозу і, як наслідок, підвищення проникності судинної стінки, що спостерігається у пацієнтів з COVID-19. Піроптоз є найвищою формою запрограмованої загибелі клітини й слугує провокувальним чинником подальших запальних змін.

У результаті руйнування інфікованих клітин вивільнюються молекулярні фрагменти, асоційовані з ушкодженням (DAMPs), до яких належать АТФ і нуклеїнові кислоти, що розпізнаються сусідніми епітеліальними клітинами, макрофагами й моноцитами. Виникає хвиля місцевого запалення, що включає посилену секрецію прозапальних цитокинів і хемокинів, таких як інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12 та ІЛ-12), фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерфе-

рон- λ й інтерферон- β . Системна “цитокінова буря” діє як хемоатрактант для нейтрофілів, Т-хелперів і Т-супресорів, які потім секвеструються в легеневій тканині. Зазначені клітини, які спочатку відповідають за боротьбу з вірусом шляхом сприяння процесу утворення вірус-нейтралізуючих антитіл і фагоцитозу інфікованих клітин, згодом призводять до подальшого запалення й ушкодження легень. Як наслідок, стійке ушкодження, спричинене секвестрованими запальними клітинами та реплікацією вірусу, стає причиною руйнування альвеолоцитів I та II типів, розвитку дифузного пошкодження альвеол, що врешті-решт завершується формуванням ГРДС.

Імунна фаза патогенезу коронавірусної хвороби тісно пов'язана із прокоагулянтною або протромботичною активністю. В основі розладів системи гемостазу у вигляді тромбоемболічних подій лежить дисфункція ендотелію. До неї призводять такі чинники:

- безпосереднє ушкодження вірусом ендотеліальних клітин;
- дисбаланс функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (надмірне накопичення ангіотензину II призводить до скорочення гладких м'язів бронхів, ангіоспазму, проліферації фібробластів у легенях, апоптозу альвеолоцитів, підвищення проникності судин у легеневій тканині, а також до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому);
- активація системи комплементу внаслідок запалення;
- активація і дисфункція ендотеліальних клітин під дією С-реактивного білка та ІЛ-6.

На сьогодні активно дискутується вірогідність безпосереднього та/або імунно-опосередкованого ушкодження новим коронавірусом нервової тканини. На користь цього свідчать патологічні зміни, виявлені в тканинах ЦНС у хворих, які померли від коронавірусної хвороби. Серед них – наявність вірусного антигену в клітинах, на поверхні яких є рецептори до АПФ-2, ознаки аксонального пошкодження та руйнування астроцитів, інфільтрація нервової тканини CD8-лімфоцитами і периваскулярними макрофагами з меншою часткою CD4-лімфоцитів та формуванням ділянок мікрогліальних вузликів.



КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

ВООЗ внесла термінові зміни в Міжнародну класифікацію хвороб 10-го й 11-го перегляду, додавши в них коди, необхідні для обліку пацієнтів із COVID-19. Згідно з МКХ-10 виділяють:

- U07.1 COVID-19, вірус ідентифікований
- U07.2 COVID-19, вірус не ідентифікований
- U08 Особистий анамнез COVID-19
- U08.9 Особистий анамнез COVID-19, не уточнений
- U09 Стан після COVID-19
- U09.9 Стан після COVID-19, не уточнений
- U10 Мультисистемний запальний синдром, пов'язаний з COVID-19
- U10.9 Мультисистемний запальний синдром, пов'язаний з COVID-19, не уточнений
- U11 Необхідність імунізації проти COVID-19

U11.9 Необхідність імунізації проти COVID-19, не уточнена

U12 Побічні ефекти при терапевтичному застосуванні вакцини проти COVID-19

U12.9 Побічні ефекти при терапевтичному застосуванні вакцини проти COVID-19, не уточнені

У клінічному перебігу COVID-19 можна виділити такі фази: інкубаційний період, симптоматична фаза і фаза імунних порушень.

Інкубаційний період. Тривалість інкубаційного періоду при COVID-19, як правило, становить 2–14 днів, причому в більшості випадків симптоми з'являються приблизно через 4–5 днів після зараження.

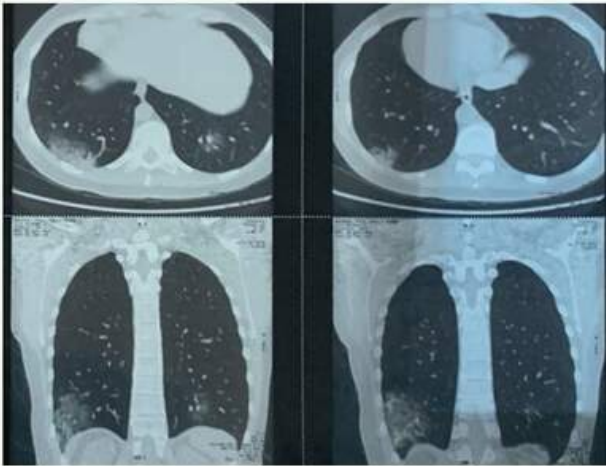
Симптоматична фаза. Зазвичай захворювання маніфестує загальноінтоксикаційними та респіраторними проявами: гарячкою (від субфебрильних до фебрильних значень), кашлем, міалгією та головним болем, що загалом нагадує респіраторні вірусні інфекції. Хоча деякі клінічні ознаки (зокрема порушення нюху або смаку) частіше виникають у пацієнтів з COVID-19 порівняно з іншими вірусними респіраторними інфекціями, патогномонічних симптомів або ознак COVID-19 не існує. Як правило, гіпо-/аносмія та гіпо-/агевзія виникають раптово і не супроводжуються вираженими назальними симптомами, такими як закладення носа або ринорея. Ці симптоми найчастіше виникають на початку захворювання, іноді – до появи будь-яких інших симптомів та асоціюються зі сприятливим перебігом хвороби. У більшості пацієнтів нюх і смак поступово відновлюються в процесі одужання.

На 1-му тижні хвороби розвивається пневмонія, зумовлена безпосередньою цитопатичною дією вірусу на альвеолоцити, але здебільшого вона не супроводжується об'єктивними симптомами пневмонії та ознаками ГДН (“німа пневмонія”). Незначне ураження легень можна виявити тільки під час проведення інструментальних досліджень, зокрема КТ (“матове скло”; мал. 19).

У переважній більшості пацієнтів захворювання обмежується симптоматичною фазою, що патогенетично зумовлена наявністю вірусної реплікації й адекватною реакцією імунної системи. Саме тому в лікуванні на перший план виходять доступні противірусні засоби. Тривалість цієї фази становить 1–14 днів.

Однак у 15–20 % пацієнтів на 7–12-й день хвороби стан може різко погіршуватися у зв'язку з розвитком фази імунних порушень. Для цієї фази характерними є наростання ознак ГДН та кашлю, поява об'єктивних симптомів пневмонії (крепітація, вологі хрипи, притуплення перкуторного звуку) під час огляду хворого і розвиток ускладнень з боку інших органів та систем, зокрема тромбоемболічних (венозна тромбоемболія та артеріальні тромбози) й аутоімунних (найчастіше – міокардит, енцефаліт).

Захворювання може мати тяжкий перебіг та супроводжуватися ускладненнями й у здорових людей будь-якого віку, але зазвичай тяжкий перебіг асоціюється з наявними факторами ризику. До загальноновизнаних факторів, що підвищують ризик тяжкого перебігу, належать: ожиріння, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, хронічне



Мал. 19. Ураження легень при коронавірусній хворобі. КТ легень хворої С., 28 років, без будь-яких клінічних проявів (серія КТ легень). Це сімейний осередок; на обстеження хвора прийшла самостійно, без направлення від лікаря. Зверніть увагу на характерну ознаку – “матове скло”

обструктивне захворювання легень або інші хвороби легень, злоякісні пухлини (зокрема гематологічні, рак легень і метастатичні пухлини), ХНН, стан після трансплантації солідного органа або стовбурових клітин, потпонокуріння.

Крім того, перебіг COVID-19 як системного захворювання може включати гастроінтестинальну, скелетно-м'язову, серцево-судинну і неврологічну симптоматику, що зумовлює виникнення різноманітних клінічних симптомів, таких як діарея, блювання, біль у животі, головний біль, запаморочення, судоми та ін. Інколи нереспіраторні симптоми домінують або можуть бути єдиними. Наприклад, у пацієнтів старшого віку з нейрокогнітивними розладами, як правило, розвиваються загальні прояви (гарячка, загальна слабкість, втомлюваність, головний біль, порушення свідомості тощо) без респіраторних симптомів.

Також у хворих часто реєструють кон'юнктивіт, ураження шкіри: макулопапульозний, уртикарний та везикулярний висип. Переважно в дітей і молодих людей із підтвердженою COVID-19 або підозрою щодо неї можуть утворюватися червонувато-пурпурові вузлики на шкірі дистальних відділів кінцівок (COVID-пальці), хоча взаємозв'язок їх виникнення із SARS-CoV-2 ще чітко не встановлений.

Унаслідок варіативності клінічних проявів COVID-19 – від без- або малосимптомних форм до критичного перебігу з розвитком поліорганичних ускладнень – доцільно розглянути клінічну картину залежно від тяжкості захворювання. Однак слід зазначити, що критерії ступеня тяжкості можуть змінюватися з урахуванням клінічних рекомендацій та результатів клінічних випробувань, а стан пацієнта, як правило, змінюється з часом.

Безсимптомна інфекція можлива, хоча кількість пацієнтів, які залишаються по-справжньому безсимптомними протягом усього перебігу хвороби, точно невідома. Діагноз встановлюють за допомогою ПЛР

або ретроспективно на підставі результатів серологічних досліджень.

Легкий ступінь. У пацієнтів з легким перебігом симптоми інтоксикації не виражені або відсутні; можуть спостерігатися різні ознаки і симптоми (наприклад, субфебрильна гарячка, біль у горлі, загальна слабкість, головний біль, біль у м'язах, нудота, блювання, діарея, втрата смаку та відчуття запаху). У них немає задишки у стані спокою і при фізичному навантаженні. Незначне ураження легень можна виявити тільки під час інструментальних досліджень, зокрема КТ (“матове скло”). У пацієнтів старшого віку і тих, які мають супутні захворювання, ризик подальшого прогресування захворювання підвищений.

Середній ступінь тяжкості визначається як захворювання нижніх дихальних шляхів під час клінічного обстеження (крепітація, вологі хрипи, притуплення перкуторного звуку) або візуалізації, без ознак ГДН; концентрація кисню в крові, або сатурація (SpO_2), становить $\geq 94\%$. З огляду на те що при COVID-19 ураження легень може швидко прогресувати, за пацієнтами із середньотяжкою формою захворювання слід ретельно спостерігати.

Тяжкий ступінь. Стан пацієнтів з COVID-19 слід оцінити як тяжкий, якщо $SpO_2 < 94\%$, частота дихання понад 30 за 1 хв, $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст. або зареєстроване прогресивне збільшення легеневої інфільтрації понад $> 50\%$ протягом доби. У цьому випадку може спостерігатися швидке клінічне погіршення стану.

Український ступінь пов'язаний з наявністю однієї з таких ознак: ГРДС, сепсису, порушень свідомості, поліорганої недостатності, тромботичних ускладнень або ускладнень з боку ЦНС (енцефаліт, геморагічна некротична енцефалопатія).

Тривалість COVID-19 варіює і залежить від віку, супутніх захворювань та ступеня тяжкості. Найчастіше стан пацієнтів з легким перебігом відновлюється відносно швидко (протягом 2 тиж.), тоді як у багатьох осіб з тяжкою формою захворювання період реконвалесценції є довшим (до 3 міс.). Крім того, збільшується кількість повідомлень про пацієнтів, у яких спостерігаються стійкі симптоми та/або функціональні розлади після перенесеної гострої форми COVID-19. Залежно від часу, коли симптоми хвороби виникли і протягом якого зберігаються, можна виділити такі форми:

- Гостра коронавірусна інфекція: ознаки та симптоми COVID-19, що зберігаються до 4 тиж.
- Тривала симптоматична коронавірусна інфекція: ознаки та симптоми COVID-19, що зберігаються від 4 до 12 тиж.
- Постковідний синдром: ознаки та симптоми, які розвиваються під час або після інфекційного захворювання, що відповідає COVID-19, зберігаються довше ніж 12 тиж. і не пояснюються альтернативним діагнозом.

Серед симптомів постковідного синдрому найчастіше виникають втомлюваність, задишка, біль у грудях, кашель та когнітивний дефіцит.



УСКЛАДНЕННЯ

Найпоширеніші ускладнення COVID-19 включають дихальну недостатність (ГРДС), тромбоемболіч-

ні (венозна тромбоемболія та артеріальні тромбози), серцево-судинні (аритмії, міокардити, серцева недостатність, кардіогенний шок) і неврологічні ускладнення (ковід-енцефаліт, гостра некротична енцефалопатія, синдром Гієна–Барре), а також ниркову недостатність. У дітей повідомляють про розвиток мультисистемного запального синдрому. Крім того, можливе приєднання вторинної інфекції (бактерійної або грибкової).



ДІАГНОСТИКА

У загальному аналізі крові найчастіше виявляють лімфоцитопенію, збільшення кількості нейтрофілів; можлива незначна тромбоцитопенія (35 %) або, рідше, тромбоцитоз. Тромбоцитопенія є ознакою тяжкого перебігу COVID-19. Біохімічний моніторинг пацієнтів має вирішальне значення для оцінювання ступеня тяжкості й ознак прогресування захворювання у процесі лікування. До таких тестів належать визначення активності ЛДГ, АлАТ та АсАТ, креатинкінази, рівня азоту сечовини, креатиніну, загального білірубіну, тропонінів, С-реактивного білка, феритину, альбуміну, калію і лактату.

Найбільш загальні порушення системи гемостазу включають підвищення рівнів D-димеру, фібриногену, продуктів деградації фібрину, протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, фактора фон Віллебранда, фактора VIII, зменшення кількості тромбоцитів і нормальні рівні природних антикоагулянтів, таких як протеїни С і S, антитромбін III.

Серед методів візуалізації золотим стандартом є КТ. Загальні особливості КТ легень у пацієнтів з коронавірусною хворобою – двобічне ураження легень, характерне помутніння (“матове скло”), ділянки консолідації легеневої тканини, симптом “бруківки”, ознаки повітряної бронхограми і стовщення внутрішньочасточкових перегородок; у пізніх стадіях захворювання – змішаний малюнок з ділянками “матового скла” та консолідації. Рентгенографію ОГК у передній прямій і бічній проекціях проводять в амбулаторних і стаціонарних умовах як частину програми обстеження за підозри на коронавірусну інфекцію. Найчастішими рентгенологічними знахідками є інфільтративні тіні. Патологічний процес переважно має двобічний полісегментарний характер. Плевральний випіт є нечастою знахідкою. Слід пам’ятати, що чутливість рентгенографії ОГК при COVID-19 становить близько 70 %.

Унаслідок розвитку пандемії COVID-19 використання УЗД легень біля ліжка хворого швидко визнали інструментом для діагностики і моніторингу вираженості та характеру ураження легень. Зазвичай ультразвук не передається через анатомічні структури, заповнені газом, і тому паренхіму легень не вдається візуалізувати глибше від плевральної лінії. Однак при розвитку патологічного процесу змінюється повітряність легеневої тканини, що призводить до виникнення тих чи інших ехогенних артефактів. УЗД легень – це дослідження, що проводиться в режимі реального часу і завдяки цьому дає змогу оцінити характер патологічного процесу в легенях. На початку захворювання УЗД легень виявляє ознаки

локального інтерстиційного синдрому, що може бути невидимим на рентгенограмі, а КТ – поодинокі вогнища “матового скла”. У разі прогресування захворювання, коли кількість патологічних вогнищ збільшується, під час КТ візуалізуються множинні ділянки “матового скла”, що відповідає множинним В-лініям при УЗД; надати процес стає багатовогнищевим. Після розвитку ексудативних змін у легенях за допомогою УЗД виявляють “білу легеню”, водночас можуть формуватися ділянки альвеолярної консолідації. У разі транслобарної консолідації легенева тканина візуалізується як паренхіматозне утворення з можливими ознаками повітряної бронхограми (динамічної чи статичної), оцінювання яких впливатиме на вибір параметрів вентиляції та лікувальної тактики.

Для специфічної діагностики COVID-19 використовують багато тестів з різними експлуатаційними характеристиками. Вибір та інтерпретація тестів на наявність SARS-CoV-2 необхідно проводити з урахуванням показань до застосування, зокрема поширеності SARS-CoV-2 у популяції, в якій здійснюють тестування, і стану обстежуваної особи (ознаки, симптоми, контакти). Тести ампліфікації нуклеїнових кислот і тести на антигени використовують як діагностичні для виявлення інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. Тести ампліфікації нуклеїнових кислот за допомогою ПЛП – високочутливі й високоспецифічні тести для діагностики SARS-CoV-2, що виявляють один або кілька генів РНК вірусу і визначають поточну або нещодавно перенесену інфекцію, але через тривалий період ідентифікації вірусної РНК не завжди є прямими доказами наявності вірусу, здатного до реплікації або передачі іншим особам. Тести на антиген – це імунологічні дослідження, які визначають наявність специфічного вірусного антигену. Зазвичай вони мають подібну специфічність, але менш чутливі. Більшість із них не такі високоартісні, як тести ампліфікації нуклеїнових кислот; їх можна виконати на місці надання допомоги й отримати результат за лічені хвилини, отже, вони придатні для використання у скринінгових програмах для швидкого виявлення осіб, які можуть бути заразними. Матеріалом дослідження є зразки з носоглотки або носа.

Серологічну діагностику нині застосовують для виявлення перенесеної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. Залежно від часу інфікування і часу проведення дослідження тест може не виявити антитіл у людини з поточною інфекцією. Серологічне дослідження не замінює вірусологічне тестування; його не слід застосовувати для визначення наявності або відсутності гострої коронавірусної інфекції.



ЛІКУВАННЯ

У період розпаду пандемії тривають дослідження з питань лікування COVID-19 та супутніх ускладнень. Щодня з’являються нові дані рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних і ретроспективних когортних досліджень та спостережень серії випадків. Усе більшого значення набуває той факт, що клініцисти використовують універсальну структуру поетапного прогресування COVID-19 для

надання цілеспрямованої терапії, яка може врятувати життя. Тому важливо застосовувати структурований підхід з урахуванням клінічного перебігу захворювання, щоб розрізнити стадію, коли домінують вірусна фаза (переважно 1-й тиждень хвороби), а коли — запальна реакція в організмі пацієнта (2–3-й тиждень хвороби).

Під час вірусної фази найбільшу клінічну ефективність очікують від противірусного лікування. На сьогодні у світі як етіотропні засоби застосовують фавіпіравір, ремдесивір, комбіновані моноклональні антитіла проти SARS-CoV-2 (не зареєстровані в Україні). Лікування протягом 1-го тижня хвороби здебільшого проводять в амбулаторних умовах з дотриманням режиму самоізоляції хворого; основними заходами в цей період є повноцінне харчування та відповідна регідратація, а також симптоматичне лікування — застосування жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) і вітамінотерапії (вітамін С, D, вітаміни групи В). Окрім цього рекомендують проводити санацію ротоглотки антисептичними засобами, що зменшує вірусне навантаження у верхніх дихальних шляхах, тим самим знижуючи ризик розвитку симптоматичної фази та, ймовірно, ступінь тяжкості захворювання.

Під час фази імунних порушень (на стаціонарному етапі лікування) киснезалежні пацієнти потребують кисневої терапії; їм надають положення “лежачи на животі”, оскільки це допомагає розкритися альвеолам, що спалися, і підвищити концентрацію кисню в крові. До попереднього лікування слід додати низькомолекулярні гепарини, ГКС, інгібітори янус-кінази (не зареєстровані в Україні). Антибіотикопрофілактику не слід проводити у хворих з COVID-19 (винятком можуть бути пацієнти з важкими супутніми захворюваннями — декомпенсованим цукровим діабетом, імуносупресією та імунодефіцитом й у хворих, які перебувають на ШВЛ).

Для хворих з важким перебігом захворювання, що супроводжується прогресуванням інтоксикаційного синдрому і ГДН, а також негативною динамікою лабораторних показників при недостатній ефективності кисневої терапії слід розглянути доцільність проведення неінвазивної вентиляції легень, ШВЛ або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО). Також у літературних джерелах є рекомендації щодо проведення пульс-терапії високими дозами ГКС, застосування 10 % людського імуноглобуліну для внутрішньовенного введення, інгібіторів інтерлейкінів 6, 10. У разі приєднання бактерійної чи грибової інфекції потрібно призначити протимікробні та/або протигрибкові засоби. Пацієнтам, у яких розвивається венозна тромбоемболія під час госпіталізації з діагнозом COVID-19, у схему лікування рекомендують включати терапевтичні дози низькомолекулярних гепаринів. Лікування COVID-19 в Україні регламентоване протоколом “Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)”, затвердженим Наказом МОЗ України № 930 від 13.05.2021 р., стандартом екстреної медичної допомоги “Коронавірусна хвороба (COVID-19)”, стандартом медичної допомоги “Коронавірусна хвороба (COVID-19)” та клінічною настановою “Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19”.

Реабілітацію пацієнтів після перенесеного COVID-19 та спостереження за ними здійснюють сімейні лікарі, кардіологи, неврологи, реабілітологи та інші фахівці, згідно з Протоколом надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) і реконвалесцентам (Наказ МОЗ України № 771 від 20.04.2021).



ПРОФІЛАКТИКА

Основні методи профілактики є неспецифічними: госпіталізація хворого, застосування індивідуальних масок одноразового використання, обмеження контактів людей в умовах напруженої епідемічної ситуації, використання лікарських засобів, що активують систему неспецифічного захисту (вітамін С, вітаміни групи В, вітамін D, препарати цинку, препарати омега-3 ненасичених жирних кислот тощо).

Для специфічної профілактики розроблено кілька видів вакцин (мРНК-вакцини, векторні вакцини, інактивовані вакцини). Усі вакцини отримали дозвіл ВООЗ на екстрене застосування, тобто використання неліцензованих вакцин в умовах надзвичайної ситуації.

ТЯЖКИЙ ГОСТРИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ

ТГРС (англ. SARS — *Severe Acute Respiratory Syndrome*) — інфекційне захворювання, яке виявило здатність до небезпечного епідемічного поширення, у тому числі внутрішньолікарняного, з переважанням повітряно-краплинного механізму передачі інфекції й ураженням дихальної системи, у тяжких випадках — з розвитком пневмонії, що супроводжується вираженою ГДН.

ВСТУП

Захворювання вперше було виявлено в листопаді 2002 р. у провінції Гуандун (Китай) із подальшим поширенням і реєстрацією хвороби у В'єтнамі, Гонконгу, Канаді, США і ще 32 країнах світу.

Під час епідемії ТГРС у 31 країні світу, за офіційними даними, зареєстровано 8461 хворого і більше ніж 900 померлих. Завдяки проведенню комплексу протиепідемічних заходів світової спільноті вдалося ліквідувати епідемію ТГРС уже до 19 травня 2004 р. (на початку травня 2004 р. було зареєстровано останні (до сьогодні) три випадки, пов'язані із внутрішньолікарняним зараженням). Однак вважають, що хвороба не зникла, тому що має свої джерела в дикій природі. Нині вона підпадає під регуляцію Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року. За місцями можливого розвитку ТГРС проводять епідеміологічні спостереження.



ЕТИОЛОГІЯ

До епідемії ТГРС віруси родини Coronaviridae вважали одними з найчастіших збудників нетяжких ура-

жень верхніх дихальних шляхів; тяжкі форми захворювання виникали лише при імунodefіцитних станах. Навпаки, у тварин ці збудники зумовлюють тяжкі захворювання – перитоніт, гепатит, гастроентерит тощо. Коронавіруси належать до РНК-вірусів, поверхня яких вкрита булавоподібними виростами (див. Коронавірусна інфекція). Їх об'єднано в три групи: 1-а та 2-а групи представлені вірусами, що спричинюють захворювання у тварин, 3-я група – вірусами, що уражують птахів. Збудників, які зумовлюють захворювання у людей, включено в 1-у та 2-у групи.

Збудником ТПРС є бетакоронавірус SARS-CoV, що являє собою одноланцюгову РНК. SARS-CoV не циркулював у людей до 2003 р. і виник у людській популяції від тварин. Кажани є найбільш вірогідним резервуаром тварин для SARS. У 2004 р. CDC (США) заборонив імпорт цивет, коли у них був знайдений вірус, подібний до SARS. Збудник ТПРС є мутантом із 2-ї групи. Відомо 4 штами ТПРС-АКВ. За даними секвенування геному, це вірус нової групи, що походить від коронавірусів великої рогатої худоби і вірусу інфекційного бронхіту птахів. Його виявлено в багатьох органах і секретарх людей, померлих від ТПРС: легенях, нирках, мокротинні, мазках із верхніх дихальних шляхів. У розвитку ТПРС, можливо, певну роль відіграють інші неідентифіковані патогени, а також коінфекція.



ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерело інфекції – хворий із ТПРС. Роль тварин як джерела інфекції для людини не доведена, однак цивети з родини віверових і кажани вважаються резервуарами збудника. Є припущення, що саме кажани слугують природним джерелом ТПРС. На сьогодні неуточненим залишається питання про можливе носійство в осіб, які одужали від цього захворювання.

Механізм передачі – повітряно-краплинний (аерозольний і пиловий). Зараження ймовірно в умовах тісного побутового контакту, зокрема сімейного і внутрішньолікарняного. Відзначено багато випадків зараження медичних працівників, а також осіб, які відвідували хворих. У цих випадках передача збудника відбувалась унаслідок потрапляння виділень хворих у ротову порожнину, на кон'юнктиву. Певну роль у передачі інфекції у приміщенні відіграють вентиляційні системи. Вважають, що хворий стає епідеміологічно безпечним через 10 днів від моменту клінічного одужання. Поширення ТПРС в інших країнах і на континентах зумовлене пересуванням хворих по маршрутах авіаліній.



ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез вивчений недостатньо. Ймовірно, розвивається дефіцит сурфактанту, що спричиняє ГРДС. Уже через 5–7 днів від початку захворювання виникає вогнищева пневмонія, яка швидко перетворюється на зливну часткову. Уражуються клітини СМФ, розвивається лімфопенія, пригнічується синтез інтерферону. Новий коронавірус має виражений

імуносупресивний ефект, що зумовлює часте приєднання грибкової та бактерійної інфекції.

Мембранний білок SARS-CoV взаємодіє з кіназою Ікарра В (ІКК) та пригнічує активність ядерного фактора – карра В (NF-карра В), зменшує експресію циклооксигенази-2 (COX-2), що сприяє патогенезу ГРВІ.



КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у розділі XXII “Коди для спеціальних цілей”, блоці “Попереднє розташування хвороб неясної етіології”, класі “ТПРС” під кодом U04.9 вирізняють ТПРС, неуточнений.

Інкубаційний період у середньому триває від 2–7 до 10 днів. Початок хвороби гострий, з ознобом і підвищенням температури тіла до 38 °С і вище. Виникають головний біль, нездужання, запаморочення, міалгії, інколи помірний катаральний синдром, сухий кашель, біль у горлі.

У клінічному перебігу ТПРС можна виділити три періоди:

1. Продромальний період (3–5 днів). Характеризується гарячкою, ознобом, загальною слабкістю, міалгією. Респіраторні прояви не виражені, на 2–7-у добу з'являється непродуктивний кашель. Особливістю є відсутність нежитю.

2. Наростання респіраторних розладів. Розвивається на 3-ю–7-у добу від початку захворювання. Ознаками цього періоду є поява задишки, наростання гіпоксемії. Під час аускультатії дихання в легенях ослаблене, можна вислухати крепітацію; свистячі хрипи не характерні. У деяких хворих симптоми хвороби самостійно зникають через кілька днів, але наприкінці 1-го тижня захворювання у 10–12 % хворих розвивається ГРДС, що потребує переведення на ШВЛ. Незалежними факторами ризику тяжкого перебігу захворювання є вік понад 60 років і наявність ХВГВ, особливо якщо для його лікування використовували ламівудин.

3. Період нової хвилі хвороби. Починається після 7–8 діб захворювання й у 85 % випадків характеризується виникненням гарячки. Можлива поява діареї, на рентгенограмах з'являються нові вогнища ураження легень (мал. 20).

Перебіг ТПРС не супроводжується будь-яким висипом, а також периферичною лімфаденопатією.



Мал. 20. Пневмонія при ТПРС (задні сегменти нижньої частки правої легені; КТ)

**ДІАГНОСТИКА**

Оскільки ТПРС не має специфічних симптомів, експерти CDC і ВООЗ у 2003 р. оприлюднили клінічні, лабораторні та епідеміологічні критерії, що за підозри на ТПРС дають змогу звузати діагностичний пошук.

Клінічні критерії:

- безсимптомний чи легкий перебіг респіраторного захворювання;
- респіраторне захворювання середньої тяжкості:
 - температура тіла нижче 38 °С й одна чи більше клінічних ознак респіраторного захворювання (кашель, задишка або гіпоксія);
- тяжке респіраторне захворювання:
 - температура тіла вище 38 °С й одна чи більше клінічних ознак респіраторного захворювання (кашель, задишка або гіпоксія)

та

- рентгенологічні ознаки пневмонії чи ГРДС, або дані аутопсії (ознаки пневмонії чи ГРДС без ідентифікованої причини).

Епідеміологічні критерії:

- подорож (включно із транзитним перебуванням в аеропорту) протягом 10 днів перед початком захворювання до регіону із натепер чи нещодавно задокументованим або підозрюваним популяційним (суспільним) поширенням ТПРС;
- близький контакт (догляд або проживання з особою із підтвердженою чи підозрюваною ТПРС-інфекцією або висока ймовірність прямого контакту з респіраторним секретом чи/та біологічними рідинами) протягом 10 днів до появи ознак захворювання.

Лабораторні критерії:

1. Підтверджений:
 - виявлення антитіл до ТПРС-АКВ зі зразків, отриманих протягом гострого періоду захворювання, або через 21 день від початку захворювання;
 - виявлення РНК ТПРС-АКВ у двох зразках за допомогою ПЛР;
 - виділення ТПРС-АКВ.
2. Негативний:
 - відсутність антитіл до ТПРС-АКВ у сироватці крові, узятій через 21 день і більше від моменту появи клінічної симптоматики.
3. Невизначений:
 - лабораторні дослідження або не проводились, або є неповними.

Класифікація клінічних випадків:

- ймовірний випадок: відповідає клінічним критеріям тяжкого ГРЗ невідомої етіології з 1 лютого 2003 р. та епідеміологічним критеріям; лабораторні критерії підтверджені, негативні чи невизначені;
- підозрюваний випадок: відповідає клінічним критеріям середньої тяжкості ГРЗ невідомої етіології з початком захворювання із 1 лютого 2003 р. та епідеміологічним критеріям; лабораторні критерії підтверджені, негативні чи невизначені.

У загальному аналізі крові спостерігають нормоцитоз або лейкопенію на тлі вираженої лімфопенії і

тромбоцитопенії. Зміни в легенях варіюють від інтактної рентгенологічної картини до поширеної двобічної багатофокусної інфільтрації легеневої тканини. Майже в 50 % випадків виникають однієї монофокусні затемнення, в інших випадках – двобічні багатофокусні затемнення. Характерною ознакою є відсутність плеврального випоту, деструктивних змін у легенях і внутрішньолегеневої лімфаденопатії.

У біохімічному аналізі крові можна виявити підвищення активності КФК, АлАТ і АсАТ.

Специфічна діагностика ґрунтується на:

1. ІФА (ELISA), що дає змогу визначити титр IgM та IgG у сироватці крові.
2. РНІФ – вірогідно визначає титр IgM у плазмі крові пацієнтів із ТПРС через 10 днів після появи перших симптомів захворювання.
3. ПЛР.

Усі результати серологічних тестів можна остаточно інтерпретувати через 21 день від початку захворювання. Позитивний результат серологічного дослідження вказує на попереднє інфікування ТПРС-АКВ. Лише сероконверсія негативного результату на позитивний або 4-разове наростання титру антитіл у крові, узятій у гострий період хвороби і період реконвалесценції, свідчить про нещодавно перенесене захворювання, спричинене ТПРС-АКВ.

**ЛІКУВАННЯ**

На сьогодні не розроблено остаточний протокол лікування ТПРС. Застосування різних антибіотиків, інгібіторів нейрамінідази, рибавіріну не дало позитивного ефекту. Є думка, підтверджена даними експериментальних досліджень на мавпах, що комбінація інтерферону з ГКС може бути результативною при ТПРС. При розвитку ГРДС розпочинають інтенсивну терапію, хворих переводять на ШВЛ.

**ПРОФІЛАКТИКА**

Основні методи профілактики неспецифічні, передбачають госпіталізацію хворого, застосування індивідуальних масок одноразового використання, обмеження контактів людей в умовах напруженої епідемічної ситуації, використання лікарських засобів, що активують систему неспецифічного захисту (адаптогени, індуктори ендogenous інтерферону). Засоби специфічної профілактики не розроблено.

БЛИЗЬКОСХІДНИЙ КОРОНАВІРУСНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ

Близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром (БКРС; англ. MERS – *middle east coronavirus respiratory syndrome*) – захворювання з переважним ураженням органів дихання, яке спричинює представник роду бетакоронавірусів, підродина Corona-

virinae, що в 2013 р. отримав офіційну назву “коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому”.

ВСТУП

Захворювання вперше було виявлене в Саудівській Аравії у 2012 р. На момент написання цього розділу експертні групи ВООЗ не прийшли до висновку — чи потрібно ввести БКРС у регулятивну частину Міжнародних медико-санітарних правил 2005 року, як це було зроблено у випадку ТПРС і коронавірусної хвороби (COVID-19), хоча фахівці висловлюють занепокоєння через швидке поширення хвороби і не виключають можливості застосування цих правил щодо БКРС. До травня 2015 р. захворювання реєстрували переважно на території Аравійського півострова, а випадки занесення коронавірусу БКРС до віддалених країн були поодинокими аж до виникнення епідемії в Республіці Корея. У 2016 р. ця епідемія стала винятком, усі подальші випадки розвивалися у жителів Аравійського півострова, що свідчить про ендемічний характер БКРС.

Згідно з повідомленнями ВООЗ, станом на 11 березня 2021 р. у світі зареєстровано 2574 підтверджені випадки захворювання та 886 смертей. Станом на сьогоднішній день випадки БКРС виявлені у багатьох країнах світу.



ЕТИОЛОГІЯ

Вірус MERS-CoV належить до бетакоронавірусів. Віріон містить РНК, білки, ліпіди, вуглеводи. Ліпіди входять до складу ліпопротеїдної оболонки, вуглеводи — до складу глікопротеїдів. Вони оточені поверхневими булавоподібними виростами завдовжки 12–24 нм (див. Коронавірусна інфекція). Вирости розташовані вдвічі рідше, ніж «шипи» на поверхні вірусу грипу, легко відламуються при зберіганні й очищенні вірусу, руйнуються бромелайном і трипсином. У серцевині віріона розрізняють центральне тіло і матрикс. Центральне тіло являє собою нуклеокапсид діаметром 14–16 нм, утворений нитками діаметром 9 нм. Матрикс розташований між нуклеокапсидом і ліпопротеїдною оболонкою. Геном вірусу містить 30 119 нуклеотидів, з яких формуються 10 відкритих рамок трансляції. Віруси розмножуються у цитоплазмі інфікованих клітин. У людини вірус має сильний тропізм до клітин бронхіального епітелію без війок; він ефективно ухиляється від захисних імунних реакцій і пригнічує продукування інтерферону в цих клітинах. Тропізм MERS-CoV унікальний тим, що мішенню більшості респіраторних вірусів слугують клітини, що мають війки. Дипептидилпептидаза 4 є функціональним клітинним рецептором для цього вірусу.



ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Збудник має зоонозне походження. За результатами низки досліджень, специфічні антитіла наявні в одногорбих верблюдах. Їх вважають основним джерелом зараження людей MERS-CoV. Вірус виділяють із сечі, крові, різних органів верблюдів. Є припущення, що в минулому передача цього коронавірусу верблюдам відбулася від невстановленого виду кажанів, але повідомлень про виділення з них вірусу поки що

немає. Людина — малоактивне джерело інфекції. Дослідження на наявність антитіл у таких тварин, як кози, корови, вівці, буйволи, свині й дикі птахи, не дало позитивних результатів. Розуміння того, як відбувається зараження людей від верблюдів, стане вирішальним для припинення поширення цієї хвороби. За даними аналізу проведених епідеміологічних спостережень, для БКРС не властивий той активний повітряно-краплинний механізм передачі інфекції, що реалізується при грипі, кору тощо. Є міркування, що передача вірусу людям може здійснюватися внаслідок прямого контакту — уживання молока і м'яса верблюдів. Передача збудника БКРС від людини до людини відбувається за пасивним повітряно-краплинним механізмом — при тісному контакті з інфікованою особою, найімовірніше, під час розмови, при поцілунках, догляді за пацієнтом у медичних закладах і вдома, у разі користування спільним посудом, предметами побуту тощо. Частою при БКРС є внутрішньолікарняна передача.

Сприйнятливості людини до кінця не з'ясована. Особи, які працюють з верблюдами, можуть частіше заражатися вірусом БКРС. Є повідомлення про найтяжчий перебіг захворювання в осіб похилого віку, пацієнтів з ослабленою імунною системою, супутніми хронічними хворобами, такими як рак, захворювання легень і цукровий діабет. Частота безсимптомної інфекції варіює від 12,5 до 25,1 %. Особливий інтерес становить той факт, що більшість безсимптомних випадків зареєстровано у дітей (до 80 %). Стосовно тривалості постінфекційного імунітету даних дуже мало.



ПАТОГЕНЕЗ

Багато ланок патогенезу БКРС ще не вивчені. Ймовірно, недостатнє продукування сурфактанту спричинює злипання альвеол через підвищення поверхневого натягу рідини в них, що стимулює розвиток ГРДС. Уражуються клітини СМФ, розвивається лімфопенія, пригнічується синтез інтерферону. Загалом патогенез БКРС, швидше за все, схожий на патогенез ТПРС і COVID-19, хоча поки що не виявлено клінічно значущі супресивні властивості збудника БКРС, як в інших “зоонозних” коронавірусів.



КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Через відносно нещодавнє виникнення БКРС у світі поки що неможливо зробити повноцінний опис клінічної симптоматики хвороби. Саме тому в МКХ-10 версії 2019 р. відсутній код БКРС, його класифікують як B34.2 “Коронавірусна інфекція, неуточнена”. У МКХ-11 пропонується код 1D64. Клінічні прояви загалом нагадують звичайну ГРВІ: гарячка, кашель, задишка, іноді діарея. У міру прогресування хвороби може розвинути тяжкий ГРДС, часто з виникненням пневмонії. У деяких випадках реєструють ГНН. Причиною смерті хворих є ГДН і ГНН; загалом помирають до 36–40 % захворітих.



ДІАГНОСТИКА

Клініко-епідеміологічна діагностика ґрунтується на тому, що підозрілий на БКРС випадок — це наяв-

ність ознак ГРВІ у пацієнта, який був у відповідних ендемічних регіонах, де циркулює збудник БКРС, мав контакти з тваринами або з хворими на підтверджений БКРС. При такій підозрі потрібно провести лабораторну діагностику для встановлення діагнозу. На сьогодні основним методом є ПЛР. Для її проведення беруть назофарингеальний та орофарингеальний мазок, мокротиння, рідину після промивання бронхів, кров пацієнта. Позитивний результат ПЛР повністю підтверджує діагноз БКРС. У разі негативного результату ПЛР і високого ступеня клініко-епідеміологічної підозри проводять ІФА: наявність у крові пацієнта IgM до збудника БКРС теж підтверджує діагноз.



ЛІКУВАННЯ

Специфічне лікування на сьогодні не розроблено. Отримані позитивні результати експериментального лікування ремдесивіром. Застосовують респіраторну підтримку – підключення хворих з тяжким перебігом і розвитком ГРДС до апарату ШВЛ. Призначають патогенетичну терапію. Перспективними для лікування вважають плазму крові реконвалесцентів, препарати інтерферону, поліклональні та моноклональні антитіла.



ПРОФІЛАКТИКА

Наразі специфічна профілактика не розроблена. Вакцини проти БКРС не винайдено. Загальна профілактика ґрунтується на застосуванні запобіжних заходів при відвідуванні ферм, ринків, комор, стадіонів для верблужих гонок тощо, де наявні верблюди та інші тварини. Необхідно дотримуватися загальних заходів гігієни, включаючи регулярне миття рук до і після контакту з тваринами, уникати прямого контакту із хворими тваринами. Термічно оброблені продукти тваринного походження є безпечними для споживання в разі дотримання технології приготування. Слід уникати контакту термічно оброблених продуктів з необробленими. Верблюже м'ясо і молоко можна вживати виключно після пастеризації, варіння або іншої термічної обробки. Особи з групи ризику щодо тяжкого перебігу БКРС повинні уникати контакту з верблюдами, не пити сире верблюже молоко або їсти м'ясо, яке не було належним способом приготовлене. Загальні заходи щодо запобігання розвитку внутрішньолікарняних інфекцій і біологічного контролю мають вирішальне значення для профілактики можливого поширення БКРС у медичних закладах. Лікувально-діагностичні маніпуляції, які виконують хворим з підозрюваним або підтвердженим випадком БКРС, необхідно проводити одноразовими інструментами або тими, які можна обробляти відповідними дезінфекційними засобами чи методами. Медичні працівники мають бути навчені й підготовлені для здійснення профілактичних заходів, зокрема бар'єрного захисту тіла: застосування респіратора чи захисної ротової маски, халата, захисних окулярів; миття рук спеціальними дезінфекційними розчинами після кожної маніпуляції тощо. Унаслідок того що не завжди вчасно можна виявити хворих на БКРС через неспецифічні клі-

нічні прояви, медичні працівники завжди повинні застосовувати стандартні запобіжні заходи в певній послідовності під час роботи з усіма хворими, незалежно від їх діагнозу.

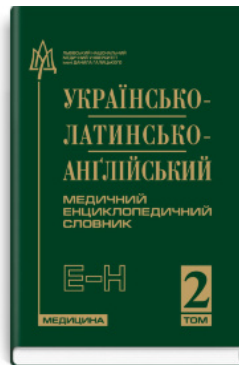
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Коронавірусна інфекція – вірусне захворювання із групи ГРВІ, що характеризується ураженням верхніх дихальних шляхів і незначно вираженою інтоксикацією з доброякісним прогнозом (за виключенням ТПРС, близькосхідного респіраторного синдрому і COVID-19).
- Коронавіруси містять РНК, оболонку з виростами, яка прикріплюється до віріона за допомогою вузького стебла і розширюється до дистального кінця, нагадуючи сонячну корону під час затемнення (звідси і назва родини).
- ТПРС – хвороба, спричинювана коронавірусом і здатна до небезпечного епідемічного поширення серед людей унаслідок аерозольного шляху передачі; вона підпадає під дію Міжнародних медико-санітарних правил 2005 року і характеризується інтоксикацією, швидким розвитком пневмонії з ГДН. Діагностика ґрунтується на результатах серологічних, молекулярних і генетичних досліджень. Специфічну терапію і профілактику не розроблено.
- Близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром (БКРС) – захворювання з переважним ураженням органів дихання, яке спричинює представник роду Betacoronavirus, підродини Coronavirinae, що в 2013 р. отримав офіційну назву «коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому». Специфічну терапію і профілактику не розроблено.
- Коронавірусна хвороба (COVID-19, англ. *Coronavirus disease 2019*) – інфекційне захворювання з повітряно-краплинним механізмом передачі, яке виявило здатність до небезпечного епідемічного поширення й характеризується ураженням дихальної системи, у тяжких випадках – розвитком пневмонії, що супроводжується вираженою ГДН та ГРДС.
- У більшості випадків коронавірусна хвороба маніфестує загальноінтоксикаційними та респіраторними симптомами: гарячкою (від субфебрильних до фебрильних значень), кашлем, міалгією та головним болем, що нагадує інші респіраторні вірусні інфекції.
- Тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється з наявними факторами ризику, до яких належать ожиріння, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень або інші хвороби легень, злоякісні пухлини (зокрема гематологічні, рак легень та метастатичні пухлини), хронічна ниркова недостатність, стан після трансплантації солідного органа або стовбурових клітин, тютюнокуріння.

Рекомендована література



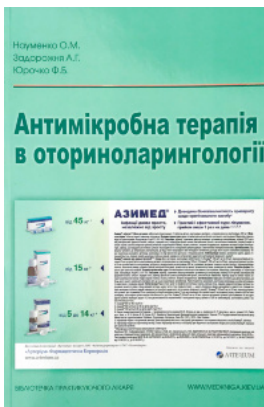
Українсько-латинсько-англійський медичний енциклопедичний словник: у 4 томах. — Том 1. А—Д



Українсько-латинсько-англійський медичний енциклопедичний словник: у 4 томах. — Том 2. Е—Н



Клінічна онкологія: посібник Бетезди: 5-е видання



Антимікробна терапія в оториноларингології



Гематологічні захворювання в клінічній практиці

Перейти до категорії
Інфекційні хвороби

ridmi
ТВІЙ УЛЮБЛЕНИЙ КНИЖКОВИЙ

КУПИТИ