

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб**

**МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
за спеціальністю 222«Медицина»
на тему:**

**ОСОБЛИВОСТІ ГРВІ У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ДІТЕЙ У ПЕРІОД
ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА В ПОСТПАНДЕМІЧНИЙ ПЕРІОД**

Виконав:

Здобувач вищої освіти VI курсу, 12 групи, медичного факультету, спеціальність 222«Медицина» денна форма здобуття вищої освіти
Харук Назарій Васильович

Керівник:

доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, к.мед.н., доцент
Гарас Микола Несторович

Рецензенти:

доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, доктор філософії
Буринюк-Глов'як Христина
Петрівна

доцент закладу вищої освіти кафедри інфекційних хвороб та епідеміології, к.мед.н., доцент
Пудяк Христина Ігорівна

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
1.1.Метапневмовірусна інфекція у дітей: сучасні уявлення про патогенез та клінічно-діагностичні особливості	9
1.2. Риновірус людини - найчастіший вірусний патоген респіраторного тракту	13
1.3. Поліморфізм клінічних форм аденовірусної інфекції, можливості виявлення та лікування	18
1.4. Вірус парагрипу людини (HPIV): молекулярні механізми патогенезу, клініко-епідеміологічні особливості та сучасні підходи до терапії	25
1.5. Грип у дітей: сучасні виклики, клінічні особливості та стратегії захисту	31
1.6. Респіраторно-синцитіальний вірус: виклик сучасній медицині	36
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	40
2.1. Загальна характеристика хворих	40
2.2. Методи та методики дослідження	41
2.3. Методи аналізу	42
2.4. Забезпечення вимог біоетики	42

РОЗДІЛ 3. СУЧАСНА СИСТЕМА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГРИПОМ ТА ГРВІ	44
РОЗДІЛ 4. НОЗОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ТА КЛІНІЧНО- ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРВІ У ДІТЕЙ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА В ПОСТПАНДЕМІЧНИЙ ПЕРІОД	54
РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГРИПУ ТА ГРИПОПОДІБНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ В СУЧАСНИХ УМОВАХ	64
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	70
ВИСНОВКИ	72
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	75
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	76

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГРВІ – гострі респіраторні вірусні захворювання

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

РСВ – респіраторно-синцитіальний вірус

ТГРІ – тяжка гостра респіраторна інфекція

hMPV – метавірус

SARS-CoV-2 – коронавірус, що викликає тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром II типу

COVID-19 – коронавірусна інфекція

CD4+ – тип Т-лімфоцитів, які відіграють ключову роль в адаптивному імунітеті

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ПЛР- послідовна ланцюгова реакція

HRV – риновірус людини

РНК – рибонуклеїнова кислота

hAdV – аденовірус людини

ГРЗ – гострі респіраторні захворювання

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕКК – епідемічний кератокон'юнктивіт

СНІД – синдром набутого імунodefіциту

hPIV – вірус парагрипу людини

ІВДШ – інфекція верхніх дихальних шляхів

ІНДШ – інфекція нижніх дихальних шляхів

HSCT – гемопоетичні стовбурові клітини

ВІЛ – вірус імунodefіциту людини

HA – гемаглютинін

NA – нейроменідаза

H1N1– підтип вірусу грипу А

H3N2 – підтип вірусу грипу А

GBS – синдром Гійєна-Барре

FDA – управління з контролю за продуктами і ліками

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

ОКНП «ЧОДКЛ» – обласне комунальне некомерційне підприємство
«Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня»

ДУ– державна установа

ЧТ– чутливість

СТ– специфічність

ППЦ – цінність позитивного результату

НПЦ – цінність негативного результату

СШ – співвідношення шансів

ДІ – довірчий інтервалу

ВР – величина відносного

ДЕН – дозорний епідеміологічний нагляд

ПМСД – первинна медико-санітарна допомога

ЦКПХ – центр контролю та профілактики хвороб

ВСТУП

Актуальність. Гострі інфекції дихальних шляхів є основною причиною захворюваності і смертності в усьому світі світу, крім того, у країнах, що розвиваються, з приводу вказаних захворювань щороку ушпиталюються 4-5 мільйонів дітей. Літні люди, діти немовлячого та раннього віку, а також особи з певними імунodefіцитними станами складають групу ризику щодо летальних наслідків цих захворювань [1, 2]. Зокрема, пневмонія є причиною більш, ніж 800 000 смертей у дітям до 5 років щорічно, таким чином, щоденно 2200 дітей до п'яти років помирають від пневмонії [4-6].

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найпоширенішою причиною звернення до лікаря клініки і становлять 70% захворювань органів дихання у дітей немовлячого та раннього віку. Ці інфекції вражають верхні та нижні дихальні шляхи із спектром захворювань від нетяжкого ринофарингіту до життєвонебезпечної пневмонії та об'єднують, окрім наведених ринофарингіту та пневмонії, фарингіт, синусит, гострий середній отит, епіглотит, ларингіт, ларинготрахеобронхіт, бронхіт, бронхіоліт та загострення астми [1, 3].

Найчастішими збудниками виявляються респіраторні риновіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус, віруси грипу та парагрипу, а також коронавіруси [1, 7]. З початку 2020 року світ має справу з новою пандемією, викликаною SARS-CoV-2 (Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила 11 березня 2020 р про початок пандемії) [9]. Через значні обмежувальні заходи, зокрема, карантин, соціальне дистанціювання, гігієна рук, використання засобів індивідуального захисту дихальних шляхів, спектр циркуляції вірусів-збудників ГРВІ на тлі пандемії зазнав певних змін [7-8].

Раніше в епідеміології ГРВІ домінували респіраторно-синцитіальні віруси, віруси грипу та риновіруси. Сезонні піки зазвичай досягалися в основному під впливом хвиль сезонного грипу та РСВ, зокрема, одним із стрімких та швидкоплинних вважається ранньоосінній пік.

Оскільки вплив пандемії COVID-19 на циркуляцію респіраторних вірусів, не були комплексно проаналізований за перші три роки пандемії, доцільним

можна вважати дослідження, наскільки заходи, які вживаються щодо COVID-19 і зміни в повсякденному житті, могли змінити частоту циркуляції респіраторних вірусів та репрезентацію нозологічних форм захворювань.

Легка передача захворювання та швидке поширення вірусів в суспільстві та створює величезну економічну шкоду та навантаження на суспільство, що необхідність динамічного аналізу структури та клінічно-епідеміологічних характеристик захворювань на ТГРІ серед госпіталізованих дітей [9].

Об'єкт дослідження: гострі респіраторні вірусні інфекції / тяжка гостра респіраторна інфекція.

Предмет дослідження: епідеміологічні характеристики, клініко-анамнестичні дані, показники фізикального, загальноклінічного, вірусологічного та інструментального обстеження.

Мета дослідження: оптимізувати ранню терапевтичну тактику грипу у дітей на підставі верифікації інформативних скринінгових симптомів шляхом аналізу епідеміологічних, клінічних та окремих лабораторних показників грипу та нозологічних форм сезонних респіраторних вірусних інфекцій під час завершення пандемії COVID-19 та в постпандемічний період за результатами дозорного епідеміологічного нагляду.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати організацію, проведення та результати дозорного епіднагляду за грипом та ГРВІ у сезонах 2022-23 рр., 2023-24 рр. та 2024-25 р.
2. Встановити окремі епідеміологічні характеристики збудників ТГРІ у дітей у період завершення пандемії COVID-19 та в постпандемічний період.
3. Оцінити нозологічну репрезентацію респіраторних вірусів у госпіталізованих дітей з ТГРІ.
4. Визначити клінічні особливості окремих нозологічних форм ТГРІ у госпіталізованих дітей.

5. Проаналізувати окремі клінічно-лабораторні характеристики перебігу грипу відносно інших ГРВІ та визначити діагностичну цінність

Методи дослідження: епідеміологічні, загально-клінічні, вірусологічні, рентгенологічні, сонографічні соціометричні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі вперше проведено аналіз та оцінку результатів дозорного епіднагляду за грипом та ГРВІ у дітей, госпіталізованих з приводу ТГРІ на теренах Чернівецької області у порівнянні з національними показниками, визначено нозологічну репрезентацію та клінічно-епідеміологічні особливості ТГРІ у дітей.

Апробація результатів роботи. Основні наукові положення висновки та практичні рекомендації доповідались та обговорювались на: X Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю “Проблеми сьогодення в педіатрії” (Харків, 27 лютого 2025р.), X Науково-практичній конференції “Актуальні питання інфекційних хвороб у дітей” (Київ, 28 – 29 березня 2025р.), X науково-практична конференція студентів та молодих вчених “Вектори діяльності студентського самоврядування в системі вищої освіти” (Чернівці, 24-25 квітня 2025 року).

Практичне значення. Вперше проаналізовані результати дозорного епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ в аспекті порівняльної характеристики національних показників та дитячого населення Чернівецької області щодо етіологічних та нозологічних характеристик ТГРІ. Проведений дискретний аналіз нозологічної репрезентації та етіологічних характеристик ТРГІ у дітей Чернівецької області на тлі пандемії COVID-19 та в постпандемічний період. Визначена діагностична цінність та показники клінічно-епідеміологічного ризику окремих симптомів стосовно верифікації грипу відносно грипоподібних захворювань у дітей.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Метапневмовірусна інфекція у дітей: сучасні уявлення про патогенез та клінічно-діагностичні особливості

Метапневмовірус людини (hMPV), параміксовірус, ідентифікований у 2001 році, є однією з основних причин інфекцій дихальних шляхів як у дітей, так і у дорослих. Дослідження показують, що первинне інфікування відбувається у віці до 5 років, і люди інфікуються повторно протягом життя [10].

hMPV є відносно нещодавно ідентифікованим параміксовірусом, який є основною причиною інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів у немовлят і дітей у всьому світі, а також серед осіб з певними імунodefіцитними станами та пацієнтів з хронічними захворюваннями. Інфекція hMPV є повсюдною, оскільки практично всі діти є серопозитивними у віці до 5 років. Попередні оцінки відсотка гострих педіатричних інфекцій нижніх дихальних шляхів, пов'язаних з hMPV, коливаються від 5% до 25%, з окремими географічними відмінностями та сезонністю. Повторне зараження відбувається протягом життя, але наступні інфекції частіше супроводжуються симптомами ураження верхніх дихальних шляхів, і мають більш легкий характер, ніж первинна інфекція [11].

Епідеміологічні дослідження підтвердили наявність убіквітарний характер hMPV у всьому світі [12]. Спалахи відбуваються переважно у весняні та зимові місяці – з січня по березень у північній півкулі та з червня по липень у південній півкулі. Пік сезонних випадків hMPV спостерігається між березнем і квітнем після сезону інфекції респіраторно-синцитіального вірусу (РСВ) та грипу, а в ряді регіонів сезон інфікування hMPV збігається з сезоном інфікування РСВ. Будучи респіраторною інфекцією, hMPV передається повітряно-крапельним шляхом. Дослідження серопревалентності показали, що високий відсоток (90–100%) дітей були інфіковані у віці 5–10 років, але повторне зараження може відбутися в дорослому віці. Це може бути наслідком недостатньої напруженості

імунітету, набутого під час первинного інфікування, та/або через інфікування різними генотипами вірусу. Інкубаційний період hMPV інфекції зазвичай становить від 3 до 5 днів [13].

Установлена можливість ко-інфекції hMPV з бактеріальними збудниками, такими як *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae* [14]. Стійку інфекцію hMPV можна пояснити мінімальною та пізньою імунною відповіддю, а також сповільненою цитотоксичною активністю Т-лімфоцитів із порушенням кліренсу вірусу під час первинної інфекції. hMPV перешкоджає індукованій суперантигеном активації Т-клітин шляхом інфікування дендритних клітин. Таким чином, проліферація антигенспецифічних CD4⁺ Т-клітин обмежується, а вироблення довгострокового імунітету порушується. Відомо, що респіраторні віруси моделюють продукцію цитокінів. Порівняно з РСВ та грипом, hMPV є менш ефективним індуктором різних цитокінів, таких як інтерлейкін (IL)-12, фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), IL-6, IL-1 β , IL-8 та IL-10. hMPV -інфекція індукує легеневі запальні зміни у мишей і щурів і призводить до підвищення рівня інтерлейкінів (IL-2, IL-8, IL-4), інтерферону (IFN- α), макрофагального запального білка 1 α і хемотаксичних білків моноцитів у рідині бронхоальвеолярного лаважу та в легенях. Ці зміни призводять до периваскулярної та перибронхіальної інфільтрації та запалення. Фіксується утворення внутрішньоальвеолярних пінистих і насичених гемосидерином макрофагів, пошкодження альвеол і пошкодження гіалінової мембрани. На сьогоднішній день залишається дискусійним можливість системних hMPV інфекцій з позареспіраторними інфекціями [15].

В експериментальних тварин інфекція hMPV пов'язана зі змінами епітеліальних клітин дихальних шляхів і збільшенням запальних клітинних інфільтратів, переважно мононуклеарних клітин, в інтерстиції легенів. Крім того, інфекція hMPV викликає збільшення потовщення міофібробластів, що прилягають до епітелію дихальних шляхів, і фарбування клітинних уламків [16].

Крім того, як і РСВ, hMPV може зберігатися впродовж кількох тижнів у легенях, незважаючи на встановлену імунну відповідь, що свідчить про те, що цей вірус використовує певні стратегії для подолання захисних сил господаря. Зразки, отримані за допомогою бронхоальвеолярного лаважу протягом 4 днів після ідентифікації hMPV у виділеннях з носа дітей із гострим епізодом респіраторної інфекції, продемонстрували, що hMPV впливає переважно на епітелій дихальних шляхів. Ураження епітеліальних клітин дихальних шляхів призводить до клітинної дегенерації та/або некрозу з циліацитофторією та круглими червоними цитоплазматичними включеннями на фоні насичених гемосидерином макрофагів, великої кількості нейтрофілів та слизу. Біопсія легень, виконана принаймні через 1 місяць після позитивного назального аналізу на hMPV, показала, що пізніші стадії захворювання, спричиненого hMPV, включають розширення перибронхіолярної лімфоїдної тканини, плоскоклітинну метаплазію, гемосидерину та накопичення внутрішньоальвеолярних пінистих макрофагів. Ці ознаки вказують на хронічне/репаративне запалення дихальних шляхів із певним ступенем супутньої обструкції і порушенням мукоциліарного кліренсу, і асоціюють із ознаками бронхіоліту та бронхообструкції, які клінічно спостерігаються у пацієнтів з hMPV-інфекцією [16].

Клінічні прояви hMPV-інфекції не відрізняються від проявів РСВ-інфекції, особливо у немовлят. У пацієнтів із hMPV зазвичай діагностують бронхіоліт, бронхіт і пневмонію. Вони мають загальні симптоми, такі як лихоманка, кашель, гіпоксія, інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів. Однак найчастішими причинами госпіталізації є бронхіоліт і пневмонія. Середня тривалість лихоманки у hMPV-позитивних випадках становить близько 10 днів. У молодих людей із повторним інфікуванням hMPV спостерігаються легкі симптоми застуди та грипоподібні симптоми з лихоманкою у невеликій частині інфікованих випадків. Однак у пацієнтів похилого віку повторне зараження може призвести до тяжких симптомів (таких як пневмоніт) і навіть до смерті. Візінг є поширеним клінічним симптомом, який спостерігався в багатьох дітей з

інфекціями нижніх дихальних шляхів, пов'язаними з hMPV. Інфекція hMPV можуть призвести до загострення астми як у дітей, так і в дорослих. Пацієнти з ХОЗЛ більш схильні до інфікування hMPV. Інфекція hMPV у дітей може бути пов'язана зі спектром захворювань центральної нервової системи, починаючи від фебрильних судом до важкого енцефаліту [17]. Близько 40% дітей, госпіталізованих з інфекцією hMPV, виявили супутні захворювання високого ризику, такі як астма та хронічні захворювання легенів. [18].

Порівняно з hMPV-негативними дітьми, hMPV-інфіковані діти з ураженнями нижніх дихальних шляхів частіше потребують додаткової респіраторної протекції, довше перебувають у відділенні інтенсивної терапії та частіше потребують візуалізації органів грудної клітки [18].

hMPV виявляється за допомогою ПЛР у режимі реального часу у безсимптомних дітей, але вони мали значно нижче вірусне навантаження, ніж у дітей із симптомами. Більш високе вірусне навантаження hMPV корелювало з симптомним та тяжким перебігом захворювання, незалежно від генотипу. Високий рівень виділення вірусу hMPV тривав від 1 до 2 тижнів після початку захворювання. Летальна пневмонія, асоційована з hMPV, описана у випадку, коли дитина отримувала хіміотерапію з приводу гострого лімфобластного лейкозу. hMPV-інфекція протягом першого тижня після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин може бути пов'язана зі значно вищим рівнем захворюваності та смертності. hMPV може викликати низку захворювань у реципієнтів трансплантації легенів, від легкої інфекції верхніх дихальних шляхів до тяжкої інфекції нижніх дихальних шляхів [17].

Оскільки виявлення вірусу в культурі тканин може вимагати тривалої інкубації для його реплікації, використовуються альтернативні діагностичні тести. Імунофлуоресцентний аналіз продемонстрував чутливість 73% і специфічність 97%, водночас золотим стандартом діагностики вважається ПЛР. За відсутності комерційно доступних антитіл цитопатичний ефект hMPV можна підтвердити за допомогою ПЛР для перевірки інфікованих супернатантів [18].

ПЛР став методом вибору для діагностики гострої інфекції hMPV через відсутність швидких тестів на виявлення антигену та повільний і обмежений ріст вірусу. Більшість протоколів ПЛР, опублікованих на сьогоднішній день, базуються на ампліфікації гена L (головної субодиниці полімерази), N (нуклеопротеїну) або F (злитого білка) з використанням послідовностей праймерів, отриманих переважно з прототипу штаму 001 з Нідерландів (номер доступу GenBank [AF371337](#)). Через існування двох ліній hMPV, які демонструють значну генетичну варіабельність, виявлення hMPV може бути недооцінене, якщо використовуються невідповідні праймери. Нові швидкі та чутливі аналізи на hMPV, засновані на ПЛР у реальному часі, дозволяють ампліфікувати та виявляти hMPV протягом ≤ 2 годин. Серологічні тести мають лише ретроспективний діагноз, і, оскільки інфекція майже повсюдна в дитячому віці, сероконверсія або ≥ 4 -кратне збільшення титру антитіл повинні бути продемонстровані для підтвердження нещодавно перенесеної інфекції [19].

1.2. Риновірус людини - найчастіший вірусний патоген респіраторного тракту

Риновірус людини (HRV) є представником сімейства *Picornaviridae*, що включає дев'ять родів, шість з яких є патогенними для людини: *ентеровірус*, *риновірус*, *гепатовірус*, *пареховірус*, *кардіовірус* та *кобувірус*. HRV часто класифікують на три різні види: HRV-A, HRV-B та HRV-C. HRV-A та HRV-B були описані на початку 1990-х років, тоді як HRV-C, виявлений у 2003 році, був включений до Міжнародного комітету з таксономії вірусів лише у 2009 році [20]. HRV людини є найпоширенішими етіологічними агентами гострих респіраторних інфекцій у дітей та дорослих. HRV зазвичай асоціюються із застудою, будучи причиною понад половини всіх інфекцій верхніх дихальних шляхів у всіх вікових діапазонах [21].

HRV були відкриті в 1950-х роках під час спроб виділити етіологічний агент застуди. HRV на даний час, залишаються найбільш поширеною вірусною

етіологією інфекцій верхніх дихальних шляхів і є причиною більш ніж половини всіх застудних захворювань. Патогенність риновірусів була добре описана з моменту перших спроб виділити ці агенти від людей із застудою. Експериментальна інокуляція HRV була проведена у великій кількості досліджень, що дозволило описати природну історію, патогенез та імунну відповідь на ці агенти. HRV людини є найпоширенішим респіраторним вірусом в циркуляції. Більше того, вірус вважається найчастішим агентом, який виділяють у дітей з вірусними інфекціями нижніх дихальних шляхів, що спричиняють бронхіт або бронхіоліт. HRV є причиною понад 50% інфекцій нижніх дихальних шляхів, спричинених вірусними агентами, і, як відомо, асоціюється з небезпечною для життя дихальною недостатністю у немовлят та дітей раннього віку [22].

Флуоресцентна гібридизація *in situ*/імунофлуоресцентне фарбування на риновірус та/або методи ампліфікації РНК-нуклеїнових кислот, такі як ПЛР/аналіз клітинних культур, демонструють наявність HRV у 29,8% - 37,0% дітей, госпіталізованих з респіраторними інфекціями [22].

Вірус складається з одноланцюгової РНК в капсиді з ікосаедричною симетрією. Каньйони на поверхні вірусу забезпечують місце прикріплення до рецепторів на поверхні сприйнятливих клітин-мішеней. Для більшості HRV місцем прикріплення є міжклітинна молекула адгезії-1 на епітелії дихальних шляхів людини [23].

Риновірус зустрічається по всьому світу і викликає інфекцію упродовж усього року. У помірному кліматі різке збільшення кількості HRV інфекцій відбувається у вересні після повернення дітей до закладів освіти, а частота виявлення випадків захворювання на людино-тиждень у домогосподарствах пов'язана з кількістю дітей. Школярі часто передають риновірус членам сім'ї. Менший пік HRV інфекцій припадає на весну [22, 23].

HRV інфекція людини обмежується епітелієм дихальних шляхів, насамперед носа і носоглотки, і не поширюється на підслизову оболонку. Температура нормальної слизової оболонки носа становить від 33°C до 35°C, що

є оптимальною температурою для росту HRV *in vitro*. HRV також може інфікувати нижні дихальні шляхи. РНК вірусу була виявлена в крові, але риновіремія не була продемонстрована в культурі. У калі вірус не виявлено. Риновірус людини не був виділений від домашніх тварин (собак і котів); єдиною тваринною моделлю інфекції є примати. Передача HRV відбувається повітряно-крапельним, аерозольним шляхом або при прямому контакті. Щоб викликати інфекцію, вірус повинен осісти на слизовій оболонці носа або кон'юнктиві; оральної інокуляції недостатньо. У дослідженнях експериментальних і природно набутих HRV інфекцій вірус часто можна виділити з рук інфікованих людей, а також з предметів, до яких торкалися інфіковані люди, включаючи іграшки в приймальні лікаря. Дослідження на молодих людях показали ефективну передачу вірусу під час короткого контакту з руками та занесенням пальцем на кон'юнктивальний або носовий епітелій, тоді як чхання та кашель були не ефективними методами передачі вірусу. В іншій експериментальній моделі виявилось, що інфекція може передаватися аерозольним шляхом [23].

Останнім часом HRV також причетні до інфекцій нижніх дихальних шляхів, таких як бронхіт, позалікарняна пневмонія, бронхіоліти та загострення астми. За останні два десятиліття впровадження чутливих молекулярних інструментів для діагностики респіраторних інфекцій значно розширило розуміння захворювань, асоційованих з HRV, і показало, що HRV може бути виявлений у безсимптомних суб'єктів. Насправді, частота виявлення HRV у безсимптомних дітей вищі, ніж у дорослих, і становлять від 15% до 50% [23, 24].

Клінічна картина HRV інфекції характеризується широким спектром захворювань, включаючи синдроми ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів, некротичний бронхіоліт у дітей раннього віку, загострення вже існуючих легеневих захворювань і навіть летальні інфекції в деяких підгрупах. Риновірус є основною причиною застуди та основною причиною більш серйозних захворювань, таких як пневмонія та бронхіоліт. Риновірус добре відомий своєю швидкою передачею через дихальні шляхи, що призводить до сезонних епідемій. Діти особливо сприйнятливі до риновірусної інфекції і часто хворіють протягом

перших кількох років життя, причому протягом першого року життя у них реєструється близько 10-15 епізодів застуди [24].

Симптоми HRV застуди здебільшого суб'єктивні; закладеність або виділення з носа, біль або першіння в горлі та кашель є типовими скаргами. У дорослих фізикальні дані можуть бути обмежені легка еритема слизової оболонки носа та глотки. Крім того, у дітей також може спостерігатися лихоманка впродовж перших 2-3 днів і помірне збільшення передніх шийних лімфатичних вузлів. Хвороба зазвичай триває від 5 до 7 тижнів. Враховуючи наявність різних груп риновірусів (риновірус людини А, В, С), інфекція призводить до формування серотип-специфічного тривалого імунітету. Дослідження *in vivo* та *in vitro* продемонстрували, що епітелій дихальних шляхів залишається інтактним під час інфекції. Біоптати слизової оболонки носа, взяті під час і після хвороби, не виявили жодних гістологічних змін, окрім припливу нейтрофілів на початку інфекції [24].

На практиці нерідко HRV виявляють у поєднанні з іншими респіраторними вірусами або у пацієнтів з клінічними синдромами, які, як видається, не пов'язані з класичними респіраторними інфекціями, такими як інфекції кісток і суглобів. Висока частота виявлення HRV у пацієнтів без супутніх симптомів або повністю безсимптомних, підняли питання щодо ролі HRV у певних клінічних сценаріях [25]. У рідкісних випадках риновірусна інфекція може загострювати основні захворювання, такі як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальна астма та муковісцидоз, що призводить до більш тяжких респіраторних ускладнень, включаючи пневмонію та бронхіоліт [26].

HRV в основному виявляються протягом перших 6 днів після початку симптомів [27]. У разі інфекцій верхніх дихальних шляхів мазок з носоглотки або аспірація виявляються більш чутливими, ніж тампони з ротоглотки. У разі інфекцій нижніх дихальних шляхів зразки можуть бути отримані шляхом трахеальної або бронхіальної аспірації, бронхо-альвеолярного промивання або, рідше, легеневої біопсії. Зразки слід відправити через кілька годин до лабораторії

або зберігати при температурі +4°C у вірусному транспортному середовищі та надіслати протягом декількох днів [20].

Перший випадок аналізу виявлення HRV був описаний у 1988 році на основі ПЛР, здатний виявити HRV у зразках респіраторного секрету [28]. Також розроблені методи ПЛР в режимі реального часу та мультиплексна ПЛР (мПЛР), які можуть дозволити виявити HRV протягом 1 години [20].

Також можуть зустрічатись випадки тимчасової кореляції між інфекцією HRV та *Streptococcus pneumoniae* або *Kingella kingae* [29]. Крім того, інфекція HRV схильна до інфекції *S. pneumoniae* шляхом надекспресії рецептора фактора активації тромбоцитів (PAF) та активації NF-kB, що збільшує адгезію *S. pneumoniae* до епітеліальних клітин дихальних шляхів. Також HRV схильний до інфекцій *золотистого стафілокока*, посилюючи його інтерналізацію в дихальні епітеліальні клітини. Цей ефект, здається, не вимагає активної вірусної реплікації і, мабуть, передбачає вивільнення запальних цитокінів та надекспресію ICAM-1 [20].

На сьогоднішній день немає специфічного противірусного лікування, і, таким чином, менеджмент інфекцією HRV зводиться до підтримуючої допомоги, відпочинку та гідратації. Кілька десятиліть тому були протестовані різні противірусні молекули, але через традиційно очікувану низьку тяжкість інфекції HRV та обмежену ефективність жодна з них не була комерціалізована. Лікування цинком або вітаміном С не довело клінічної ефективності, незважаючи на ефект *in vitro*. Стероїд не показав жодного ефекту при інтраназальному лікуванні, але зменшує рецидив через рік після першої госпіталізації HRV бронхіоліту у немовлят віком від 3 до 35 місяців. Вакцинація проти HRV неефективна через велику кількість антигенно різних серотипів. Тим не менш, деякі нові способи специфічної профілактики вивчаються, зокрема, використання повного білка VP1, який може надати перехресну нейтралізацію штамів HRV.

1.3. Поліморфізм клінічних форм аденовірусної інфекції, можливості виявлення та лікування

Аденовірус людини (HAdV) також є одним з найпоширеніших збудників гострих респіраторних інфекцій у дітей, на частку яких припадає приблизно 5-10% усіх гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) у дітей [30]. Хоча інфекції, спричинені HAdV, викликають нетяжкі самоеліміновані ГРЗ у імунокомпетентних дітей, у дітей раннього віку перебіг аденовірусної інфекції може супроводжуватися серйозними проявами та ускладненнями (зокрема, щодо респіраторного тракту - бронхоектази, інтерстиціальний фіброз). В імуноскомпроментованих пацієнтів та осіб з хронічними захворюваннями HAdV може спричинити навіть летальні випадки. HAdV часто викликає аденовірусні спалахи з респіраторними проявами. HAdV відомий як висококонтагіозний збудник. Повідомляється, що рівень виявлення інфекції HAdV характеризувався поліморфною сезонністю, регіональним та віковим розподілом, з окремими епідемічними спалахами [31].

Серед уражень респіраторного тракту перебіг аденовірусної інфекції може супроводжуватися запаленням локусів верхніх дихальних шляхів, а також проявами тонзиліту, бронхіту та пневмонії. Серед серотипів, що здатні спричиняти небезпечні для життя прояви можна виділити HAdV-3 та HAdV-7. Аденовірусна інфекція є однією з основних причин інфекційного облітерувального бронхіоліту у дітей з несприятливим прогнозом внаслідок незворотного легеневого фіброзу та обструкції дихальних шляхів. Існує обмежена інформація про зв'язок між окремими типами HAdV та розвитком аденовірусної пневмонії у дітей [32].

HAdVs - це дволанцюгові ДНК-віруси, які належать до сімейства *Adenoviridae*. Це необолонкові віруси діаметром до 90 нм, структуровані зовнішнім іксаедричним капсидом. Капсидна фасетка складається з гексонів з пентонами на вершинах, кожен з них має волокно для зв'язування рецепторів. Капсид містить ядро, яке містить вірусний геном ДНК з гістоноподібними білками [33]. Приблизно третина відомих типів HAdV пов'язана з хворобами людини, а різні HAdV мають різний тропізм до різних тканин [34].

Понад 80% всіх діагнозів HAdV-інфекції виставляють пацієнтам віком до 4 років, оскільки в цій віковій групі більшість дітей не мають імунітету до вказаного патогена. Закриті заклади (такі як школи, дитячі будинки, військові табори та лікарні) та пацієнти з імуносупресією складають популяції з вищим ризиком зараження. Таким чином, заходи щодо профілактики інфекції та виявлення випадків мають вирішальне значення в інституціоналізованих умовах для запобігання поширенню вірусу та для захисту пацієнтів з імунодефіцитом, які мають більший ризик поширення та потягання захворювання [34].

Інфекційний процес може поширюватися різними способами, зокрема, краплинним (інгаляція або контакт з кон'юнктивою), фекально-оральним або контактним через забруднення у ваннах, басейнах і ставках. HAdV може виживати до тижнів на поверхнях і стійкий до багатьох дезінфікувальних засобів завдяки своїй структурі. Однак він може бути інактивований високою температурою та формальдегідом. Іноді описувалися інфекції під час пологів або при трансплантації органів [34].

Інкубаційний період становить від 2 до 14 днів, в середньому 5-6 днів, найдовше описаний до 24 днів [30, 34, 36]. Деякі серотипи та підгрупи були пов'язані з різними клінічними презентаціями та різняться проявами залежно від віку. Більшість первинних інфекцій аденовірусом зазвичай виникають у немовлячому віці та ранньому дитинстві. Серотипи 1, 2, 5 та 6 були виділені з лімфоїдної тканини та носоглоткових мигдаликів у дітей. Серотипи 3, 4 та 7 були пов'язані з гострими інфекціями верхніх та нижніх дихальних шляхів у дорослих. Звичайний симптомокомплекс аденовірусної інфекції включає симптоми нетяжкого та самоелімінованого ураження верхніх дихальних шляхів (ринорея, фарингіт) лихоманку, кон'юнктивіт та кашель, та/або симптомами ураження нижніх дихальних шляхів, зокрема, бронхіт. У педіатричних пацієнтів близько 5-10% усіх інфекцій нижніх дихальних шляхів пов'язані з HAdV [35, 36]. У новонароджених HAdV може викликати летальну аденовірусну пневмонію, пов'язану з серотипами 11 і 35. Серед бактеріальної суперінфекції чільне місце посідає бактеріальна пневмонія з потенційним розвитком емпієми плеври [36].

HAдV є найпоширенішою причиною інфекційного кон'юнктивіту та "червоного ока" у всьому світі, на частку якого припадає до 75% усіх випадків запалення кон'юнктиви [32]. Більшість аденовірусних очних інфекцій є субклінічними, деякі з них є злегка симптомними та самоолімованими. Захворюваність вища в педіатричній популяції, ніж у дорослих [33]. Очні прояви інфекцій HAдV дуже різноманітні і можуть проявлятися у вигляді гострого фолікулярного кон'юнктивіту, фарингокон'юнктивальної лихоманки та епідемічного кератокон'юнктивіту [34]. Вірус може виділятися з ока впродовж приблизно 2 тижнів, [35]. Аденовірусний кон'юнктивіт - це, перш за все, клінічний діагноз. Лабораторна діагностика, така як вірусні культури, дослідження імунофлуоресценції, серологічні дослідження та молекулярні методи можуть бути використані, хоча рідко використовуються [36].

Гострий фолікулярний кон'юнктивіт є найпоширенішою формою аденовірусних очних інфекцій. Інфекція зазвичай обмежується одним оком і проявляється у вигляді фолікулярних уражень на поверхні пальпебральної кон'юнктиви. Симптоми зазвичай виникають після інкубаційного періоду 5-7 днів і включають свербіж, печіння, слезотечу, відчуття чужорідного тіла та помітний застій кон'юнктиви. Обстеження показує еритему та лімфоїдну фолікулярну гіперплазію в кон'юнктиві у зв'язку з серозним дренажем та підвищеною слезотечею. Іноді спостерігається аденопатія переддвушних лімфатичних вузлів. Симптоми зазвичай зникають через 10-20 днів з повним одужанням [37].

Фарингокон'юнктивальна лихоманка була однією з перших описаних клінічних форм гострої аденовірусної інфекції. Спочатку вона була описана у 1956 році як частина епідемічного спалаху, що зумовлювався серотипом 3. Зазвичай він патогенний для дітей і викликав спалахи в літніх таборах, дитячих будинках. Вказані спалахи були пов'язані із користуванням забрудненим басейном та переповненим житловим фондом, що сприяє тіснішим контактам. Класичною клінічною презентацією є гострий початок з високої температури, фарингіту та переддвушного або шийного лімфаденіту, за яким слідує негнійний

фолікулярний кон'юнктивіт. Хвороба, як правило, самообмежена, триває від 5 до 7 днів. Фарингокон'юнктивальна лихоманка - це синдром, що характеризується фарингітом, кон'юнктивітом та лихоманкою. Не всі пацієнти мають повну тріаду синдрому під час епідемій. Звичайний початок хвороби - раптовий, з болем у горлі, подразненням або болем очей, лихоманкою та загальним нездужанням. У багатьох пацієнтів розвивається кашель як наслідок катарального запалення слизової оболонки носа та задніх носових виділень. Лімфоїдна тканина глотки часто гіпертрофується, що може призвести до закладеності носа. Приблизно третина пацієнтів демонструють фолікулярні ексудативні ураження, які схожі на стрептококову хворобу за клінічними проявами. Процес часто починається в одному оці і не включає інше око до 2 або 3 днів. Лихоманка зберігається протягом 3-4 днів у більшості пацієнтів. Симптоми зі сторони глотки та очей зазвичай значно покращуються до сьомого дня хвороби, але деякі можуть зберігатися протягом двох тижнів або довше. Хоча HAdV часто були причетні як етіологічні агенти при звичайній застуді, лише 3%-6% звичайних застуд у дітей було віднесено до HAdVs [37].

Аденовірусна інфекція рідко пов'язано з більш важкими ускладненнями, захворювання нижніх дихальних шляхів або бактеріальної суперінфекції. Клінічний синдром може імітувати інші інфекційні процеси, такі як грип, епідемічний кератокон'юнктивіт, герпес, герпангіна та інші вірусні інфекції. Ця характеристика призвела до труднощів у постановці діагнозу під час ранньої діагностики. Кон'юнктивіт, пов'язаний з цим синдромом, зазвичай самообмежується, зникають симптоми протягом декількох днів. Це рідко призводить до кератиту або інших офтальмологічних наслідків [37].

Епідемічний кератокон'юнктивіт (ЕКК) є більш серйозним клінічним станом, пов'язаним з аденовірусною інфекцією. Повідомлялося, що HAdV є основним патогеном, пов'язаним з внутрішньолікарняними спалахами за участю госпіталізованих дорослих, зокрема, з будинків престарілих та працівників неонатальних відділень інтенсивної терапії. Це частіше зустрічається у дорослих, ніж у дітей. Звичайний спосіб поширення вірусу - це забруднені

офтальмологічні інструменти та очні розчини, контакт рук до очей інфікованого персоналу, басейни або фоміти в ситуаціях тісного контакту. Початковим симптомом, як правило, є односторонній фолікулярний кон'юнктивіт з відчуттям чужорідного тіла. Примітні фотофобія, слезотеча, виділення, гіперемія та набряк кон'юнктиви. Преаурикулярна аденопатія часто присутня, як і фарингіт. Кон'юнктивіт проходить через 7-10 днів після початку захворювання. У важких випадках порушення зору може тривати протягом тривалого періоду часу. Описано інфантильну форму ЕКК, яка зазвичай вражає дітей віком до 2 років. Висока температура, фарингіт, середній отит, діарея та блювота зазвичай супроводжують цю форму псевдомембранного або мембранного кон'юнктивіту. Відсутність здатності скаржитися на біль або світлобоязнь у цьому віці зумовлювала затримку в діагностиці, що сприяє внутрішньолікарняним спалахам, зокрема, у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених як наслідок вторинного поширення серед медичних працівників [37]. Найпоширенішими серотипами, пов'язаними з ЕКК, є 8, 19 та 37 [30, 31].+

На HAdV припадає приблизно 5%–11% бронхіту та 5%–18% бронхіоліту у немовлят. Бронхіоліт, викликаний HAdV, зазвичай спорадичний і схожий на хворобу, пов'язану з іншими вірусними агентами. Багато випадків бронхіоліту в кінцевому підсумку трансформуються на пневмонію. HAdV є поширеними ізолятами у дітей з пневмонією. Загальна частота HAdV як причини небактеріальної пневмонії у дітей менша, ніж у респіраторно-синцитіального вірусу та вірусу парагрипу 3 типу. Аденовірусна пневмонія, ймовірно, відповідальна приблизно за 10% пневмоній у дитячій популяції. Рентгенограми грудної клітки при аденовірусних пневмоніях зазвичай демонструють двосторонні дифузні інфільтрати, які можуть бути бронхіальними, перибронхіальними або інтерстиціальними [50].

Позалегеневі прояви включають менінгіт, енцефаліт, гепатит, міокардит, нефрит, дисеміновану внутрішньосудинну коагулопатію та шкірні висипання. Менінгоенцефаліт є рідкісним проявом інфекції HAdV, і, зазвичай,

спостерігається в імуноскомпроментованих пацієнтів, наприклад, у пацієнтів зі СНІДом або лімфомою [50].

НAdV є причиною 2%–15% гострих діарейних захворювань у дітей. Він менш поширений, ніж ротавірусна інфекція, найчастіше зустрічається у дітей молодше 4 років. Повідомлялося про спалахи, пов'язані з інфекціями НAdV-3 та НAdV-7, з гострим болем у животі з подальшою діареєю, нудотою та блювотою, лихоманкою, головним болем та фарингітом. Інші симптоми, які можуть виникнути у пацієнтів з аденовірусною діареєю, включають кон'юнктивіт, риніт, фаринготонзиліт. Аденовірусний гастроентерит зазвичай самообмежується і триває приблизно 2-3 дні. Мезентеричний аденіт може бути пов'язаний з супутнім або недавнім аденовірним захворюванням, таким як фарингіт. Пацієнти з мезентеричним лімфаденітом часто мають біль у животі та інші симптоми, подібні до симптомів гострого апендициту. Про гепатит, пов'язаний з інфекцією НAdV, повідомлялося у немовлят, в основному, у дітей з імунодефіцитними станами [50].

Гострий геморагічний цистит є рідкісним проявом інфекції НAdV у імунокомпетентних дітей і характеризується раптовим початком дизурії та частотою, при цьому гематурія розвивається через 12–24 години. Це частіше зустрічається у хлопчиків і зазвичай пов'язане з НAdV-11.

Діагноз аденовірусної інфекції, як правило, заснований на клінічних симптомах. Тестування на наявність вірусу у виділеннях з респіраторного тракту, сироватці, сечі, калі та кон'юнктивальних вишкрібаннях може бути проведено за допомогою культурального методу, ПЛР в режимі реального часу або виявлення антигену. Однак всі ці тести мають певні обмеження. Вірус має здатність зберігатися як латентна субклінічна тривала інфекція, що не обов'язково доводить етіологічну роль збудника певного захворювання при його виявленні. Може бути використаний метод парних сироваток з чотириразовим зростанням титру антитіл. Культуральним методом має певні обмеження, оскільки лише від 50% до 70% зразків дають позитивні результати, решта може бути трактуватися як псевдонегативні. Тому, з цієї точки зору, ПЛР в режимі

реального часу має набагато вищу чутливість. Тестування на антиген проводиться за допомогою імунофлуоресцентних або імуноферментних аналізів. Ці тести дешевші, ніж ПЛР, однак чутливість і специфічність цих тестів низькі, що вимагає підтвердження більшості негативних тестів традиційною вірусною культурою [34, 39].

Лікування аденовірусних інфекцій дихальних шляхів складається в першу чергу з підтримувальної симптоматичної терапії. На сьогоднішній день немає затвердженої противірусної терапії у імунокомпетентних пацієнтів, особливо тому, що хвороба, як правило, є самоелімінована. Використання ганцикловіру та рибавіріну для лікування важкого аденовірусного захворювання у осіб з імунодефіцитами залишається дискусійним [35]. Для цієї когорти пацієнтів рекомендованим може бути сидофовір, який показав певний терапевтичний ефект при респіраторній аденовірусній інфекції. Основним обмеженням терапії сидофовіром є високий ризик нефротоксичності, що обмежує його використання та тривалість терапії [36]. Оцінка ефективності сидофовіру разом з внутрішньовенним імуноглобуліном та без нього, показало певну користь комбінованої терапії у пацієнтів-реципієнтів органів. В цілому, нефротоксичність і відсутність остаточних клінічних випробувань з визначенням ефективності терапії сидофовіром при аденовірусній інфекції, стримують його рутинне використання [37, 39].

1.4. Вірус парагрипу людини (HPIV): молекулярні механізми патогенезу, клініко-епідеміологічні особливості та сучасні підходи до терапії

Вірус парагрипу людини (HPIV) - це оболонковий, одноланцюговий РНК-вірус, який належить до сімейства *Paramyxoviridae*. Він класифікується на чотири серотипи, пронумеровані від 1 до 4 (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 та HPIV-4). Серотип 4 можна навіть більше розділити на HPIV-4A та HPIV-4B. HPIV може викликати як інфекцію верхніх дихальних шляхів (ІВДШ), так і інфекцію нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) у дітей, як правило, до 5 років, дорослих, дорослих з

ослабленим імунітетом та людей похилого віку. Це одна з основних причин захворюваності та смертності у немовлят у всьому світі. Ці респіраторні віруси вперше спостерігалися наприкінці 1950-х років, коли їх ізолювали у дітей з крупами і були відомі як віруси, пов'язані з крупами. HPIV продемонстрував схожість з вірусом грипу, HPIV є унікальним і може бути легко і просто відокремлений від міксовірусів (вірусу грипу). Вірус парагрипу поділяв деякі характеристики з вірусом грипу, включаючи кілька антигенних ділянок, а також їх поганий ріст у зародкових яйцеклітинах. У 1959 році був виявлений четвертий серотип, який поділяв ті ж критерії з 3 раніше продемонстрованими серотипами парагрипу, і було створено нове сімейство вірусів, яке називається "вірусами парагрипу"[40].

Сезонні епідемії HPIV призводять до значного тягаря захворювання у дітей і становлять 40% педіатричних госпіталізацій через захворювання нижніх дихальних шляхів (ІВДШ) та 75% випадків крупу. Віруси парагрипу пов'язані з широким спектром захворювань, які включають середній отит, фарингіт, кон'юнктивіт, круп, трахеобронхіт та пневмонію. Нечасті респіраторні прояви включають апное, брадикардію, паротит та респіраторний дистрес-синдром та рідко розсіяну інфекцію. Імунітет, що виникає в результаті захворювання в дитинстві, є неповним, а повторне зараження HPIV становить 15% респіраторних захворювань у дорослих. Важке захворювання та смертельна пневмонія можуть виникнути у літніх людей та дорослих з ослабленим імунітетом. Пневмонія HPIV у одержувачів трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT) пов'язана з 50% гострою смертністю та 75% смертністю через 6 місяців [41]. Імунітет до HPIV неповний, і повторне зараження будь-яким із серотипів HPIV може відбуватися протягом усього життя [42].

HPIV є однією з основних причин госпіталізації у дітей віком до 5 років через гостру інфекцію дихальних шляхів, при цьому рівень госпіталізацій становить до 17%. Серологічні дослідження показали, що 60% дітей, інфікованих HPIV-3, віком близько 2 років, тоді як для дітей віком до 4 років рівень зараження HPIV-3 зростає до 80%. Ко-інфекції HPIV та інших респіраторних вірусів є

частими і можуть спричинити більш серйозний, важкий та тривалий перебіг захворювання.

Сезонність НРІV специфічна для кожного з чотирьох серотипів. НРІV-1 має дворічну схему, що характеризується різким збільшенням випадків у вересні-грудні непарних років [43]. Спалахи інфекцій НРІV-3 відбуваються щорічно, переважно з квітня по червень. У парні роки, коли НРІV-1 не циркулює, НРІV-3 часто має довший весняний сезон, який триває до осені, або друге збільшення активності з листопада по грудень того ж року. Спалахи НРІV-2, які менші за величиною, відбуваються раз на два роки, щоб чергувати роки з НРІV-1, або вони можуть викликати щорічні спалахи. НРІV-4 рідко виділяють з сезонністю, подібною до НРІV-3. Вірус парагрипу поширюється через прямий контакт від людини до людини або від великих крапель. Спалахи можуть відбуватися, наприклад, у будинках престарілих та дитячих садках [44].

Інфекція вірусом парагрипу спочатку починається в псевдостратифікованому слизово-циліарному епітелії дихальних шляхів носа та ротоглотки, а потім поширюється на великі та малі дихальні шляхи. Прикріплення та реплікація вірусу відбуваються в циліатних епітеліальних клітинах верхніх та нижніх дихальних шляхів, з піковою реплікацією через 2-5 днів після початкової інфекції. Ступінь інфекції та тяжкість захворювання корелюють з місцем розташування, тобто легкі симптоми пов'язані з інфекцією верхніх дихальних шляхів, а більш важкі, круп, бронхіоліт та пневмонія виникають при інфекції в дистальних дихальних шляхах або нижніх дихальних шляхах. Коли відбувається зараження епітеліальних клітин малих дихальних шляхів, розвиваються запальні інфільтрати, і вважається, що імунна відповідь господаря сприяє патогенезу захворювання. Першими морфологічними змінами, що спостерігаються, коли клітина інфікована НРІV, є збільшення розміру цитоплазми та ядра, фокусування, а мітотична активність клітини-хазяїна зменшується вже через 24 години після щеплення НРІV. Також можна побачи базofilьні або еозиноphilьні включення, оскільки помічено більше змін, включаючи одиночні або багатолокулярні цитоплазматичні вакуолі та утворення багатоядерних

гігантських клітин. Ці гігантські клітини, як правило, спостерігаються наприкінці інфекції, і вони містять від двох до семи ядер. Параміксовіруси - це одне з сімейства патогенів, які викликають апоптоз у клітинах тканинної культури. НРІV зазвичай викликає легке і швидко відновлене руйнування вогнищевої тканини, яке навіть може бути непримітним. Віремія та інфекція за межами дихального епітелію також можуть спричинити смерть, хоча вони рідкісні і, як правило, зустрічаються лише у пацієнтів з ослабленим імунітетом [44].

Віруси парагрипу асоціюються із захворюваннями як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів у дітей та дорослих, а спектр захворювань зазвичай включає отит, фарингіт, ангіну, кашель, круп, кон'юнктивіт, трахеобронхіт і пневмонію. До рідкісних респіраторних проявів відносяться апное, брадикардія, кардія, паротит та респіраторний дистрес-синдром. Хоча НРІV вражає переважно тканини дихальних шляхів, дисемінована інфекція, як було описано, викликає цілу низку захворювань, що вражають інші системи органів, включаючи неврологічні, ниркові та ревматологічні захворювання. У дітей від 40 до 60% випадків інфікування НРІV призводять до ГРВІ (застуди та фарингіту), і приблизно від 30 до 50% цих захворювань ускладнюються середнім отитом. ІВДШ є домінуючим проявом для всіх серотипів і менше 20% випадків інфікування ВПЛ призводять до захворювань нижніх дихальних шляхів, окрім нижніх дихальних шляхів, окрім крупу. Круп (*гострий ларинготрахеїт та гострий ларинготрахеобронхіт*): Характерною анатомічною знахідкою крупу є запалення гортані та трахеї, інакше відоме як *ларинготрахеїт*. Коли запалення поширюється на бронхи (ларинготрахеобронхіт), також виникають ознаки нижніх дихальних шляхів, такі як хрипи та заловлення повітря. Ці два терміни використовуються як взаємозамінні для представлення хвороби крупи і часто клінічно нечіткі. Поширення захворювання на нижні дихальні шляхи збільшує ризик бактеріальної інфекції типовими респіраторними патогенами (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* та *Haemophilus influenza*), які можуть проявитися у вигляді слизово-гнійного

бактеріального трахеїту або пневмонії[45]. Захворюваність на круп досягає піку у віці від 1 до 2 років, і звіти вказують на те, що хвороба частіше зустрічається у дітей чоловічої статі, які мають на 1,43 вищий ризик зараження крупом, ніж їхні колеги-жінки, з найвищим ризиком для хлопчиків у віці від 6 до 12 місяців [46].

Діти з крупом, як правило, спочатку мають лихоманку, хрипоту та ринорею з фарингітом або без нього, який прогресує за 12-48 годин до характерного хрипкого "гавкаючий" кашлю. Непрохідність гортані відбувається в помірних і важких випадках, що проявляється вдиховим стридором. Характерний "знак шпи" можна побачити на рентгенограмі грудної клітки або шиї. У міру того, як непрохідність дихальних шляхів прогресує, втягування грудної стінки, як правило, супроводжується погіршенням збудження та підвищеними вдиховими зусиллями, що парадоксально посилює обструктивний процес. Можуть розвинутися гіпоксія, ціаноз та дихальна втома, що вимагає інтубації, яка рідко може бути смертельною (<0,5% інтубованих пацієнтів). Діагноз крупи ставиться клінічно, а тяжкість вимірюється п'ятьма клінічними факторами, відомими як шкала Вестлі: психічний стан, наявність відсутності блідості або ціанозу, наявність інспіраторного стридору в стані спокою, ступінь втягування грудної стінки та кількість входу в повітря. Легкий круп характеризується відсутністю стридору в стані спокою і часто може бути симптоматично керованим вдома. На відміну від цього, діти з помірним і важким крупом будуть мати вдиховий стридор у стані спокою, що супроводжується різним ступенем порушення дихання, і повинні бути оцінені в умовах гострої допомоги. Симптоми крупу зазвичай зникають через 1-3 дні за допомогою відповідної терапії, але можуть зберігатися до 7 днів[45]. Бронхіоліт є результатом зараження малих дихальних шляхів (бронхіол) немовлят та маленьких дітей, і 90% захворювань пов'язані з вірусною інфекцією, переважно респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV).[47] Однак всі чотири серотипи HPIV можуть викликати цей синдром і від 10 до 20% підтверджених інфекцій вірусного бронхіоліту через HPIV-1 та HPIV-3. Типова хвороба починається з продрому лихоманки та закладеності носа за 1-3 дні до початку ознак і симптомів

нижніх дихальних шляхів (кашель, хрипи на видиху, тахіпнеа, рясби та втягування грудної стінки). Симптоми досягають піку через 5-7 днів, і 90% дітей без основного серцево-легеневого захворювання одужують від бронхіоліту протягом 21 дня, з середньою тривалістю симптомів від 8 до 15 днів. Однак 10% дітей матимуть стійкі симптоми кашлю та хрипів протягом 1-2 тижнів довше, і хвороба може бути більш важкою, а перебіг триває у недоношених або маленьких немовлят та тих, хто має супутні захворювання (тобто бронхолегеневу дисплазію, вроджені вади серця або імуносупресію). Діти з важким захворюванням піддаються ризику ускладнень, включаючи апное та дихальну недостатність, що вимагає механічної вентиляції легенів.[47]

Пневмонія у дітей класично проявляється лихоманкою, кашлем і крупом з інфільтратами або консолидацією на рентгенограмах грудної клітки. Хоча всі чотири серотипи парагрипу були пов'язані з пневмонією у дітей, HPIV1 та HPIV3 найчастіше залучені, що становить від 1 до 6% та від 2 до 12% госпіталізацій, пов'язаних з HPIV, відповідно. Клінічний синдром пневмонії HPIV у дітей не є характерним. Пневмонічні інфільтрати зазвичай описуються як двосторонні інтерстиціальні інфільтрати, хоча можна побачити альвеолярні інфільтрати. Хоча дані обмежені, бактеріальні ускладнення HPIV у нормальної дитини з'являються рідкісними (<15%) і можуть бути пов'язані з важкою та некротизною пневмонією. Лікування є підтримуючим, і очікування одужання схоже на лікування бронхіоліту. Трахеобронхіт - це термін, який використовується для опису захворювання, яке погано вписується в інші класичні синдроми, але, як правило, включає запалення великих дихальних шляхів, тобто трахеї та бронхів, за відсутності симптомів крупу та рентгенологічних знахідок пневмонії. На додаток до симптомів верхніх дихальних шляхів та лихоманки, у пацієнтів може бути продуктивний кашель, хрипіння та хондрі. Це, як правило, клінічний синдром, який спостерігається у дітей старшого віку і пов'язаний з вірусною інфекцією ВПЛ у чверті всіх випадків. HPIV3 найчастіше пов'язаний з цим синдромом, хоча деякі звіти також відзначають картину захворювання великих дихальних шляхів з інфекціями HPIV4.

Коінфекція з бактеріальними патогенами може бути пов'язана із захворюваністю та смертністю при HPIV-інфекціях. Однак, літературні дані про ступінь поширеності бактеріальної коінфекції у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією залишається обмеженою. Метою даного дослідження було визначення клінічних клінічні прояви та виявити фактори ризику, що призводять до тяжкого перебігу захворювання[48].

Лікування інфекції HPIV в основному є симптоматичним у дітей та дорослих. Немає противірусного засобу з доведеною ефективністю при зараженні вірусом парагрипу людини [44]. Лікування крупи: показало, що кортикостероїди корисні при легких і помірних і важких крупах.

Кортикостероїди можна вводити перорально або внутрішньом'язово, і обидва, як було показано, перевершують інгаляційну терапію. Дозування - це разова доза дексаметазону в 0,6 мг/кг, хоча були запропоновані нижчі дози. Адреналін можна використовувати небулізований, що призводить до деякого полегшення симптомів протягом 30 хвилин, але ефекти лікування не тривають більше 2 годин. Це лікування може бути корисним і викликати деяке полегшення під час очікування дії протизапальної активності стероїдної терапії. Загострення хронічних респіраторних захворювань, спричинених різними вірусами, включаючи HPIV, потенційно можна запобігти шляхом раннього лікування деякими противірусними препаратами. Хоча в клінічній практиці немає ефективного противірусного лікування HPIV, розробляються нові стратегії, які можуть бути практичними та доступними для респіраторних інфекцій HPIV. Найважче захворювання переносять пацієнти з ослабленим імунітетом, і лікування в даний час залишається значною мірою підтримуючим [44].

1.5. Грип у дітей: сучасні виклики, клінічні особливості та стратегії захисту

Інфекція грипом надзвичайно поширена у дітей у всьому світі. У глобальному масштабі захворюваність на грип у дітей віком до 5 років оцінюється в 90 мільйонів випадків на рік [49]. Віруси грипу - це одноланцюгові

віруси рибонуклеїнової кислоти. Віруси грипу містять ліпідну оболонку, сегменти РНК, поверхневі глікопротеїни гемаглютинін (НА) та нейрамінідазу (НА), матричні білки та мембранні білки, серед інших. Вірусній реплікації сприяє НА для полегшення проникнення вірусу та НА для полегшення вивільнення вірусу, що робить глікопротеїни та мембранні білки загальними цілями для противірусних препаратів та щеплень. Віруси грипу А, В і С належать до сімейства Orthomyxoviridae і є оболонкою негативних ланцюгових РНК-вірусів. Негативні означає, що вони мають протилежну полярність РНК, яка утворює шаблон для синтезу білка, необхідного для їх вірусної реплікації. Хоча три віруси мають спільне генетичне походження, генетична пересортування обмежується в межах кожного конкретного роду вірусів, а не між типами[50].

Протягом сезону грипу 2020–2021 років активність грипу була найнижчою за всю історію. Це збіглося з пандемією COVID-19 та глобальним впровадженням заходів, які, як відомо, переривають передачу грипу, таких як маскування, соціальне дистанціювання, закриття шкіл та скорочення подорожей. Активність грипу протягом сезону 2021–2022 років була так само низькою; однак у сезоні 2022–2023 років спостерігалось помітне збільшення випадків грипу. З 2017 по 2021 рік охоплення вакцинацією проти грипу у дітей коливалася від 57,8% до 62,5%. Пандемія COVID-19, ймовірно, призвела до втрати від вакцинації і, разом з іншими факторами, призвела до зниження охоплення вакцинацією до 36% протягом сезону 2021–2022 років. Таким чином, відродження грипу в сезоні 2022–2023 років, ймовірно, було результатом кількох факторів: широкомасштабного скорочення захисних заходів, пов'язаних з пандемією, у поєднанні зі зниженням вакцинації проти грипу, ослабленням природних/вакциною антитіл, антигенним дрейфом та більшим часом, проведеним вдома з контактами проти грипу. Після пандемії COVID-19 дані свідчать про збільшення трансмісивності грипу, при цьому передача в домашніх умовах зросла з 20% у допандемічні часи до 50% у 2021–2022 роках [51].

Існують три основні механізми передачі грипу: краплинний, контактний та аерозольний. Краплинний шлях є основним способом поширення вірусу. Він

відбувається через великі частинки (понад 100 мкм), що утворюються під час кашлю, чхання або розмови. Контактний шлях може бути прямим або непрямим. Пряма передача відбувається через фізичний контакт, наприклад рукостискання, після чого вірус потрапляє на слизові оболонки очей, носа або рота. Непрямий контактний шлях реалізується через забруднені предмети та поверхні, яких торкалася інфікована людина. Аерозольний шлях є менш значущим механізмом, при якому вірус поширюється у дрібних частинках, що залишаються у повітрі тривалий час. Вірус грипу може залишатися життєздатним на забруднених поверхнях протягом 24-48 годин після контакту з інфікованою людиною. Інкубаційний період вірусу грипу становить від 1 до 4 днів. Грип можна виявити ще до появи симптомів, а передача вірусу може початися за кілька днів до початку захворювання. Найбільша кількість вірусу виділяється протягом перших 24 годин після появи симптомів, а пік заразності припадає на перші три дні хвороби. Останні дослідження свідчать, що діти можуть мати триваліший період вірусного виділення та вищі вірусні навантаження порівняно з дорослими. Підвищена тяжкість захворювання корелює з тривалішим періодом вірусного виділення та підвищеним ризиком зараження інших. Як продемонстрували пандемія COVID-19 та пандемія грипу H1N1, закриття шкіл може бути ефективною стратегією пом'якшення інфекційного контролю. Метааналіз досліджень короткострокового закриття шкіл демонструє зниження пікової захворюваності на епідемічний грип у громаді на 30% [52].

Клінічні прояви гострого грипу варіюються залежно від віку та імунного стану дитини. Широкий спектр грипу охоплює безсимптомні інфекції до важких захворювань та смерті. Найпоширеніші ознаки та симптоми у всіх вікових групах включають лихоманку, кашель та ринорею, які присутні у 85% підтверджених випадків симптоматичного грипу. Для цілей спостереження грипоподібна хвороба визначається як лихоманка з кашлем або болем у горлі. Важливо зазначити, що хоча лихоманка є поширеним симптомом, відсутність лихоманки не повинна виключати грип як діагноз у тих, хто має респіраторні симптоми під час сезону грипу. Діти старше 15 років частіше мають безсимптомну інфекцію

(26%) порівняно з молодшими дітьми (6,6%). Крім того, діти з ослабленим імунітетом можуть бути нездатні до гарячкової реакції. Крім того, грип також може призвести до тривалої лихоманки і є рідкісною причиною лихоманки невідомого походження. Шлунково-кишкові симптоми, включаючи блювоту та діарею, зустрічаються у 40% немовлят та дітей молодше 4 років. Діти старшого віку частіше скаржаться на головний біль у порівнянні з молодшими дітьми. Інші поширені симптоми включають нездужання, втому та міалгії [53].

Тяжкість захворювання може відрізнятися між грипом А та В, хоча численні систематичні огляди продовжують генерувати суперечливі докази. Деякі штами грипу А (H3N2) у дорослих пов'язані з більш важким захворюванням, госпіталізацією та смертю. Десять років даних спостереження за дітьми з грипом в Австралії показали, що на грип А припадало 68,6% госпіталізацій; однак грип В частіше був пов'язаний з гострою нирковою недостатністю, рабдоміолізом та серцевими ускладненнями [54]. Існують також докази вищої дитячої смертності від інфекцій грипу В, ніж від грипу А [55]. Хоча більшість випадків грипу мають самовиліковний характер, ускладнення можуть становити серйозну загрозу для життя. Деякі педіатричні групи мають підвищений ризик тяжкого перебігу грипу або його ускладнень. Діти з високим ризиком ускладнень є особливо вразливою групою, яка визначена в національних клінічних настановах. Стратегії діагностики, лікування та хіміопрофілактики грипу можуть варіюватися залежно від факторів ризику. Наприклад, особливий підхід застосовується до пацієнтів із високим ризиком ускладнень, медичних працівників, які доглядають за такими пацієнтами, або осіб, які проживають разом із людьми з групи високого ризику [56].

Вторинні бактеріальні інфекції дихальних шляхів є найпоширенішим ускладненням грипу. Серед дітей, госпіталізованих з грипом, від 28% до 36% матимуть первинну або вторинну пневмонію. При виявленні за допомогою дихальних зразків *Streptococcus pneumoniae* є найпоширенішою (67%) причиною вторинної пневмонії. Критично хворі діти можуть відчувати гостру дихальну недостатність або гострий респіраторний дистрес-синдром. Загострення астми

виникають у 22% дітей з інфекцією астми та грипу. Інші респіраторні ускладнення включають ларинго-трахеобронхіт (круп) та бактеріальний трахеїт[57]. Найвищий відсоток неврологічних ускладнень, що виникають у дітей, госпіталізованих через грип, коливається від 7% до 10%. Судоми становлять від 66% до 75% цих ускладнень, за якими слідує енцефалопатія. Рідше можуть виникати бактеріальний менінгіт, енцефаліт, гострі демієлінізуючі синдроми, інсульт, синдром Рейє та синдром Гійєна-Барре (GBS). Випадки синдрому Рейє зустрічаються рідко після того, як Управління з контролю за продуктами і ліками (FDA) випустило попередження про використання аспірину у дітей у 1980 році, але випадки все ще можуть виникати у дітей з різними захворюваннями, які піддаються впливу терапії аспірином[58]. Пряме ураження міокарда вірусом грипу може спричинити розвиток міокардиту та перикардиту. Серцево-судинні ускладнення мають особливе значення для смертності, пов'язаної з грипом. За даними одного дослідження, серед 47 випадків дитячих смертей, викликаних грипом, у 13% було зафіксовано ураження серця[56]. Гострий середній отит є поширеним ускладненням грипу, яке може розвинутися у 10–50% пацієнтів. Найчастіше він виникає через 3–4 дні після початку захворювання [56]. Міозит є рідкісним ускладненням, яке може спостерігатися як при грипі А, так і при грипі В, хоча історично він частіше асоціюється з грипом В. Він проявляється двосторонньою болючістю литкових м'язів, часто супроводжується відмовою ходити у маленьких дітей і супроводжується підвищенням рівня креатинфосфокінази в сироватці крові. Грип також може бути причиною вірусно-асоційованого рабдоміолізу [60].

Чотири протівірусні препарати від грипу, схвалені FDA для використання у дітей і дорослих, вважаються подібними за ефективністю. Інгібітори нейрамінідази (осельтамівір, занамівір та перамівір) діють, блокуючи фермент нейрамінідазу, що запобігає вивільненню вірусних частинок, і є ефективними проти вірусів грипу А та В. Крім того, балоксавір, інгібітор ендонуклеази, перериває процес транскрипції вірусної мРНК, впливаючи на комплекс вірусної полімерази [61].

Осельтамівір найчастіше вводять перорально. Найбільш часті побічні ефекти включають блювоту та епігастростричний дискомфорт, які виникають у 10%-15% пацієнтів. Це єдиний інгібітор NA, який схвалений для використання у недоношених та доношених немовлят, а також рекомендується годуючим матерям з грипом [62].

Вакцинація проти грипу є найефективнішим засобом захисту та рекомендована для всіх дітей старше 6 місяців. Хоча вона не завжди запобігає інфікуванню, вакцинація має значні переваги, знижуючи ризик захворювання на грип на 40–60%. Серед дітей, які все ж захворіли, щеплення зменшує ймовірність госпіталізації, пов'язаної з грипом, на 16% у віковій групі 5–17 років і на 28% серед дітей віком від 6 місяців до 4 років. Також вакцинація знижує тяжкість захворювання та ризик летальних випадків: на 51% серед дітей із групи високого ризику та на 65% серед дітей без супутніх захворювань. Майже 80% дитячих смертей, спричинених грипом, відбуваються серед невакцинованих дітей [63].

1.6. Респіраторно-синцитіальний вірус: виклик сучасній медицині

Після пом'якшення обмежень COVID-19 у багатьох країнах було повідомлено про сплеск госпіталізацій через респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), що перевершує річні тенденції до пандемії. Зміни в епідеміології RSV можуть мати непередбачені наслідки для систем охорони здоров'я та населення в усьому світі, додаючи тягаря, створеного під час пандемії, і підвищуючи попит на ресурси. Тут ми прагнемо визначити останні глобальні тенденції госпіталізації RSV серед дітей віком ≤ 5 років [64].

Респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) - це оболонковий РНК-вірус, який викликає гострі інфекції нижніх дихальних шляхів (ALRI) та бронхіоліт у маленьких дітей і відповідає за >3 мільйони госпіталізацій та понад 65 000 смертей у всьому світі щороку. Ускладнення, пов'язані з РСВ, крім бронхіоліту, включають пневмонію, гострий середній отит та кон'юнктивіт. Незважаючи на понад 50 років зусиль, ліцензована вакцина все ще недоступна для RSV [65].

Вірус в основному передається через тісний контакт зі слиною або крапельками слизу. Після того, як вірус потрапляє в організм він розмножується в епітеліальних клітинах носоглотки та верхніх дихальних шляхів протягом короткого часу, вивільнені частинки вірусу можуть перенестися на бронхіоли або альвеоли нижніх дихальних шляхів. Імунна відповідь у пацієнтів, інфікованих RSV, змушує нейтрофілів проникати та звужувати дихальні шляхи, що призводить до респіраторних захворювань, таких як бронхіоліт. Загалом, приблизно через 3-7 днів після зараження у пацієнтів починають розвиватися деякі поширені симптоми, включаючи лихоманку, нежить, закладеність носа, кашель та скутість у грудях [66].

RSV - це сезонний вірус, що характеризується змінною епідеміологією, залежно від географічного району та клімату [67]. Після проникнення через слизові оболонки носоглотки та кон'юнктиви вірус RSV досягає трахеобронхіальної слизової оболонки, бронхіол та альвеолярного епітелію. Він має тропізм до апікальних клітин бронхів, зберігаючи базальний шар, але в бронхіолах викликає некротичний бронхіоліт, що супроводжується некрозом епітелію, накопиченням детриту, лімфоцитів та компрометацією інтерстицію.

Ураження альвеол супроводжується некрозом, а в епітелії бронхів спостерігаються багатоядерні клітини з внутрішньоцитоплазматичними еозинофільними включеннями (синцитії), подібно до інших параміксовірусних інфекцій. Хоча некроз бронхів менш виражений, ніж при грипі, ураження малих дихальних шляхів є критичним фактором тяжкості захворювання.

Легені стають щільними й важкими, що радіологічно проявляється мультифокальними інфільтратами, інтерстиціальними затемненнями та перибронхіальним потовщенням. Хоча вірус рідко поширюється за межі легень, його можна виявити у мозку, серці та печінці [68]. Клінічні прояви, ускладнення, наслідки та прогноз RSV-інфекції залежать від віку дитини на момент першої інфекції (новонароджених, немовлят, дітей) і від того, чи пов'язані вони з основними захворюваннями, які обумовлюють більшу тяжкість (недоношеність, вроджені захворювання серця, легеневі вади розвитку, гіпотонічні синдроми

тощо). RSV у дитинстві має три типові форми презентації: звичайна застуда, гострий бронхіоліт та паузи апное. У здорових дітей після 8-12 місяців життя гостра інфекція RSV зазвичай проходить легко, подібно до застуди, з ураженням верхніх дихальних шляхів (ринорея, кашель, лихоманка) та швидким одужанням. У немовлят до 12 місяців типовим проявом є бронхіоліт: інфекція прогресує до нижніх дихальних шляхів, і у 25-30% дітей за 2-3 дні розвивається гострий бронхіоліт. Спостерігаються постійний кашель, утруднене дихання, відмова від їжі, тахіпное, хрипи, гіповентиляція, гіпоксемія та ціаноз. Радіологічно виявляються затримка повітря, ділянки консолідації, можливі ускладнення (пневмонія, ателектаз).

Більшість дітей одужують за 3-4 дні без госпіталізації. Госпіталізовані діти зазвичай потребують симптоматичного лікування та кисневої терапії, з випискою через 2-3 дні. Однак у 1-3% немовлят до 6 місяців, особливо до 2 місяців, та дітей із супутніми патологіями можливі легеневі ускладнення, що вимагають інтенсивної терапії.

У недоношених немовлят та дітей до 1 місяця інфекція може проявлятися слабо вираженим респіраторним ураженням, але з неврологічними симптомами (дратівливість, апное, ціаноз), що можуть бути смертельними. Найвищі показники госпіталізації спостерігаються у дітей 1-2 місяців, тому важлива профілактика та рання діагностика [69]. За останні роки лабораторна діагностика RSV значно змінилася. Методи культури клітинної лінії та флуоресцентна мікроскопія майже не використовуються, а серологічне виявлення антитіл втратило актуальність. Сучасна діагностика базується на молекулярних методах та імунохроматографії, яка виявляє антигени RSV (зокрема, мембранні глікопротеїни). Останній метод є швидким (15-20 хв), але має низьку чутливість. Автоматизовані молекулярні тести можуть одночасно виявляти кілька респіраторних вірусів. З початком пандемії SARS-CoV-2 стандартним стало тестування на RSV, грип і COVID-19 незалежно від первинної клінічної підозри. Також використовуються синдромні панелі для діагностики респіраторних інфекцій. Найкращим матеріалом для тестування є носоглоткові

зразки, а у важких пацієнтів – трахеальні аспірати та бронхоальвеолярне промивання. Секвенування всього генома RSV застосовується в референтних лабораторіях для вивчення генотипів, а філогенетичний аналіз найчастіше базується на гліко-протеїні G [68].

На сьогоднішній день не існує специфічного етіотропного лікування інфекції, спричиненої респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), у дітей та дорослих. У більшості здорових пацієнтів перебіг захворювання є легким, і симптоматичної терапії зазвичай достатньо для забезпечення одужання.

Аерозолізований рибавірин, який раніше застосовувався для лікування інфекції RSV, нині не використовується через обмежену ефективність та потенційні ризики для пацієнтів. Проте в окремих випадках важких форм інфекції у пацієнтів з імунодефіцитом можливе використання рибавіріну у пероральній або внутрішньовенній формі. Дослідження показали, що у групах високого ризику (гематологічні та онкологічні пацієнти) його застосування дає позитивні результати, порівняні з інгаляційною терапією.

Основним методом лікування тяжких форм інфекції є підтримувальна терапія. Одним із ключових компонентів є киснева терапія, яка показана дітям з гіпоксемією (сатурація кисню нижче 92%) та всім пацієнтам із сатурацією нижче 90%. У випадках вираженої дихальної недостатності доцільним є використання високопоточної кисневої терапії або неінвазивної вентиляції легень.

Симптоматична терапія включає застосування жарознижувальних препаратів та регідrataцію організму. У пацієнтів із бронхообструктивним синдромом можливе пробне застосування інгаляційної терапії бронходилататорами (сальбутамолом), концентрованими сольовими інгаляціями або адреналіном. Серед усіх терапевтичних підходів лише киснева терапія має достатню доказову базу щодо ефективності у лікуванні тяжких форм інфекції RSV. Подальші дослідження спрямовані на розробку ефективних противірусних засобів та специфічних методів терапії для зниження тяжкості перебігу захворювання та смертності серед пацієнтів групи ризику [70].

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Загальна характеристика хворих

Для досягнення мети проведено аналіз інформаційних бюлетнів “Грип та ГРВІ в Україні” Центру громадського здоров'я МОЗ України впродовж сезонів 2022-2023 років, 2023-2024 років та 2024-2025 років [71-73]. Також проведено ретроспективний аналіз карт стаціонарного хворого дітей, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» у відповідні періоди дозорного нагляду за епідеміологічною ситуацією із захворюваності на грип та сезонні ГРВІ (з грудня по квітень відповідних звітних років). Усі ушпиталені пацієнти, які відібрані для аналізу відповідали усім чотирьом критеріям випадку ТГРІ (підвищення температури тіла 38 С і вище в анамнезі чи під час термометрії, кашель, початок хвороби протягом попередніх 10 календарних днів, потреба в госпіталізації на більш ніж 24 години) [74].

Верифікація етіологічного чинника захворювання проводилася за допомогою молекулярно-біологічного дослідження методом ПЛР назо-орофарингеальних мазків у вірусологічній лабораторії ДУ «Чернівецький обласний центр контролю та профілактик хвороб МОЗ України».

При аналізі особливостей перебігу ТГРІ були сформовані групи дітей відповідно до етіологічного фактора: грип А (114 дітей), грип В (31 дитина), парагрип (1 дитина), метапневмовірус (14 дітей), аденовірус (23 дитини), риновірус (14 дітей), РС-вірус (33 дитини) .

З метою визначення клінічних особливостей грипу у порівнянні з рештою грипозоподібних захворювань було сформовано дві групи порівняння, I групу склали 61 дитина з аерифікованим діагнозом грипу, II сформували 39 дітей з грипозоподібними захворюваннями різної верифікованої етіології

У таблиці 2.1 наведена загальна характеристика дітей груп порівняння.

Таблиця 2.1

Загальна клінічна характеристика дітей, що обстежувалися

№	Клінічні групи	Кількість дітей	Частка випадків, %		Вік, роки
			Хлопчики	Мешканці сільської місцевості	
1	I група	61	55,7	59,0	3,2±0,30
2	II група	39	56,4	65,9	2,4±0,40
p _φ , p			>0,05	>0,05	>0,05

За основними характеристиками групи були співставляваними.

2.2. Методи та методики дослідження

Аналіз випадків ТГРІ в межах України проводився згідно з інформаційним бюлетенем «Грип та ГРВІ в Україні» Центру громадського здоров'я МОЗ України [71-73]. Дослідження випадків ТГРІ серед дітей Чернівецької області було проведено методом ретроспективного аналізу у загальній когорті та паралельних клінічних групах з верифікованим етіологічним чинником з дотриманням усіх правил, спрямованих на уникнення системної похибки стосовно ушпиталених дітей до інфекційних відділень обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (ОКНП «ЧОДКЛ»).

Всім дітям, що лікувалися в стаціонарі з приводу ТГРІ було проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Обстеження в стаціонарі включало в себе фізикальні методи дослідження, загально-клінічні, біохімічні, молекулярно-біологічні, за показаннями – інструментальні (рентгенологічне дослідження органів грудної клітки в прямій проекції, сонографічне обстеження легень). Дані вищенаведеного обстеження

знаходилися в медичних картах стаціонарного хворого, які використовувались як первинний матеріал в даній роботі.

2.3. Методи аналізу

Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальні та мінімальні значення. При оцінці вірогідності різниці показників вираховували коефіцієнт Стюдента (t). За вірогідну різницю приймали різницю при $p < 0,05$.

Отримані результати аналізувалися з використанням принципів біостатистики та клінічної епідеміології [75].

Діагностичну цінність тестів визначали за їх чутливістю (ЧТ), специфічністю (СТ), а також передбачуваною цінністю позитивного результату (ППЦ) та передбачуваною цінністю негативного результату (НПЦ). Ризик розвитку ускладненого перебігу кашлюкової інфекції оцінювали за співвідношенням шансів (СШ) із дослідженням 95% довірчого інтервалу (95%ДІ), а також за величиною відносного (ВР) ризику [121]. Визначали претестові та посттестові шанси розвитку тяжкої астми за претестовою та посттестовою вірогідністю [75-76].

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Протокол обстеження хворих дітей складений відповідно до основних принципів Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (перегляд 2008р), а також «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених ICH GCP (1996 р.),

Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

Це передбачало дотримання урахування переваг користі над ризиком шкоди, принцип конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, що нездатна до самозахисту, та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

РОЗДІЛ 3

СУЧАСНА СИСТЕМА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГРИПОМ ТА ГРВІ

При аналізі багаторічної захворюваності на грип (рис. 3.1) та гострі інфекції верхніх дихальних шляхів (рис. 3.2) встановлені хвилеподібні коливання вказаних показників залежно від сезону.

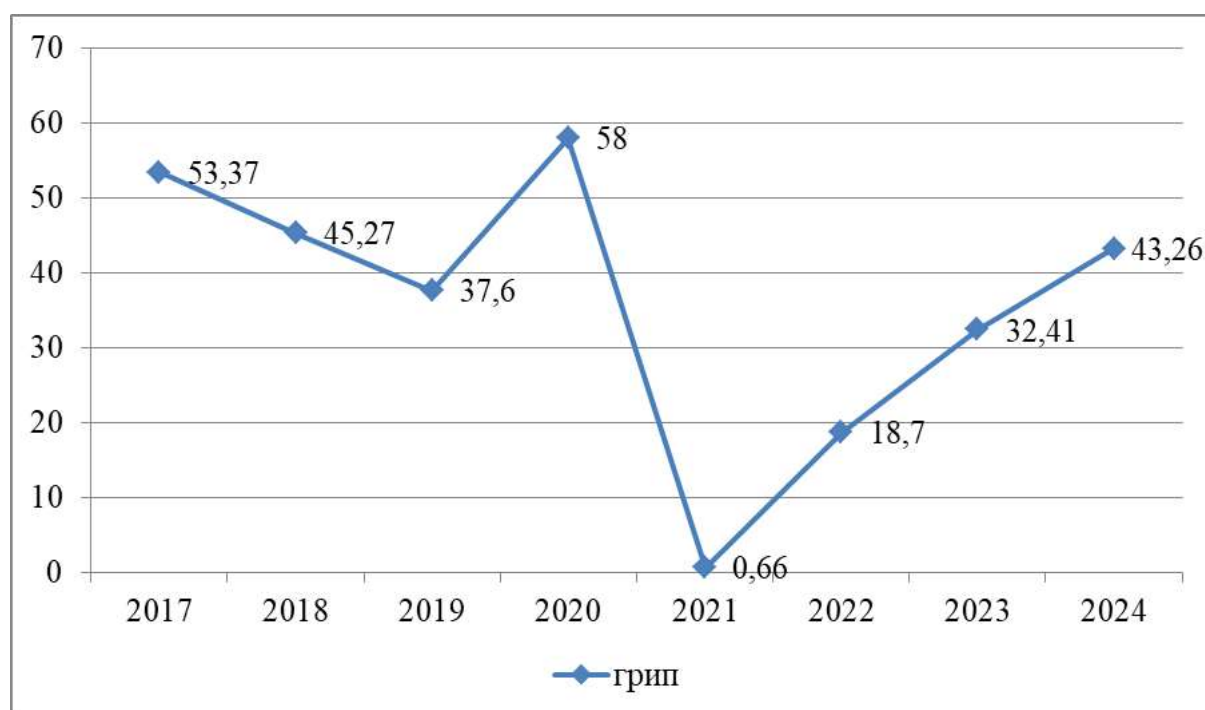


Рис. 3.1. Динаміка захворюваності на грип населення України у 2017-24 рр. (інтенсивний показник)

Відмічено різке зниження захворюваності на грип на тлі обмежувально-карантинних заходів, пов'язаних з пандемією COVID-19 у 2021 році з наступним прогресивним зростанням у 2022-24 роках.

У порівнянні із стрибкоподібними змінами захворюваності на грип у 2020-2022 роках на тлі пандемії COVID-19, показникам захворюваності на гострі інфекції ВДШ притаманними виявилися більш плавні коливання із зростанням показника у 2021 році за рахунок швидкого поширення нової коронавірусної хвороби (яка входить в структуру даної групи захворювань) та настороженості

як населення, так і медичних працівників щодо виявлюваності гострих респіраторних захворювань (Рис.3.2).

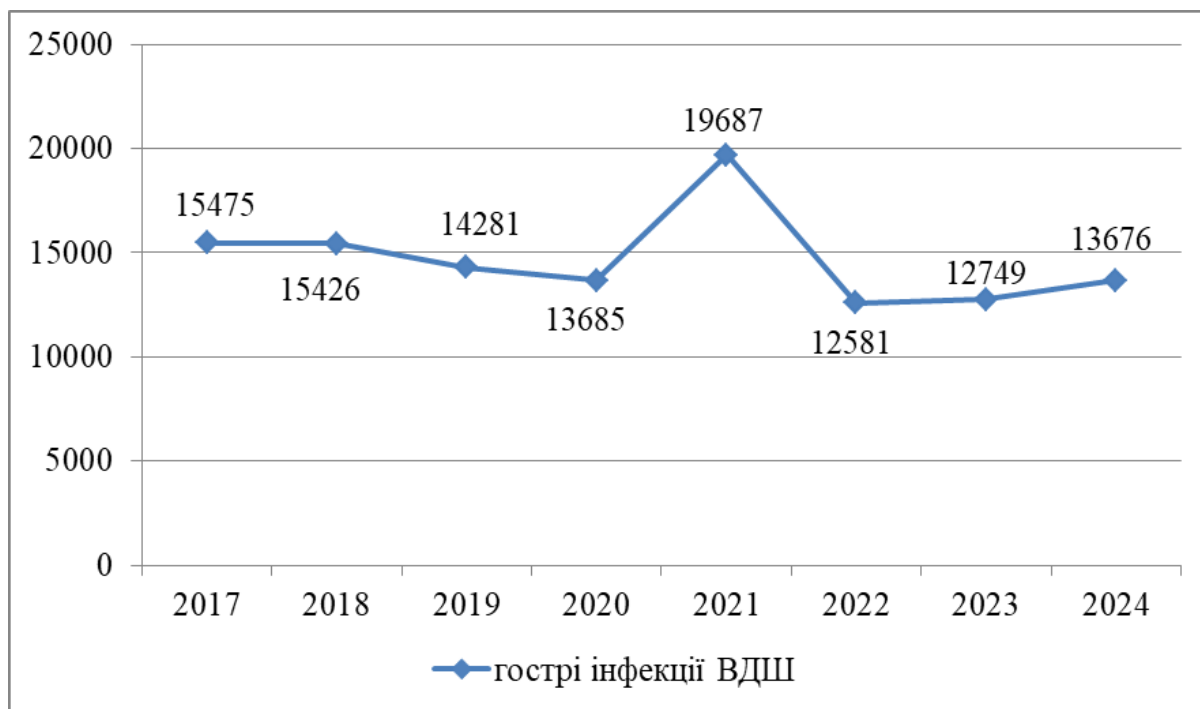


Рис. 3.2. Динаміка захворюваності на гострі інфекції ВДШ населення України у 2017-24 рр. (інтенсивний показник)

Наведені вище показники є результатами рутинного та дозорного епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ в Україні.

Рутинний епідеміологічний нагляд (рутинний епіднагляд) — система заходів, що проводиться фахівцями закладів серед всього населення країни для оцінки стану і тенденцій розвитку епідемічного процесу з визначеного захворювання та своєчасного проведення санітарно-протиепідемічних заходів.

Рутинний епіднагляд за ГРВІ має на меті систематичне та регулярне збирання, аналіз та інтерпретацію інформації про захворюваність на ГРВІ та смертність від грипу. Це допомагає відстежувати епідемічний процес, визначати епідемічні пороги, прогнозувати підйоми захворюваності та реагувати на зміни в епідемічній ситуації.

Основні завдання рутинного епіднагляду: збір та аналіз даних про захворюваність на ГРВІ, що включає збір даних про кількість хворих, їх вікові групи, географічне розташування, а також аналіз причин захворювання; збір та

аналіз даних про смертність від грипу та ГРВІ, що допомагає оцінити тяжкість хвороби та її наслідки, а також виявити групи ризику; визначення епідемічного порогу захворюваності на ГРВІ, з встановленням порогового значення захворюваності, вище якого починається епідемічний підйом; визначення кількості осіб груп ризику, що допомагає планувати вакцинацію та інші профілактичні заходи з аналізом охоплення вакцинацією осіб груп ризику та ефективністю профілактичних заходів; прогнозування епідемічного підйому захворюваності на ГРВІ, що допомагає готуватися до можливого зростання захворюваності та вживати відповідні заходи.

Дозорний епідеміологічний нагляд за грипом та ГРВІ (ДЕН) здійснюється у 12 регіонах України відповідно до географічного розподілу: північ – Київ, Суми та Чернігів, схід – Дніпро та Харків, південь – Запоріжжя та Одеса, захід – Львів, Рівне та Чернівці, центр – Кропивницький та Вінниця. ДЕН забезпечують 15 закладів первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) і 20 стаціонарних закладів охорони здоров'я (дозорні лікарні) [71].

Дозорний епіднагляд за грипом - система отримання, аналізу та інтерпретації надійних даних із визначеного числа закладів охорони здоров'я. Тяжка гостра респіраторна інфекція - гостре респіраторне захворювання, яке характеризується підвищенням температури тіла до 38 С і вище в анамнезі чи під час термометрії, кашлем, початком протягом попередніх 10 календарних днів та потребує госпіталізації. Лише пацієнт, який відповідає всім чотирьом критеріям випадку ТГРІ може бути розглянутий як випадок ТГРІ із відповідним подальшим відбором в пацієнта зразку матеріалу на лабораторне дослідження та звітуванням. Критерії випадку є наявність усіх чотирьох компонентів, а саме: підвищення температури тіла 38 С і вище в анамнезі чи під час термометрії, кашель, початок хвороби протягом попередніх 10 календарних днів, потреба в госпіталізації (на більш ніж 24 години).

Всі чотири критерії мають одночасно бути наявні в пацієнта для того, щоб його/її можна було вважати випадком ТГРІ.

Відбір зразків здійснюється від не більш як 5 госпіталізованих пацієнтів із ТГРІ за звітний тиждень згідно з Алгоритмом відбору зразків від пацієнтів із ТГРІ. На кожного пацієнта, в якого відібрано зразок матеріалу має бути заповнена індивідуальна Форма обліку зразка матеріалу для дослідження. Відбирати мазок в пацієнта з ТГРІ потрібно в день госпіталізації або на наступний день, відбір здійснює медичний працівник, який має документ (сертифікат, довідку, посвідчення, диплом тощо), що засвідчує проходження навчання з техніки відбору респіраторних зразків та володіння навичками стосовно правильного пакування та зберігання зразків. Оскільки кількість зразків від пацієнтів з ТГРІ лімітована до 5 зразків за звітний тиждень, то під час відбору зразків матеріалів від пацієнтів застосовуються наступні критерії, зокрема, тривалість хвороби не більше ніж 72 години та забезпечення вікової репрезентативності відібраних зразків.

Від пацієнтів з ТГРІ, в залежності від стану пацієнта та за рішенням лікаря, можуть відбиратись наступні типи респіраторних зразків: мазок/змив із верхніх дихальних шляхів, аспірат, секційний матеріал. Тестування проводитиметься в лабораторіях ЦКПХ за територіально-адміністративною приналежністю на два патогени одночасно: грип та SARS-CoV-2, а також інші віруси респіраторної групи [74].

Основними завданнями дозорного епідеміологічного нагляду:

- 1) щотижневе протягом року надання інформації про захворюваність та смертність від грипу з метою формування масиву надійних даних, які можна буде використати для оцінювання тягара тяжких респіраторних захворювань, пов'язаних із вірусом грипу та іншими респіраторними патогенами, та під час планування заходів, що підвищують рівень готовності до пандемії;
- 2) виявлення та облік пацієнтів, стан яких відповідає визначенню ГПЗ та ТГРІ;
- 3) відбір зразків у пацієнтів, стан яких відповідає визначенню ГПЗ та ТГРІ;
- 4) ізоляція вірусів грипу та направлення ізолятів вірусів грипу до колаборативного центру ВООЗ [76].

При порівнянні виявлюваності позитивних результатів дозорного епіднагляду за грипом та ГРВІ в сезоні 2022-23 років встановлено, що в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» цей показник виявився вищим (55,6%), ніж національний (46,9%).

За даними результатів дозорного епіднагляду за грипом та ГРВІ в сезоні 2022-23 років однаково часто серед ТГРІ фіксувалися випадки грипу (49,4%) та ГРВІ (50,6%), в т.ч. серед ГРВІ у двох третин пацієнтів верифікувався SARS-CoV2, частка яких в подальшому зменшувалася, що, певне пов'язано як із зменшенням поширеності COVID-19, так із зменшенням частки випадків нової коронавірусної хвороби, що потребують ушпиталення (рис. 3.3).

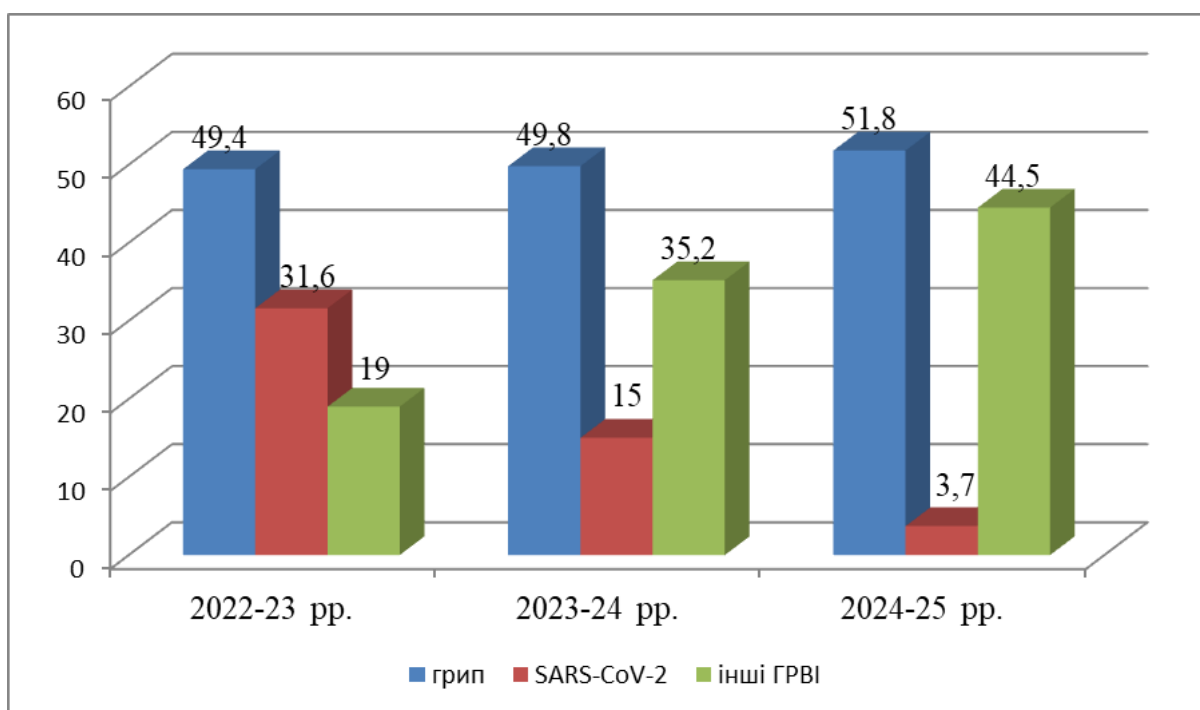


Рис. 3.3. Структура збудників ТГРІ за результатами дозорного епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ у 2022-25 рр. в Україні, %

Звертає на себе увагу, що в структуру ТГРІ у сезонах 2023-24 рр та 2024-25 рр. випадки COVID-19 не потрапляли, що може бути пов'язано із рядом об'єктивних та суб'єктивно-організаційних факторів, зокрема, зі зменшенням частки коронавірусної хвороби, зменшенням потреби в ушпиталення представників вказаної когорти дітей та етапному скринінговому сортуванню

при процесі госпіталізації дитячого населення та формуванні селективної групи ТГРІ з урахуванням негативного швидкісного тесту на визначення антигенів SARS-CoV-2. Враховуючи відсутність в структурі ТГРІ зазначених випадків у сезонах 2023-24 рр та 2024-25 рр. у дітей Чернівецької області, в аналіз не брали когорту дітей, хворих на нову коронавірусну хворобу в сезоні 2022-23 рр. як компонент ТГРІ.

При порівняльному аналізі динаміки випадків грипу в структурі ТГРІ в національному масштабі та в дітей Чернівецької області виявлена перевага вказаної нозології серед структури ТГРІ у дітей Чернівецької області у сезонах 2022-23 рр та 2024-25 рр. (рис.3.4).

Звертає на себе увагу, що в структуру ТГРІ у сезонах 2023-24 рр та 2024-25 рр. випадки COVID-19 не потрапляли, що може бути пов'язано із рядом об'єктивних та суб'єктивно-організаційних факторів, зокрема, зі зменшенням частки коронавірусної хвороби, зменшенням потреби в ушпиталення представників вказаної когорти дітей та етапному скринінговому сортуванню при процесі госпіталізації дитячого населення та формуванні селективної групи ТГРІ з урахуванням негативного швидкісного тесту на визначення антигенів SARS-CoV-2. Враховуючи відсутність в структурі ТГРІ зазначених випадків у сезонах 2023-24 рр та 2024-25 рр. у дітей Чернівецької області, в аналіз не брали когорту дітей, хворих на нову коронавірусну хворобу в сезоні 2022-23 рр. як компонент ТГРІ.

При порівняльному аналізі динаміки випадків грипу в структурі ТГРІ в національному масштабі та в дітей Чернівецької області виявлена перевага вказаної нозології серед структури ТГРІ у дітей Чернівецької області у сезонах 2022-23 рр та 2024-25 рр.

В розрізі типування вірусів грипу як причин ТГРІ впродовж сезонів 2022-23 років та 2023-24 років в національному масштабі та у дітей Чернівецької області переважав грип А з найбільшою перевагою у сезоні 2022-23 років.

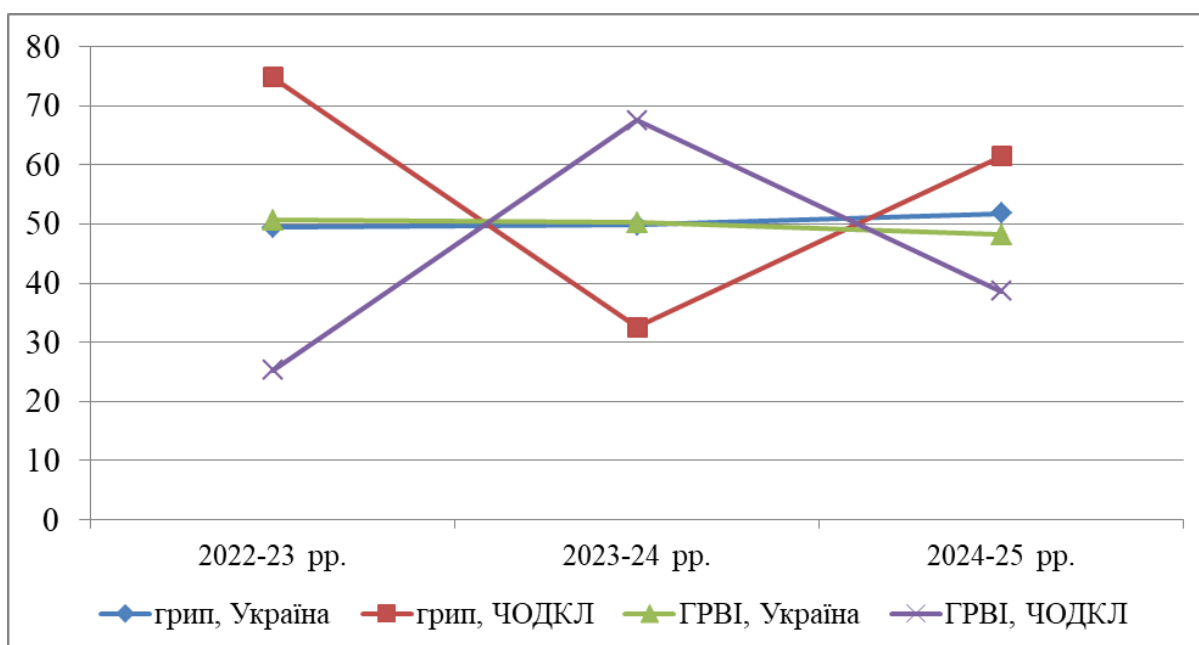


Рис. 3.4. Порівняння структури ТГРІ за результатами дозорного епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ у 2022-25 рр. в Україні та у дітей Чернівецької області, %

Водночас під час сезону 2024-25 років частка випадків ТГРІ, спричинена вірусом грипу В виявилася домінувальною в обох наведених вище когортах (рис. 3.5).

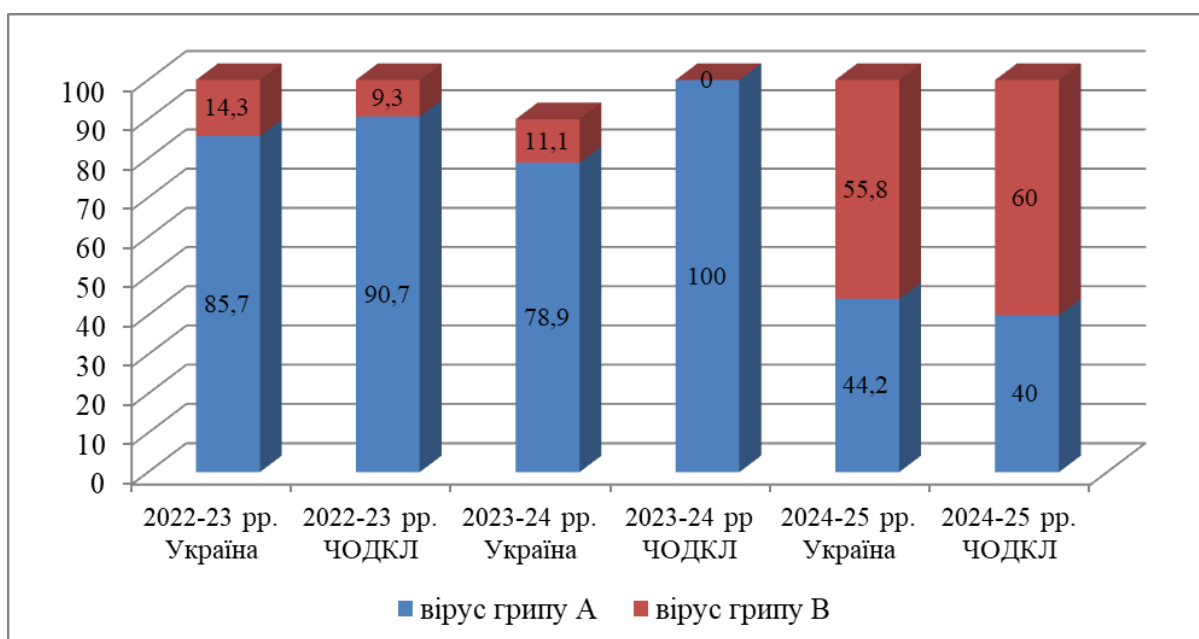


Рис. 3.5. Співвідношення грипу різного типу в структурі ТГРІ за результатами дозорного епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ у 2022-25 рр. в Україні та у дітей Чернівецької області, %

Проаналізовані роль сезонних респіраторних вірусів як причини ТГРІ за результатами дозорного епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ в національному масштабі (рис. 3.6) та в дітей Чернівецької області (рис. 3.7).

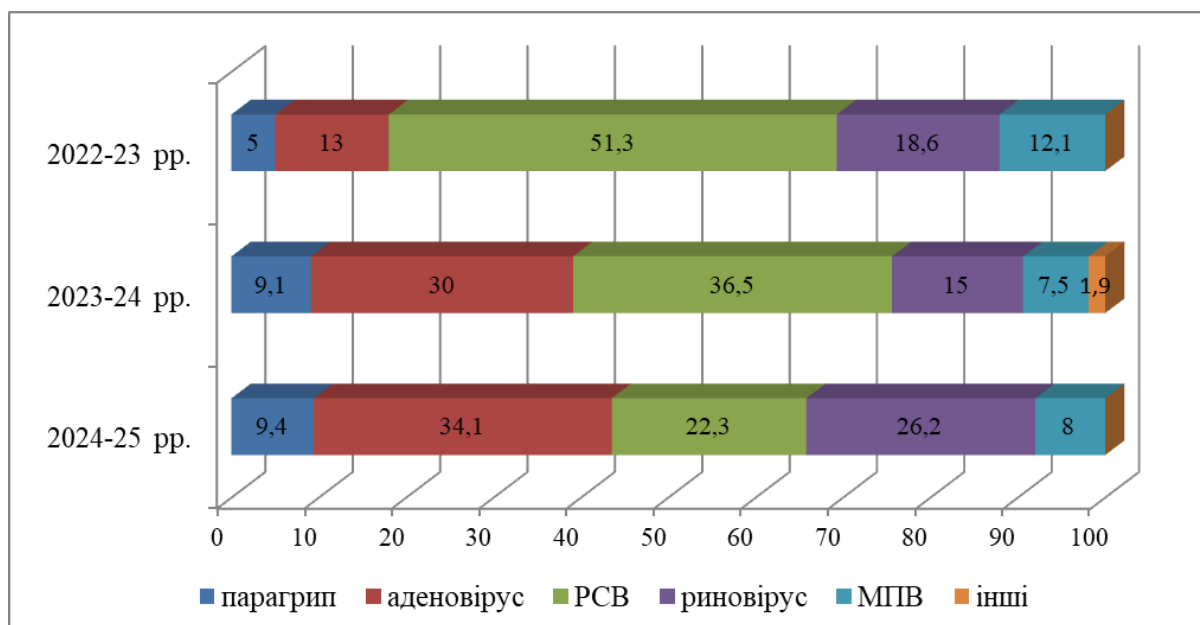


Рис. 3.6. Співвідношення сезонних респіраторних вірусів в структурі ТГРІ за результатами дозорного епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ у 2022-25 рр. в Україні, %

Установлено, що на тлі завершення пандемії COVID-19, більше половини випадків серед респіраторних сезонних вірусів як ТГРІ, було обумовлено респіраторно-синцитіальним вірусом, що, поряд із SARS-CoV-2 та вірусом грипу А могли спричинювати феномени мікст-інфекцій у вигляді т.зв. «твіндемії» (SARS-CoV-2 та вірус грипу) та «тридемії» (SARS-CoV-2, вірус грипу та РСВ). В подальшому на тлі зменшення роль респіраторно-синцитіального вірусу поступово прогресивно зростала частка випадків аденовірусної інфекції при нестабільній частці випадків риновірусної інфекції та стабільно невеликій частці парагрипу та метаневмовірусу.

Згідно з отриманими даними у педіатричній популяції структура сезонних респіраторних вірусів як збудників ТГРІ на тлі пандемії COVID-19 та в

постпандемічний період виявилася варіабельною та відрізнялася від загальної когорти.

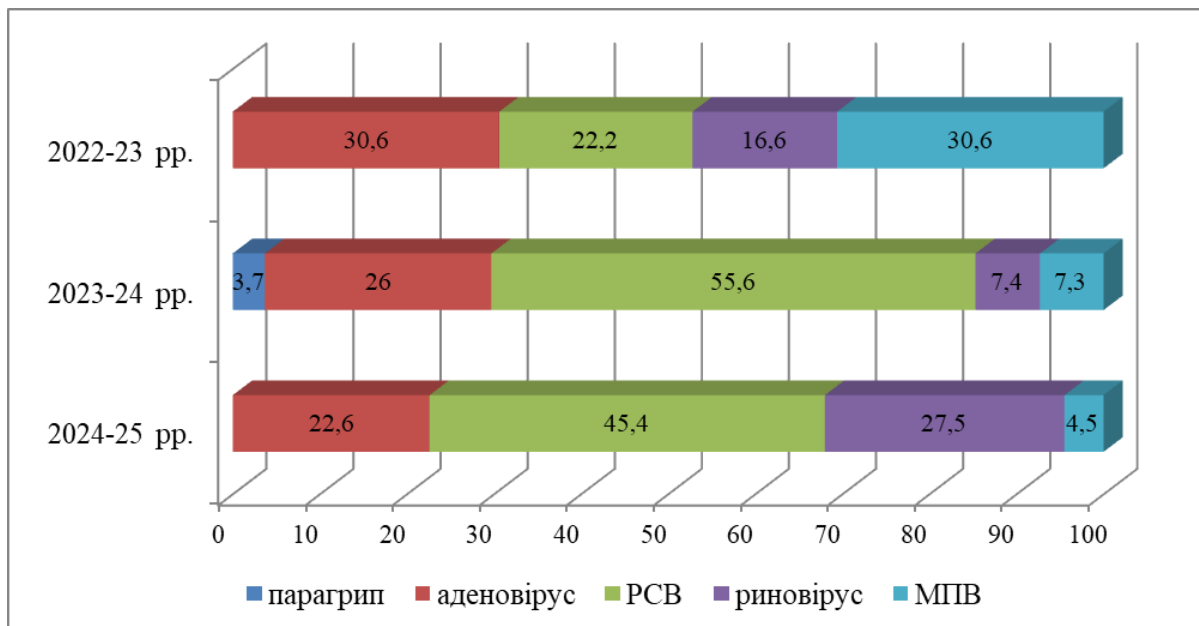


Рис. 3.7. Співвідношення сезонних респіраторних вірусів в структурі ТГРІ за результатами дозорного епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ у 2022-25 рр. у дітей Чернівецької області, %

Зокрема, домінувальну роль на тлі завершення пандемії COVID-19 у дітей відігравали аденовіруси та метапневмовіруси. В подальшому на тлі суттєвого зменшення ролі метапневмовірусної інфекції різко зростає частка PCB як причинного чинника ТГРІ, що, беручи до уваги попередні дані щодо когорти дорослих, певне, свідчить про роль останніх як потенційних джерел інфекції стосовно дитячої популяції на тлі послаблення обмежувально-карантинних заходів та формування сприйнятливої прошарку популяції, зокрема, й серед дитячого населення.

Таким чином, через поширення SARS-CoV-2 на тлі обмежувально-карантинних заходів, пов'язаних з пандемією COVID-19, відмічено різке зниження захворюваності на грип у 2021 році з наступним прогресивним зростанням у 2022-24 роках, натомість захворюваність на гострі інфекції ВДШ характеризувалася зростанням у 2021 році за рахунок швидкого поширення нової

коронавірусної хвороби (яка входить в структуру даної групи захворювань) та настороженості як населення, так і медичних працівників щодо виявлюваності гострих респіраторних захворювань. Водночас на тлі завершення пандемії COVID-19 та в постпандемічний період в структурі збудників ТГРІ відмічалось суттєве зменшення ролі SARS-CoV-2 та зростання частки сезонних респіраторних вірусів на тлі стабільної частки випадків грипу, починаючи з 2022 року. Серед вірусів грипу впродовж сезонів 2022-23 років та 2023-24 років переважав грип А, водночас під час сезону 2024-25 років частка випадків ТГРІ, спричинена вірусом грипу В виявилася домінуютьною в як у дорослих так і в педіатричній популяції Чернівецької області. На тлі завершення пандемії COVID-19, більше половини випадків серед респіраторних сезонних вірусів як причин ТГРІ, було обумовлено респіраторно-синцитіальним вірусом, з наступним постпандемічним зменшенням ролі респіраторно-синцитіального вірусу та поступовим зростанням частки випадків аденовірусної інфекції. Натомість у дітей домінуютьну роль на тлі завершення пандемії COVID-19 відігравали аденовіруси та метапневмовіруси з наступним суттєвим зменшенням ролі метапневмовірусної інфекції та відносно різким зростанням частки РСВ як причинного чинника ТГРІ.

РОЗДІЛ 4

НОЗОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ТА КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРВІ У ДІТЕЙ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА В ПОСТПАНДЕМІЧНИЙ ПЕРІОД

При аналізі епідеміологічного анамнезу обстежених дітей виявлено відсутність контактів з інфекційними пацієнтами у більш ніж двох третин випадків у пацієнтів з верифікованої аденовірусною та риновірусною інфекціями, що може свідчити про значну частку безсимптомних форм вказаних інфекцій в оточенні (рис. 4.1).

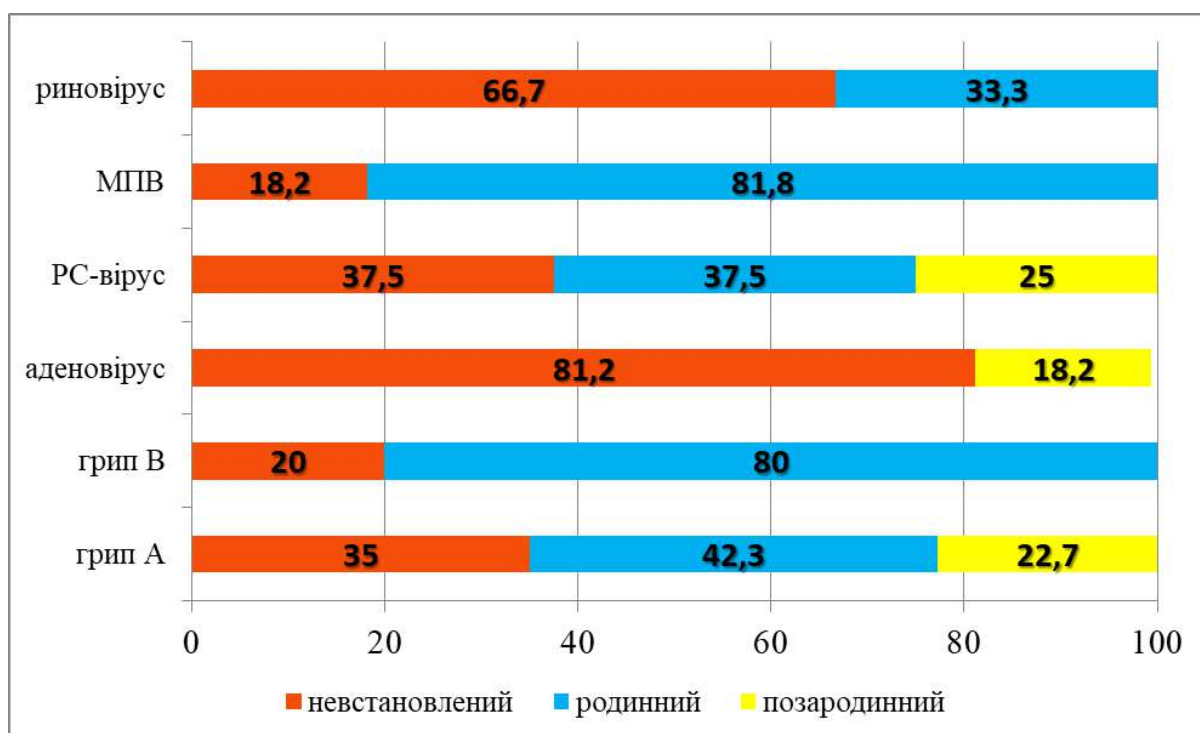


Рис. 4.1. Характеристика епідеміологічного анамнезу обстежених дітей

Водночас, ідентифікація обтяженого епідеміологічного анамнезу при грипі та метаневмовірусі може пояснюватися здебільшого маніфесному перебігу цих інфекцій у різних вікових групах. Здебільшого родинний характер обтяженого анамнезу при грипі В та метаневмовірусній інфекції може свідчити на користь реалізації вказаних інфекційних захворювань за умови тісного домашнього контакту.

Встановлено (рис. 4.2), що здебільшого діти ушпитальювалися на 3-4 добу захворювання, водночас, досить швидкоплинним та обтяжений виявився перебіг РС-інфекції, про що свідчить більш ранній термін ушпиталення ($2,4 \pm 0,32$ доби) та триваліше перебування у стаціонарі ($8,6 \pm 1,26$ ліжко-дні).

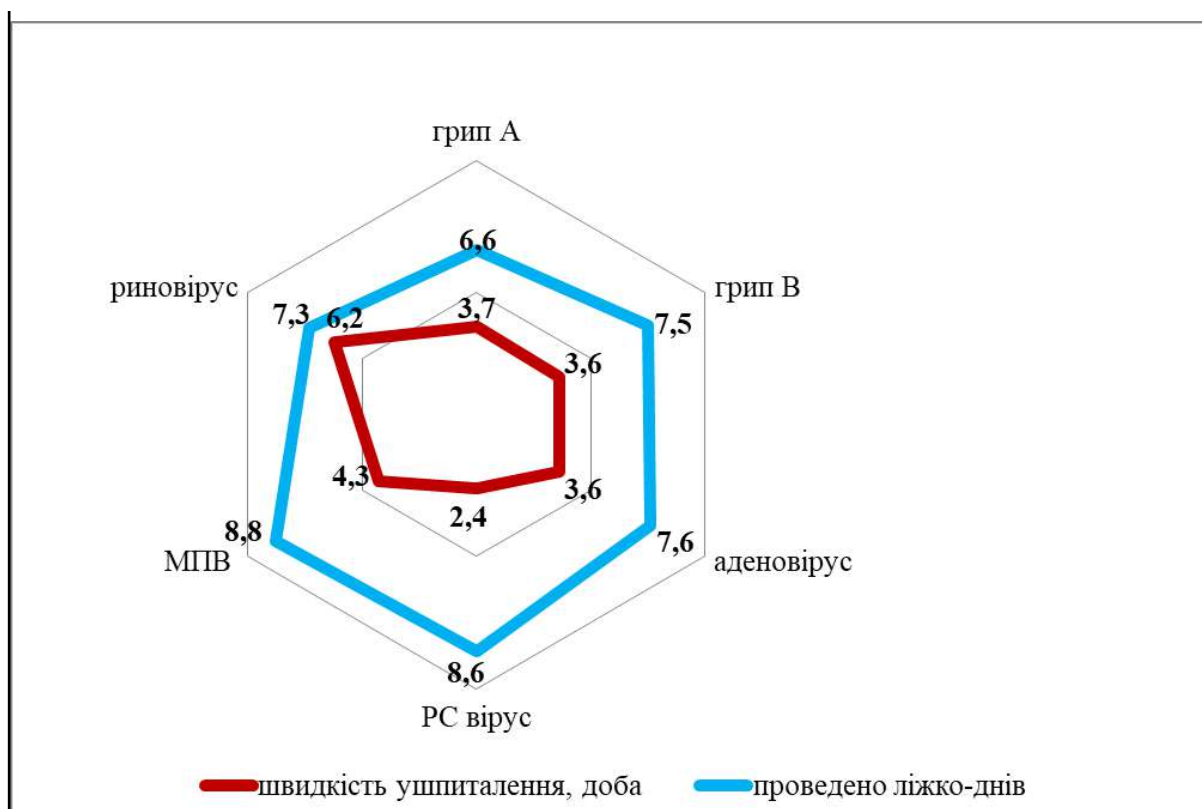


Рис. 4.2. Терміни ушпиталення та стаціонарного лікування дітей

Проаналізована нозологічна структура ГРВІ у дітей засвідчила можливість реалізації інфекційного процесу в межах верхніх дихальних шляхів (назофарингіт, фарингіт, риносинусит, тонзиліт, ларингіт, трахеїт), а також зі сторони нижнього відділу респіраторного тракту (бронхіт, в т.ч. обструктивний, пневмонія, бронхіоліт). Враховуючи селективність вибірки, зокрема усі випадки ТГРІ як ушпиталену кагорту дітей, прогнозовано значну частку інфекційно-запальних уражень нижніх дихальних шляхів.

Враховуючи зміну етіологічної структури вірусних інфекцій як причин ТГРІ у сезонах 2022-25 років на тлі пандемії та в постпандемічний період вважалося за доцільне проаналізувати нозологічні форми вказаних збудників у різні епідеміологічних сезонах.

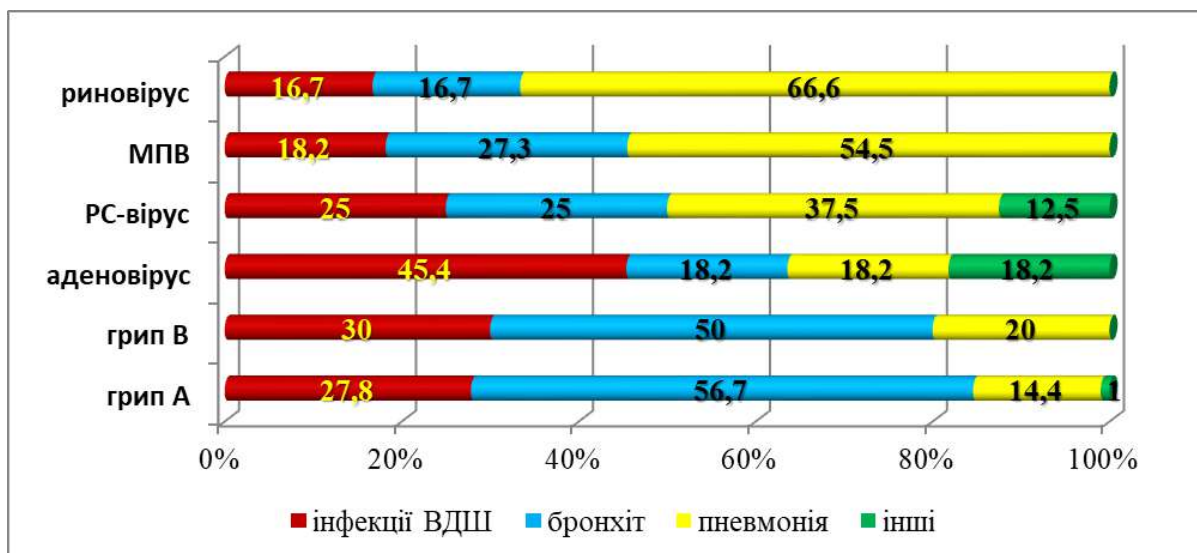


Рис. 4.3. Нозологічна структура респіраторних вірусних інфекцій як причин ТГРІ ушпиталених дітей в сезоні 2022-23 років, %

Зважаючи на лонгітудинальність дослідження в умовах різної епідеміологічної ситуації (сезон 2022-2023 років - на тлі завершення пандемії COVID-19, сезони 2023-2024 років та 2024-2025 років - постпандемічний період) при аналізі нозологічної репрезентації встановлено, що нозологічна структура здебільшого представлена інфекційно-запальними захворюваннями нижніх дихальних шляхів, зокрема, бронхітами та пневмоніями, що зумовлювало тяжкість перебігу, в основному, за рахунок респіраторної недостатності. Даний факт відображає, на нашу думку, селективність когорти обстежених, а саме ушпиталений контингент, у певній віковій групі.

Звертає на себе увагу, що в структурі риновірусної та метапневмовірусної інфекції у більшості випадків відмічалися запальне ураження пульмональної паренхіми, водночас віруси грипу типу А і В – явища трахеобронхіту.

Незважаючи на те, що в більшості випадків грипу відмічалися явища трахеобронхіту, при аналізі причин пневмоній серед ушпиталених дітей з приводу ТГРІ встановлено, що більшість випадків пов'язана з ускладненням саме грипу (рис. 4.4).

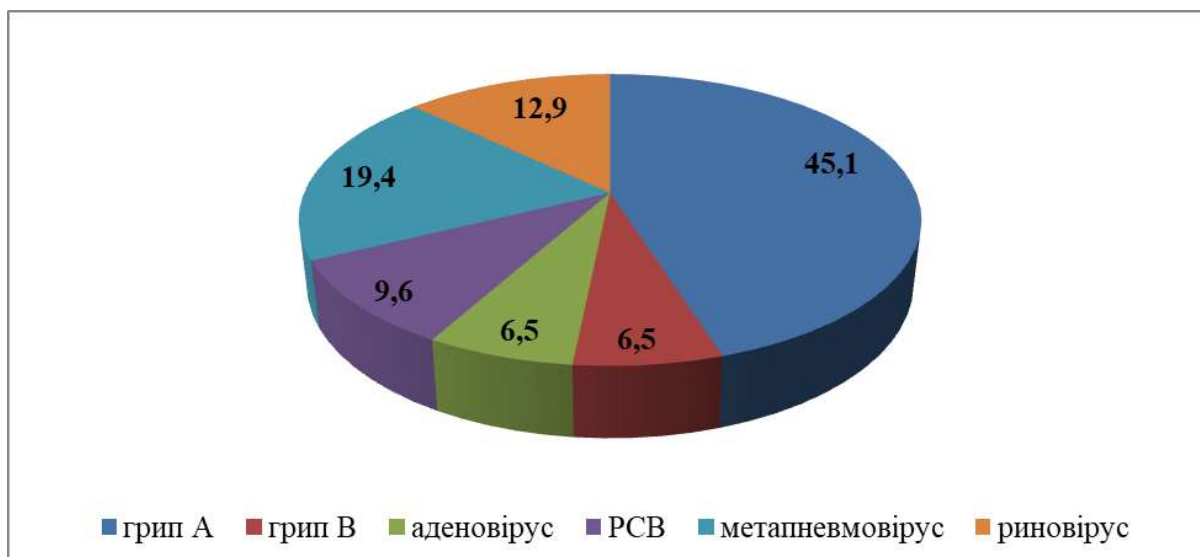


Рис. 4.4. Етіологічна структура пневмоній як причин ТГРІ в сезоні 2022-23 років, %

Отримані результати засвідчують на користь вірусів грипу (у половини випадків) та метапневмовірусу (у кожного п'ятого пацієнта з пневмонією) як одних з найчастіших причин пневмоній в структурі ТГРІ у сезоні 2022-23 років. Стосовно етіологічної структури бронхітів, в більшості випадів серед представленої когорти вказане захворювання викликається вірусом грипу А (80,9%).

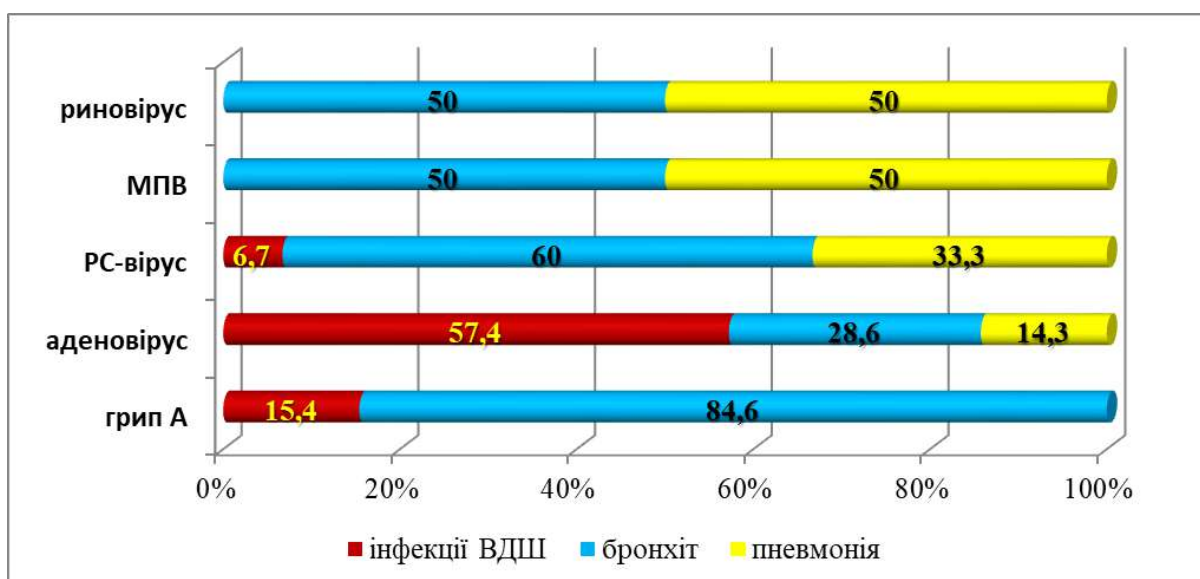


Рис. 4.5. Нозологічна структура респіраторних вірусних інфекцій як причин ТГРІ ушпиталених дітей в сезоні 2023-24 років, %

Дискретний аналіз нозологічної структури випадків ТГРІ у сезоні 2023-24 років представлений на рис. 4.5.

Встановлено, що нозологічна структура у більшості випадків представлена бронхітами (62,5%), які здебільшого спричинювалися вірусами грипу А (44%) та респіраторно-синтиціальним вірусом (36%). Етіологічна структура пневмоній представлена у більшості випадків респіраторно-синтиціальний вірусом (62,5%).

Дискретний аналіз нозологічної структури випадків ТГРІ у сезоні 2023-24 років представлений на рис. 4.6.

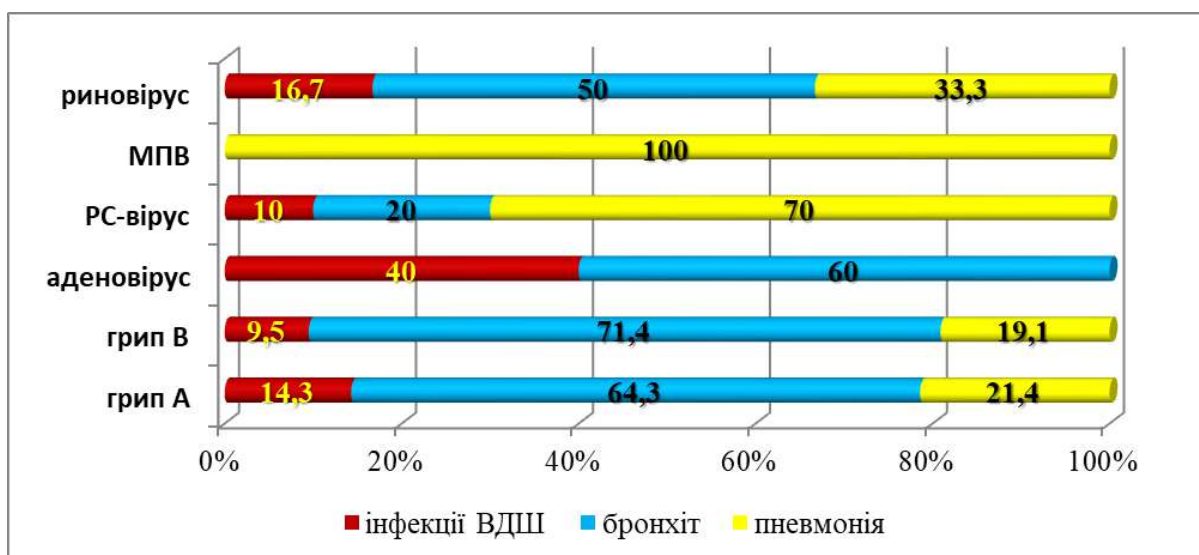


Рис. 4.6. Нозологічна структура респіраторних вірусних інфекцій як причин ТГРІ ушпиталених дітей в сезоні 2024-25 років, %

Установлено, лівова частка ТГРІ представлена ураженням нижніх дихальних шляхів – пневмоніями та бронхітами. Віруси грипу типу А та В у більшості випадків представлені явищами трахеїту, трахеобронхіту та обструктивного бронхіту. В структурі респіраторно-синтиціального вірусу та метapневмовірусу переважна більшість випадків представлена запальними змінами пульмональної паренхіми.

Етіологічна структура пневмоній як нозологічної форми ТГРІ представлена на рис. 4.7.

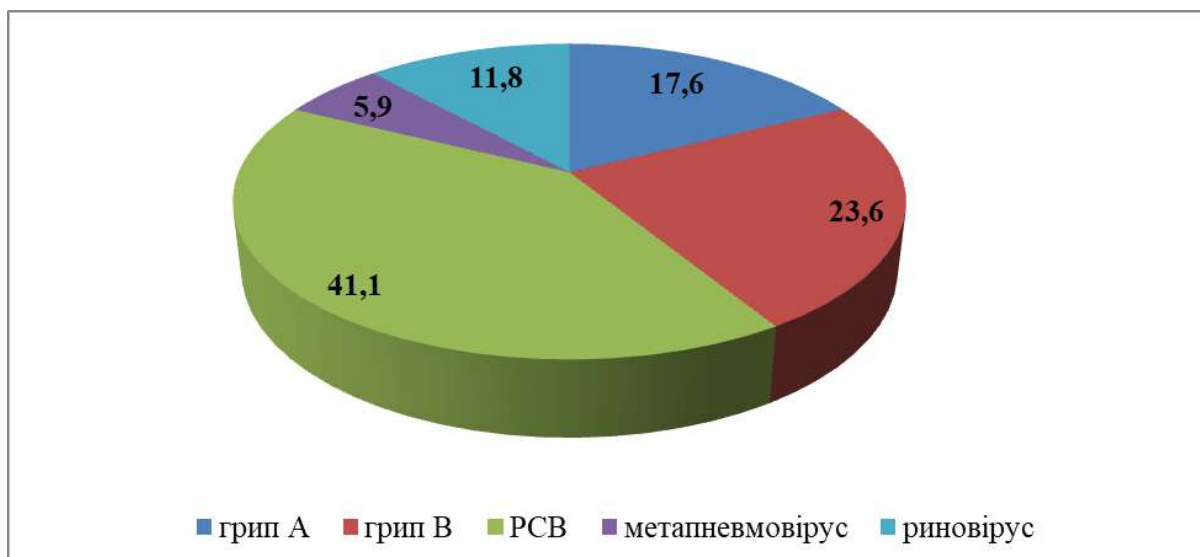


Рис. 4.7. Етіологічна структура пневмоній як причин ТГРІ в сезоні 2024-25 років, %

Виявлено, що більшість випадків пневмоній викликалися респіраторно-синцитіальним вірусом та вірусом грипу типу В. При дискретному аналізі етіологічної структури бронхітів виявлено, що більшість випадків зумовлювалися вірусами грипу типу А (28,1%) та В (46,9%), зрідка – аденовірусами (9,4%), риновірусами (9,4%) та респіраторно-синцитіальним вірусом (6,2%).

Динамічний аналіз нозологічної структури ТГРІ засвідчив (рис. 4.8) зменшення частки інфекцій ВДШ (майже у третини на тлі пандемії COVID-19 до 14% у сезоні 2024-25 років) та поступове зростання запального ураження пульмональної паренхіми (у кожного п'ятого на тлі пандемії COVID-19 до третини випадків у сезоні 2024-25 років).

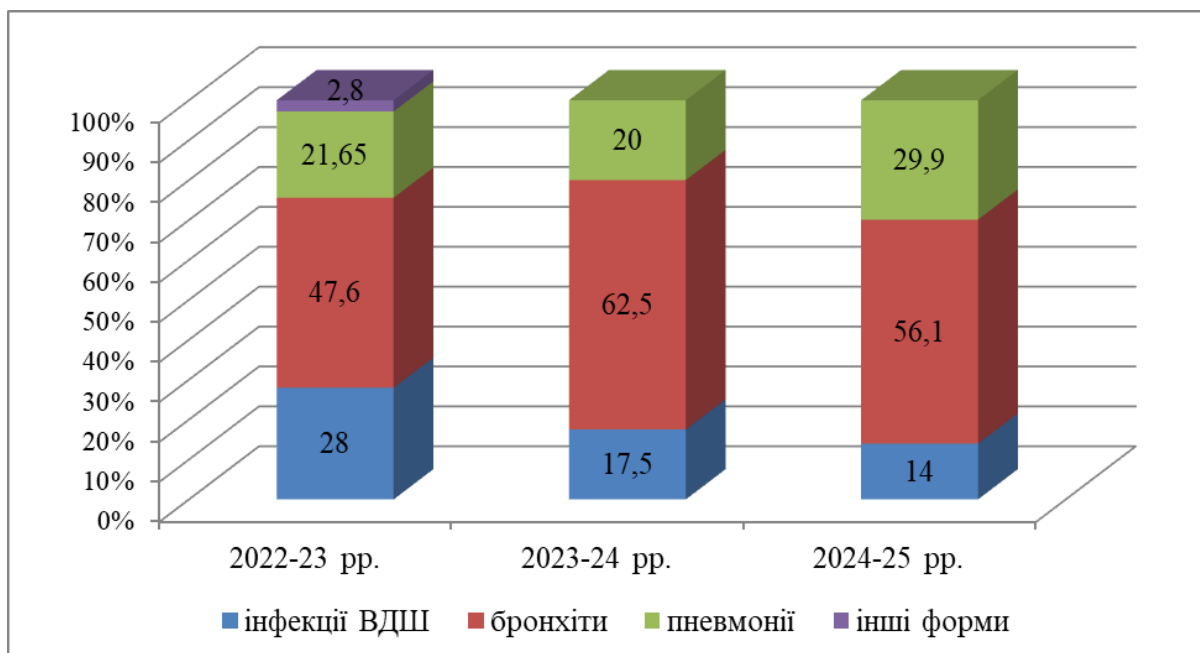


Рис. 4.8. Динамічний аналіз нозологічної структури ТГРІ у 2022-2025 роках, %

Аналіз структури ТГРІ впродовж 2022-2025 років продемонстрував зменшення частки інфекцій ВДШ та поступове зростання запального ураження пульмональної паренхіми, яке здебільшого зумовлювалося вірусами грипу та респіраторно-синцитіальним вірусом та, рідше, метапневмовірусом.

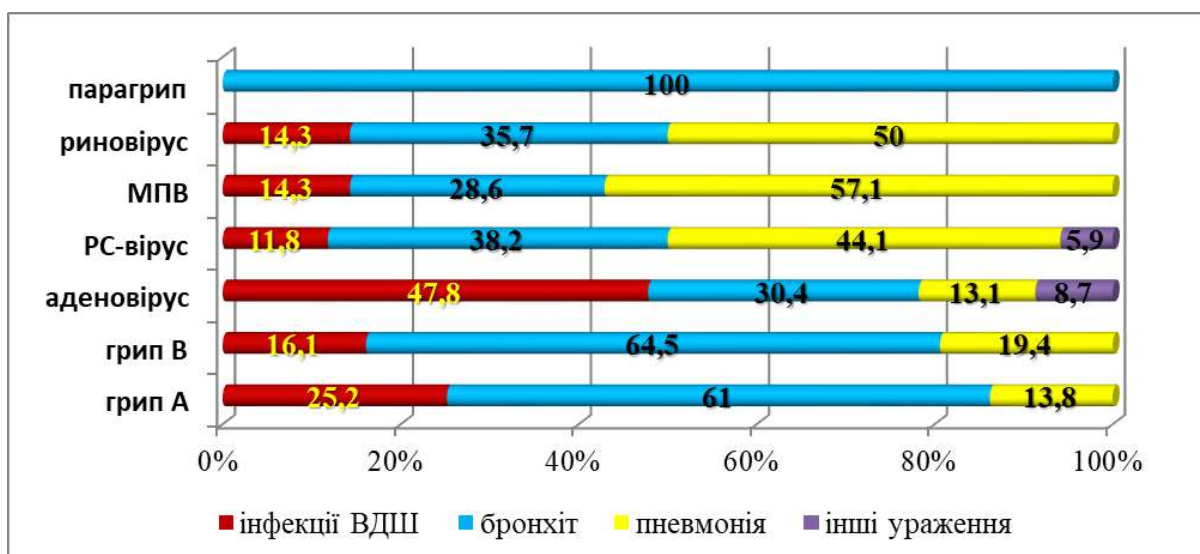


Рис. 4.9. Нозологічна структура респіраторних вірусних інфекцій як причин ТГРІ ушпиталених дітей в період 2022-25 років, %

Водночас якісний аналіз нозологічних форм респіраторних вірусних інфекцій засвідчив значну частку пневмоній у структурі риновірусної, респіраторно-синцитіальної та метапневмовірусної інфекції (рис.4.9).

Етіологічна структура пневмоній та бронхітів як форм ТГРІ упродовж сезонів 2022-2025 років представлена на рис. 4.10 та 4.11 відповідно.

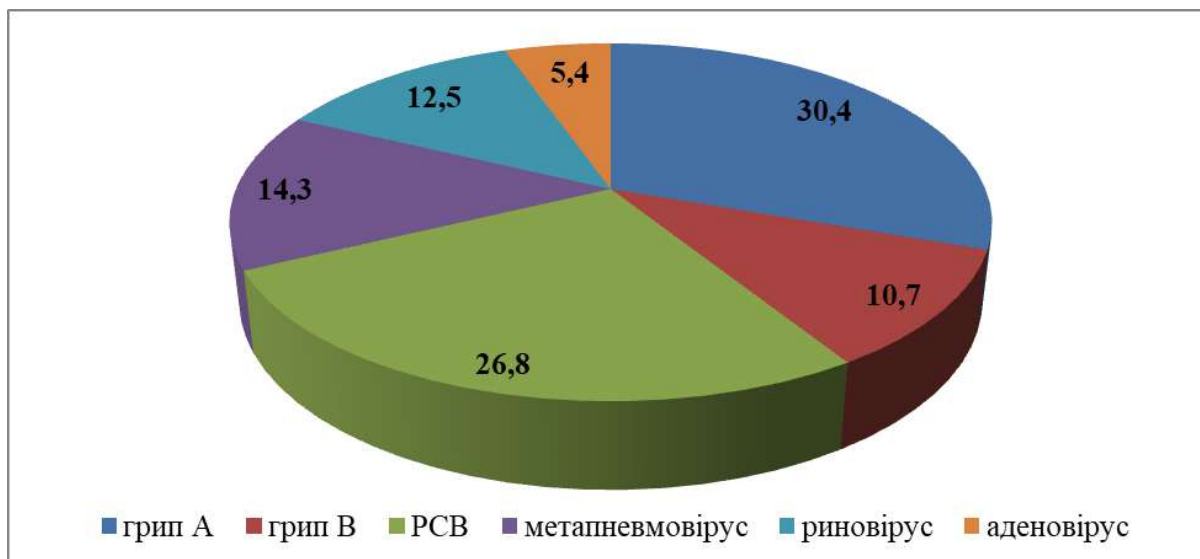


Рис. 4.10. Етіологічна структура пневмоній як причин ТГРІ в період 2022-25 років, %

Верифіковано, що майже третина випадків пневмоній в структурі ТГРІ спричинювалася вірусом грипу типу А, чверть – респіраторно-синцитіальним вірусом.

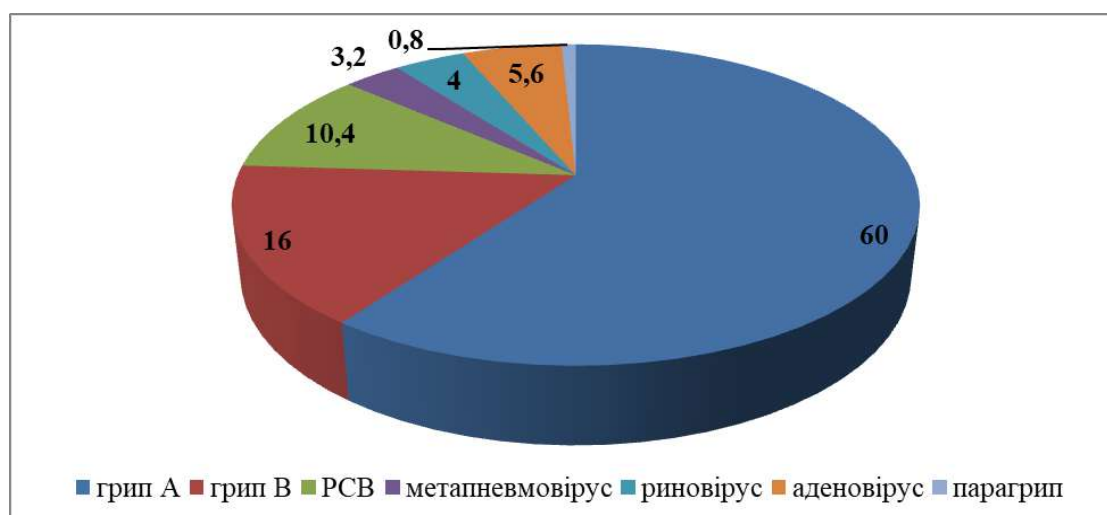


Рис. 4.11. Етіологічна структура бронхітів як причин ТГРІ в період 2022-25 років, %

Встановлено, що левову частку бронхітів у структурі ТГРІ спричинювали віруси грипу А та В.

Більшість пацієнтів ушпиталювалася у середньотяжкому стані, водночас перебіг респіраторно-синцитіальної інфекції у чверті дітей характеризувався тяжким перебігом, за рахунок значної частки пневмоній, бронхітів та бронхіоліти з торпідним перебігом захворювань.

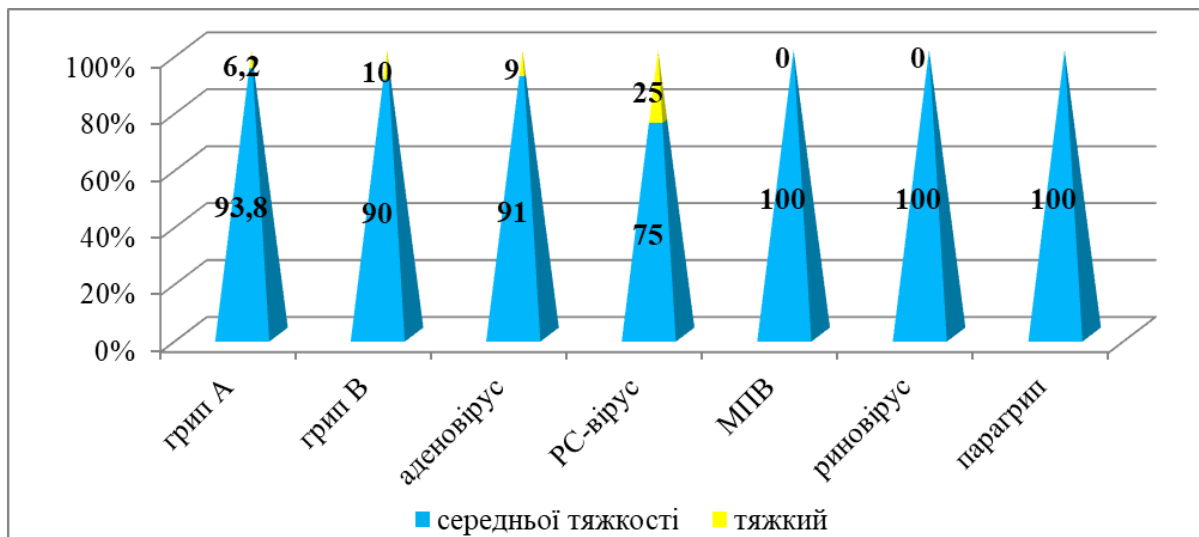


Рис. 4.12. Розподіл ушпиталених пацієнтів за етіологією та тяжкістю захворювання, %

Тяжкість захворювання у більшості пацієнтів пов'язувалася із дихальною недостатністю у 40% випадків – середнього ступеня тяжкості, в окремих випадках – у поєднанні з явищами дегідратації. Домінування явищ виснаження об'єму рідин організму могло бути пов'язано із аліментарним чинником (відмові від їжі та пиття при грипі типу В) та патологічними втратами рідини (при приєднанні гастроінтестинального синдрому аденовірусної інфекції).

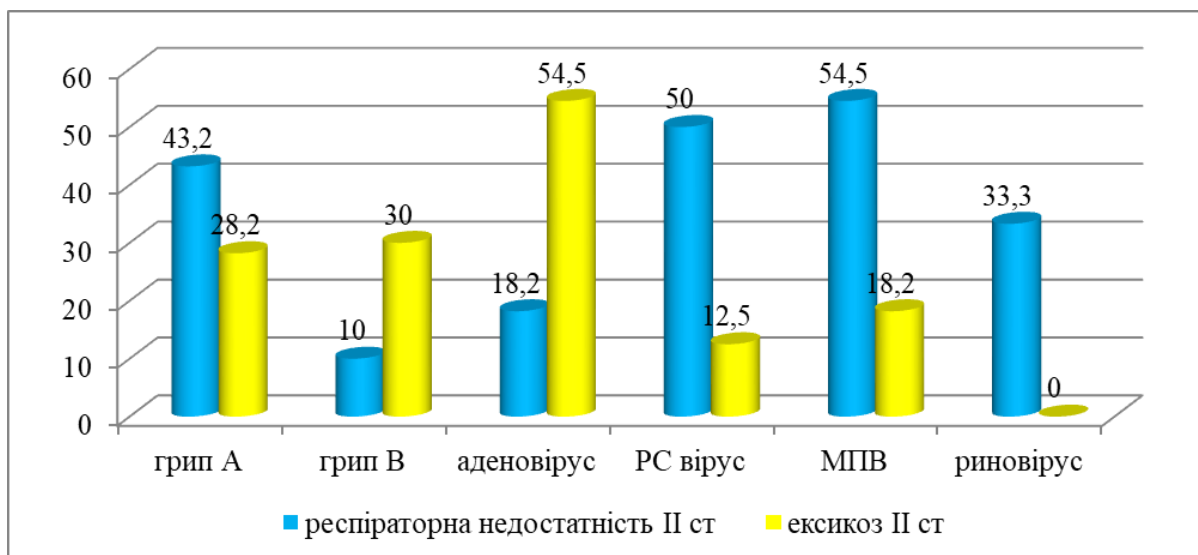


Рис. 4.13. Провідні синдроми захворювань залежно від етіологічного чинника, %

Таким чином, аналіз структури ТГРІ впродовж 2022-2025 років продемонстрував зменшення частки інфекцій ВДШ та поступове зростання запального ураження пульмональної паренхіми, яке здебільшого зумовлювалося вірусами грипу та респіраторно-синцитіальним вірусом та, рідше, метапневмовірусом. Водночас якісний аналіз нозологічних форм респіраторних вірусних інфекцій засвідчив значну частку пневмоній у структурі риновірусної, респіраторно-синцитіальної та метапневмовірусної інфекції. Дискретний аналіз етіологічних чинників пневмоній та бронхітів, як форм ТГРІ упродовж сезонів 2022-2025 років, засвідчив, що майже третина випадків пневмоній в структурі ТГРІ спричинювалася вірусом грипу типу А, чверть – респіраторно-синцитіальним вірусом, рідше – метапневмовірусом, риновірусами та вірусом грипу типу В, а домінуючу частку бронхітів – віруси грипу типу А та В. У зв'язку з наявністю наведених клінічних особливостей у більшості дітей захворювання характеризувалися середньотяжким перебігом за рахунок респіраторної недостатності, а в окремих випадках з приєднанням синдрому виснаження об'єму рідин організму.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГРИПУ ТА ГРИПОПОДІБНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ УДІТЕЙ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

Враховуючи наявність етіотропної протигрипозної терапії на відміну від симптоматичного лікування решти сезонних респіраторних вірусних інфекцій, доцільно було провести порівняльний аналіз клінічних та скринінгових лабораторних характеристик у вказаних когортах ушпиталених дітей з метою виділити найбільш значимі особливості грипу у порівнянні з іншими грипоподібними захворюваннями, у разі виявлення яких зростатиме ризик верифікації грипу з наступним якнайранішим призначенням специфічної етіотропної терапії у випадку недоступності чи відстроченості проведення верифікувальних методів обстеження.

Оскільки одним із ранніх етапів підозри на грип є аналіз скарг, доцільним було провести порівняльну характеристику скарг у дітей груп порівняння (рис. 5.1).

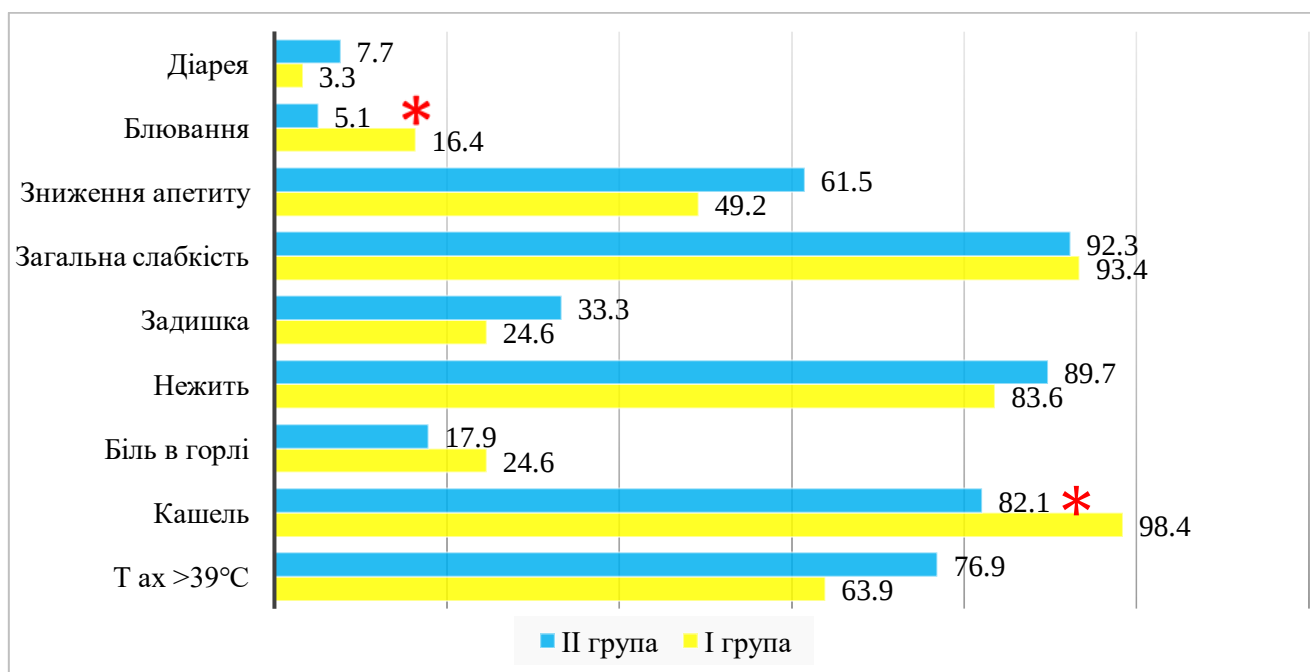


Рис. 5.1. Частка пацієнтів груп порівняння із скаргами при надходженні до стаціонару, %

Установлено, що основним скаргами при надходженні до стаціонару у дітей з грипом та грипоподібним захворюваннями були фебрильна лихоманка, кашель, утруднення носового дихання, загальна слабкість/в'ялість та зниження апетиту, що об'єднує в собі два симптомокомплекси – катаральний та порушення загального стану. У чверті дітей, хворих на грип, та в третини пацієнтів з грипоподібними захворюваннями спостерігалася задишка, що пов'язано з виразністю таких явищ як виразна бронхообструкція або значне запалення пульмональної паренхіми. Нечастими симптомами у дітей обох груп порівняння виявилися больові відчуття в горлі та гастроінтестинальні явища такі як діарея та блювання.

Звертає на себе увагу вірогідно більша частка дітей, хворих на грип із скаргами на виразний кашель (98,4% проти 82,1% у дітей з грипоподібними захворюваннями, $p < 0,05$) та блювання (16,4% проти 5,1% у дітей з грипоподібними захворюваннями, $p < 0,05$), що дозволило використати вказані симптоми як діагностично значимі. Зокрема, у верифікації грипу відносно грипоподібних захворювань кашель виявився високочутливим, проте низькоспецифічним симптомом із зростанням посттестової ймовірності грипу лише на 4%. Водночас наявність кашлю вказувала на відносний ризик грипу 5,4 (95% ДІ 4,9-5,9) при співвідношенні шансів 10,4 (95% ДІ 2,4-47,7).

Епізоди амбулаторного блювання у виявленні грипу відносно грипоподібних захворювань виявилися навпаки високоспецифічним симптомом (95%) із вкрай низькою чутливістю (16%) із зростанням посттестової ймовірності грипу лише на 26%. Наявність амбулаторного блювання підвищувала шанси виявлення грипу 3,6 (95% ДІ 1,2-10,3).

Лихоманкова реакція, як один з об'єктивних показників, при надходженні та під час динамічного спостереження у стаціонарі була практично тотожною (рис. 5.2).

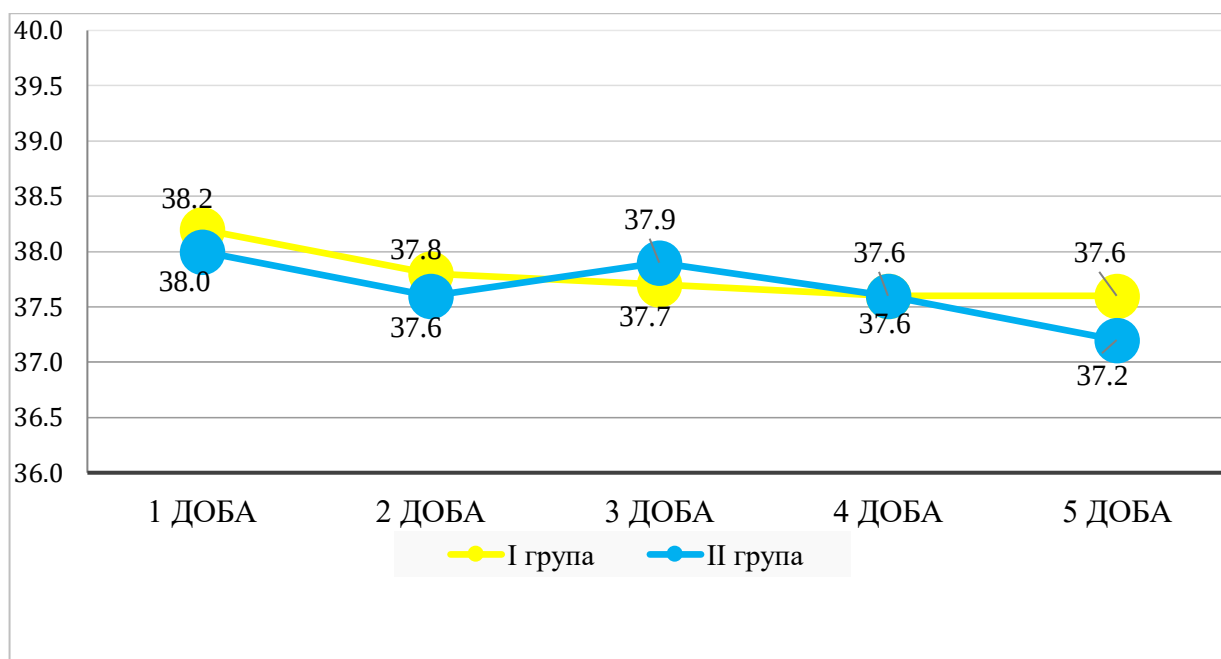


Рис. 5.2. Динаміка середніх значень лихоманкової реакції у дітей груп порівняння під час стаціонарного лікування (аксиллярна температура тіла), °C

Оскільки основними синдромами, що зумовлювали тяжкість захворювання були респіраторна недостатність та виснаження об'єму рідин організму (ексикоз), вважалося доцільним проаналізувати їх виразність та динаміку (рис. 5.3 та рис. 5.4).

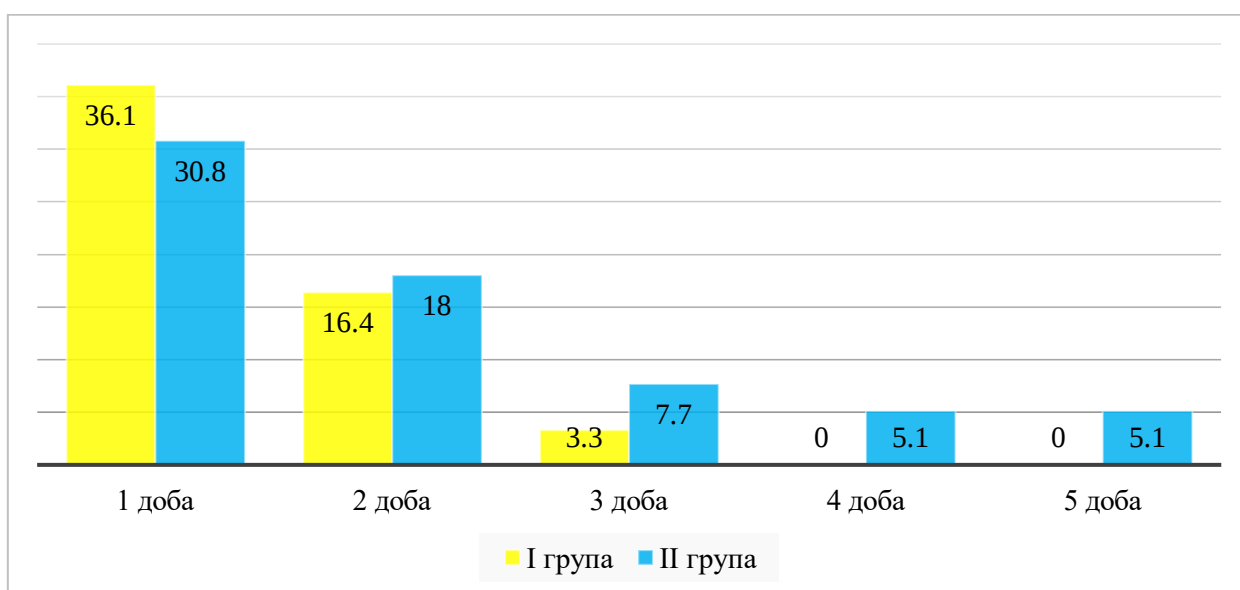


Рис. 5.3. Частки дітей груп порівняння з респіраторною недостатністю середньої тяжкості під час стаціонарного лікування, %

Встановлено, що на I добу стаціонарного лікування явища респіраторної недостатності спостерігалися біля третини пацієнтів обох груп ($p>0,05$), надалі на 4-у та 5-у добу утримання вказаних симптомів у групі дітей із грипоподібними захворюваннями фіксувалося у зв'язку із формуванням ускладнень у вигляді запалення пульмональної паренхіми та торпідністю терапії, зокрема, у разі метаневмовірусної етіології.

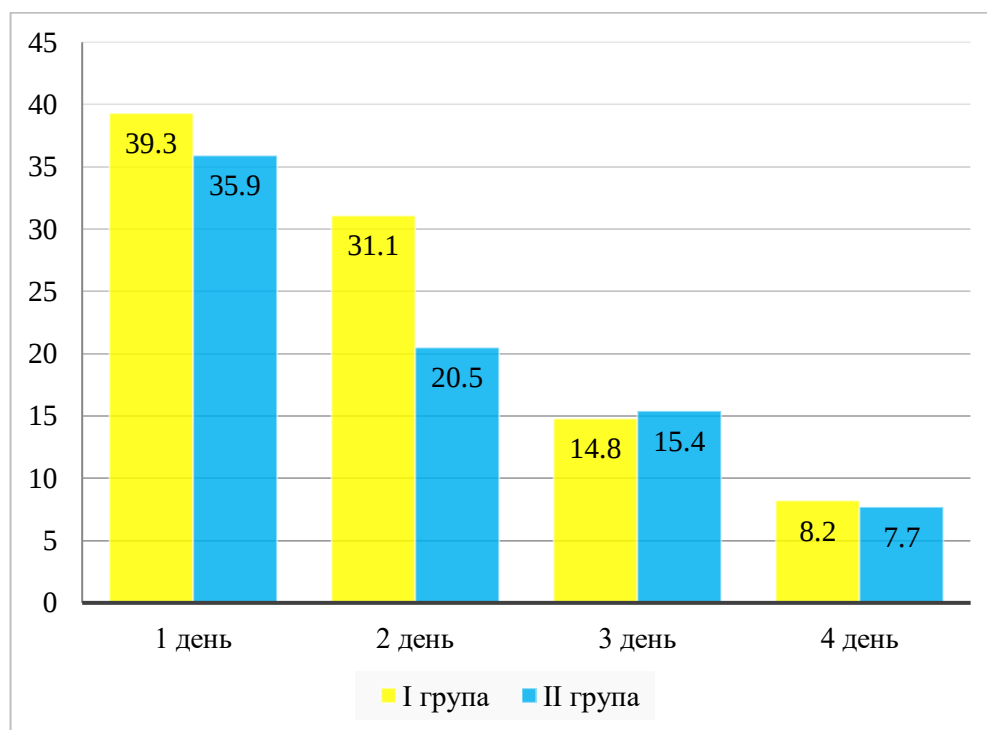


Рис. 5.4. Частки дітей груп порівняння з ексикозом середньої тяжкості під час стаціонарного лікування, %

Установлено, що більше третини пацієнтів обох груп порівняння на 1-у добу стаціонарного лікування мали симптоми виснаження об'єму рідин організму середнього ступеня з наступним пропорційним регресом вказаних клінічних ознак ($p>0,05$).

Враховуючи можливість у більшості випадків звернення за медичною допомогою отримати результати загальноклінічного аналізу крові та доступність даного обстеження (як критерію скринінгового) вважали за доцільне проаналізувати показники наведеного обстеження у дітей клінічних груп (табл. 5.1).

Таблиця 2.1

Показники гемограми периферійної крові дітей клінічних груп

Показники	I група	II група	p
Гемоглобін, г/л	141,8 ± 2,7	138,2 ± 3,5	>0,05
Еритроцити, Т/л	5,1 ± 0,12	5,0 ± 0,17	>0,05
Кольоровий показник	0,84 ± 0,01	0,83 ± 0,01	>0,05
Лейкоцити, Г/л	8,6 ± 0,56	10,7 ± 1,36	>0,05
ШОЕ, мм/год	10,9 ± 0,86	10,6 ± 1,14	>0,05
Еозинофіли, %	1,6 ± 0,55	1,3 ± 0,20	>0,05
Паличкоядерні, %	10,3 ± 1,46	10,4 ± 1,18	>0,05
Сегментоядерні, %	44,4 ± 2,45	46,0 ± 2,49	>0,05
Лімфоцити, %	36,7 ± 2,59	35,1 ± 2,88	>0,05
Моноцити, %	6,5 ± 0,54	6,8 ± 1,08	>0,05

Аналіз показників гемограми периферійної крові засвідчив відсутність вірогідних відмінностей між середніми значенням у дітей обох груп з тенденцією до лейкоцитозу у групі дітей із грипоподібними захворюваннями, що, певне, може бути пояснене як варіант формування пневмонічного процесу як прояв вірусно-бактеріального міксту із відповідною гематологічною реакцією.

Таким чином, при порівняльному аналізі клінічних та скринінгових лабораторних характеристик у дітей, хворих на грип, відносно пацієнтів із грипоподібними захворюваннями, не встановлено відповідних ознак із достатньою діагностичною цінністю та показниками клінічно-епідеміологічного ризику, водночас виразний кашель та епізоди амбулаторного блювання можуть розглядатися як наближені до верифікувальних симптомів, що вірогідно частіше зустрічаються при грипі, проте із значною часткою хибнонегативних та хибнопозитивних результатів відповідно, що утруднюють їх самостійне використання із зазначеною метою.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Виходячи з цього метою роботи було оптимізувати ранню терапевтичну тактику грипу у дітей на підставі верифікації інформативних скринінгових симптомів шляхом аналізу епідеміологічних, клінічних та окремих лабораторних показників грипу та нозологічних форм сезонних респіраторних вірусних інфекцій під час завершення пандемії COVID-19 та в постпандемічний період за результатами дозорного епідеміологічного нагляду.

До основних завдань дослідження, послідовне вирішення котрих, на нашу думку, дозволило досягти поставленої мети, можна віднести:

1. Проаналізувати організацію, проведення та результати дозорного епіднагляду за грипом та ГРВІ у сезонах 2022-23 рр., 2023-24 рр. та 2024-25 р.
2. Встановити окремі епідеміологічні характеристики збудників ТГРІ у дітей у період завершення пандемії COVID-19 та в постпандемічний період.
3. Оцінити нозологічну репрезентацію респіраторних вірусів у госпіталізованих дітей з ТГРІ.
4. Визначити клінічні особливості окремих нозологічних форм ТГРІ у госпіталізованих дітей.
5. Проаналізувати окремі клінічно-лабораторні характеристики перебігу грипу відносно інших ГРВІ та визначити діагностичну цінність

Для вирішення поставлених завдань, спрямованих на досягнення мети роботи, були вивчені результати дозорного епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ в Україні та у дітей Чернівецької області впродовж сезонів 2022-2025 років, проаналізовані епідеміологічні, анамнестичні, загально-клінічні, молекулярно-генетичні, рентгенологічні, сонографічні показники у когорті дітей, ушпиталених в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з ТГРІ впродовж сезонів 2022-2025 років з комплексом клінічних, лабораторних та інструментальних обстеження. Популяційний аналіз отриманих даних проводився з позиції описової статистики та клінічної епідеміології.

Встановлено, що через поширення SARS-CoV-2 на тлі обмежувально-карантинних заходів, пов'язаних з пандемією COVID-19, відмічено різке зниження захворюваності на грип у 2021 році з наступним прогресивним зростанням у 2022-24 роках, натомість захворюваність на гострі інфекції ВДШ характеризувалася зростанням у 2021 році за рахунок швидкого поширення нової коронавірусної хвороби (яка входить в структуру даної групи захворювань) та настороженості як населення, так і медичних працівників щодо виявлюваності гострих респіраторних захворювань. Водночас на тлі завершення пандемії COVID-19 та в постпандемічний період в структурі збудників ТГРІ відмічалася суттєве зменшення ролі SARS-CoV-2 та зростання частки сезонних респіраторних вірусів на тлі стабільної частки випадків грипу, починаючи з 2022 року. Серед вірусів грипу впродовж сезонів 2022-23 років та 2023-24 років переважав грип А, водночас під час сезону 2024-25 років частка випадків ТГРІ, спричинена вірусом грипу В виявилася домінувальною в як у дорослих так і в педіатричній популяції Чернівецької області. На тлі завершення пандемії COVID-19, більше половини випадків серед респіраторних сезонних вірусів як причин ТГРІ, було обумовлено респіраторно-синцитіальним вірусом, з наступним постпандемічним зменшенням ролі респіраторно-синцитіального вірусу та поступовим зростанням частки випадків аденовірусної інфекції. Натомість у дітей домінувальну роль на тлі завершення пандемії COVID-19 відігравали аденовіруси та метапневмовіруси з наступним суттєвим зменшенням ролі метапневмовірусної інфекції та відносно різким зростанням частки РСВ як причинного чинника ТГРІ.

Аналіз структури ТГРІ впродовж 2022-2025 років продемонстрував зменшення частки інфекцій ВДШ та поступове зростання запального ураження пульмональної паренхіми, яке здебільшого зумовлювалося вірусами грипу та респіраторно-синцитіальним вірусом та, рідше, метапневмовірусом. Водночас якісний аналіз нозологічних форм респіраторних вірусних інфекцій засвідчив значну частку пневмоній у структурі риновірусної, респіраторно-синцитіальної та метапневмовірусної інфекції. Дискретний аналіз етіологічних чинників

пневмоній та бронхітів, як форм ТГРІ упродовж сезонів 2022-2025 років, засвідчив, що майже третина випадків пневмоній в структурі ТГРІ спричинювалася вірусом грипу типу А, чверть – респіраторно-синцитіальним вірусом, рідше – метапневмовірусом, риновірусами та вірусом грипу типу В, а домінувальну частку бронхітів – віруси грипу типу А та В. У зв'язку з наявністю наведених клінічних особливостей у більшості дітей захворювання характеризувалися середньотяжким перебігом за рахунок респіраторної недостатності, а в окремих випадках з приєднанням синдрому виснаження об'єму рідин організму.

При порівняльному аналізі клінічних та скринігових лабораторних характеристик у дітей, хворих на грип, відносно пацієнтів із грипоподібними захворюваннями, не встановлено відповідних ознак із достатньою діагностичною цінністю та показниками клінічно-епідеміологічного ризику, водночас виразний кашель та епізоди амбулаторного блювання можуть розглядатися як наближені до верифікувальних симптомів, що вірогідно частіше зустрічаються при грипі, проте із значною часткою хибнонегативних та хибнопозитивних результатів.

ВИСНОВКИ

1. На тлі завершення пандемії COVID-19 та в постпандемічний період в структурі збудників ТГРІ відмічалось суттєве зменшення ролі SARS-CoV-2 та зростання частки сезонних респіраторних вірусів на тлі стабільної частки випадків грипу, починаючи з 2022 року. Серед вірусів грипу впродовж сезонів 2022-23 років та 2023-24 років переважав грип А, водночас під час сезону 2024-25 років виявилася домінувальною частка випадків ТГРІ, спричинена вірусом грипу типу В.
2. Неоднорідність епідеміологічного анамнезу може свідчити про різну маніфесність перебігу ГРВІ різної етіології в оточенні дітей.
3. У структурі ТГРІ впродовж 2022-2025 років відбувалося зменшення частки інфекцій ВДШ та поступове зростання запального ураження пульмональної паренхіми. Нозологічна репрезентація здебільшого представлена інфекційно-запальними захворюваннями нижніх дихальних шляхів, що зумовлювало тяжкість перебігу, в основному, за рахунок респіраторної недостатності, а в окремих випадках з приєднанням синдрому виснаження об'єму рідин організму, що відображало селективність вибірки.
4. Упродовж сезонів 2022-2025 років в структурі ТГРІ етіологічними чинниками пневмоній у третини випадків виявилися вірус грипу типу А, у чверті – респіраторно-синцитіальним вірусом, рідше – метapневмовірусом, риновірусами та вірусом грипу типу В, а домінувальну частку бронхітів зумовлювали віруси грипу типу А та В. Серед нозологічних форм значну частку пневмоній зафіксовано у структурі риновірусної, респіраторно-синцитіальної та метapневмовірусної інфекції.
5. У переважної більшості дітей з грипом та ГПЗ найчастішими скаргами були лихоманка, кашель, нежить, загальна слабкість, водночас у дошкільнят, хворих на грип, вірогідно частіше спостерігалися кашель та блювання. У верифікації грипу відносно грипоподібних захворювань кашель виявився високочутливим, симптомом, його наявність вказувала на зростання відносного ризику грипу у 5,4 рази (95% ДІ 4,9-5,9) при співвідношенні шансів 10,4 (95% ДІ 2,4-47,7). Епізоди

амбулаторного блювання у виявленні грипу відносно грипоподібних захворювань виявилися високоспецифічним симптомом (95%) із зростанням посттестової ймовірності грипу на 26%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У випадку неможливості та/або обмеженої доступності та/або відтермінованості проведення верифікувальних досліджень на грип за потреби провести диференціацію відносно грипоподібних захворювань з наструпним призначення етіотропної протигрипозної терапії, виразний кашель та епізоди амбулаторного блювання можуть розглядатися як наближені до верифікувальних симптомів грипу, які можуть використовуватися в комплексі між собою при відсутності лейкоцитозу у гемограмі периферійної крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Farzi, Rana, Pirbonyeh, Neda, Kadivar, Mohammad Rahim, Moattari, Afagh, Prevalence of Influenza Viruses A and B, Adenovirus, Respiratory Syncytial Virus, and Human Metapneumonia Viruses among Children with Acute Respiratory Tract Infection, *Advances in Virology*, 2024, 7613948, 9 pages, 2024.
<https://doi.org/10.1155/2024/7613948>
2. Malekshahi S. S., Shafiei-Jandaghi N. Z., Yavarian J., Shadab A., Naseri M., and Azad T. M., Detection of respiratory Co-infections in children less than five years with adenovirus infection, *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. (2017) 5, no. 1.
3. Pormohammad A., Ghorbani S., Khatami A., Razizadeh M. H., Alborzi E., Zarei M., Idrovo J. P., and Turner R. J., Comparison of influenza type A and B with COVID-19: a global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings, *Reviews in Medical Virology*. (2021) 31, no. 3,
<https://doi.org/10.1002/rmv.2179>.
4. Sarfo, J.O., Amoadu, M., Gyan, T.B. et al. Acute lower respiratory infections among children under five in Sub-Saharan Africa: a scoping review of prevalence and risk factors. *BMC Pediatr* 23, 225 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04033-x>
5. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6:106–15. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4).
6. Sitthikarnkha P, Uppala R, Niamsanit S, Sutra S, Thepsuthammarat K, Techasatian L, et al. Epidemiology of acute lower respiratory tract infection hospitalisations in Thai children: a 5-year national data analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16:142–50.
<https://doi.org/10.1111/irv.12911>.
7. Diesner-Treiber, S. C., Voithl, P., Voithl, J. J. M., Langer, K., Kuzio, U., Riepl, A., Patel, P., Mühl-Riegler, A., & Mühl, B. (2021). Respiratory Infections in Children

During a Covid-19 Pandemic Winter. *Frontiers in pediatrics*, 9, 740785.
<https://doi.org/10.3389/fped.2021.740785>

8. Ramaekers K, Keyaerts E, Rector A, Borremans A, Beuselinck K, Lagrou K, et al. . Prevalence and seasonality of six respiratory viruses during five consecutive epidemic seasons in Belgium. *J Clin Virol.* (2017) 94:72-8. 10.1016/j.jcv.2017.07.011

9. Buchholz, U., Lehfeld, A. S., Tolksdorf, K., Cai, W., Reiche, J., Biere, B., Dürrwald, R., & Buda, S. (2023). Respiratory infections in children and adolescents in Germany during the COVID-19 pandemic. *Journal of health monitoring*, 8(2), 20–38.
<https://doi.org/10.25646/11437>

10. Schuster JE, Williams JV. 2014. Human Metapneumovirus. *Microbiol Spectr* 2:10.1128/microbiolspec.aid-0020-2014.

<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.aid-0020-2014>

11. John V. Williams, Kathryn M. Edwards, Geoffrey A. Weinberg, Marie R. Griffin, Caroline B. Hall, Yuwei Zhu, Peter G. Szilagyi, Chiaoyin K. Wang, Chin-Fen Yang, David Silva, Dan Ye, Richard R. Spaete, James E. Crowe, Population-Based Incidence of Human Metapneumovirus Infection among Hospitalized Children, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 201, Issue 12, 15 June 2010, Pages 1890–1898,
<https://doi.org/10.1086/652782>

12. James_Cherry, _Gail_J_Demmler_Harrison, _Sheldon_L_Kaplan, _William – 2730 CT.

13. Panda, S., Mohakud, N. K., Pena, L., & Kumar, S. (2014). Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 25, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1394>

14. Panda, S., Mohakud, N. K., Pena, L., & Kumar, S. (2014). Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 25, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1394>

15. Panda, S., Mohakud, N. K., Pena, L., & Kumar, S. (2014). Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *International journal*

of infectious diseases : *IJID* : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 25, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1394>

16. Principi, N., Bosis, S., & Esposito, S. (2006). Human metapneumovirus in paediatric patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12(4), 301–308. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01325.x>

17. Panda, S., Mohakud, N. K., Pena, L., & Kumar, S. (2014). Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *International journal of infectious diseases : IJID* : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 25, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1394>

18. Edwards, K. M., Zhu, Y., Griffin, M. R., Weinberg, G. A., Hall, C. B., Szilagyi, P. G., Staat, M. A., Iwane, M., Prill, M. M., Williams, J. V., & New Vaccine Surveillance Network (2013). Burden of human metapneumovirus infection in young children. *The New England journal of medicine*, 368(7), 633–643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204630>

19. Principi, N., Bosis, S., & Esposito, S. (2006). Human metapneumovirus in paediatric patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12(4), 301–308. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01325.x>

20. Mini Review article Front. Pediatr., 22 March 2021 Sec. Pediatric Infectious Diseases Volume 9 - 2021 | <https://doi.org/10.3389/fped.2021.643219>

21. Vandini, S., Biagi, C., Fischer, M., & Lanari, M. (2019). Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses*, 11(6), 521. <https://doi.org/10.3390/v11060521>

22. CHARACTERISTICS OF RHINOVIRUS INFECTION. (2024). *International Journal of Medical Sciences*, 4(08), 55-59. <https://doi.org/10.55640/>

23. Sundell, N., Andersson, L. M., Brittain-Long, R., Sundvall, P. D., Alsö, Å., Lindh, M., Gustavsson, L., & Westin, J. (2019). PCR Detection of Respiratory Pathogens in Asymptomatic and Symptomatic Adults. *Journal of clinical microbiology*, 57(1), e00716-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00716-18>

24. Sarah S Long, Charles G Prober, Marc Fischer Principles and Practice.pdf

25. Sanchez-Codez, M. I., Moyer, K., Benavente-Fernández, I., Leber, A. L., Ramilo, O., & Mejias, A. (2021). Viral Loads and Disease Severity in Children with Rhinovirus-Associated Illnesses. *Viruses*, 13(2), 295. <https://doi.org/10.3390/v13020295>
26. Characteristics of rhinovirus infection. (2024). *International Journal of Medical Sciences*, 4(08), 55-59. <https://doi.org/10.55640/>
27. R.E. Gama, P.J. Hughes, C.B. Bruce, G. Stanway, Polymerase chain reaction amplification of rhinovirus nucleic acids from clinical material, *Nucleic Acids Research*, Volume 16, Issue 19, 11 October 1988, Page 9346, <https://doi.org/10.1093/nar/16.19.9346>
28. R.E. Gama, P.J. Hughes, C.B. Bruce, G. Stanway, Polymerase chain reaction amplification of rhinovirus nucleic acids from clinical material, *Nucleic Acids Research*, Volume 16, Issue 19, 11 October 1988, Page 9346, <https://doi.org/10.1093/nar/16.19.9346>
29. Basmaci, R., Bonacorsi, S., Ilharreborde, B., Doit, C., Lorrot, M., Kahil, M., ... Bidet, P. (2015). High Respiratory Virus Oropharyngeal Carriage Rate During *Kingella Kingae* Osteoarticular Infections in Children. *Future Microbiology*, 10(1), 9–14. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.117>
30. Xie L, Zhang B, Xiao N, et al. Epidemiology of human adenovirus infection in children hospitalized with lower respiratory tract infections in Hunan, China. *J Med Virol*. 2019; 91: 392–400. <https://doi.org/10.1002/jmv.25333>
31. Wang, C., Liu, J., Mi, Y. *et al*. Clinical features and epidemiological analysis of respiratory human adenovirus infection in hospitalized children: a cross-sectional study in Zhejiang. *Virol J* 18, 234 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01705-x>
32. Biserni, G. B., Scarpini, S., Dondi, A., Biagi, C., Pierantoni, L., Masetti, R., Sureshkumar, S., Rocca, A., & Lanari, M. (2021). Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Adenovirus Respiratory Infection in Children and Young Adults. *Viruses*, 13(9), 1885. <https://doi.org/10.3390/v13091885>
33. Santos, C. A. Q., Rhee, Y., Czapka, M. T., Kazi, A. S., & Proia, L. A. (2020). Make Sure You Have a Safety Net: Updates in the Prevention and Management of Infectious

Complications in Stem Cell Transplant Recipients. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 865. <https://doi.org/10.3390/jcm9030865>

34. Akello, J. O., Kamgang, R., Barbani, M. T., Suter-Riniker, F., Leib, S. L., & Ramette, A. (2020). Epidemiology of Human Adenoviruses: A 20-Year Retrospective Observational Study in Hospitalized Patients in Bern, Switzerland. *Clinical epidemiology*, 12, 353–366. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S246352>

35. https://books.google.com.ua/books?hl=uk&lr=&id=8pKqDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=YkDCVyliYN&sig=eL3gNYXhQqfIHKYhYhYLHjrQ1zjk4&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

36. Kunz, A.N., Ottolini, M. The Role of Adenovirus in Respiratory Tract Infections. *Curr Infect Dis Rep* 12, 81–87 (2010). <https://doi.org/10.1007/s11908-010-0084-5>

37. Chaberny, I. F., Schnitzler, P., Geiss, H. K., & Wendt, C. (2003). An Outbreak of Epidemic Keratoconjunctivitis in a Pediatric Unit Due to Adenovirus Type 8. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 24(7), 514–519. doi:10.1086/502247

8. Wun-Ju Shieh, Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinico–pathologic correlation, Biomedical Journal, Volume 45, Issue 1, 2022, Pages 38-49, ISSN 2319-4170, <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.08.009>.

39. Biserni, G. B., Dondi, A., Masetti, R., Bandini, J., Dormi, A., Conti, F., Pession, A., & Lanari, M. (2020). Immune Response against Adenovirus in Acute Upper Respiratory Tract Infections in Immunocompetent Children. *Vaccines*, 8(4), 602. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040602>

40. Elboukari H, Ashraf M. Parainfluenza Virus. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560719/>

41. Anzeige, *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37(04): 538-554, DOI: 10.1055/s-0036-1584798

42. Shima, T., Yoshimoto, G., Nonami, A., Yoshida, S., Kamezaki, K., Iwasaki, H., Takenaka, K., Miyamoto, T., Harada, N., Teshima, T., Akashi, K., & Nagafuji, K. (2019). Successful treatment of parainfluenza virus 3 pneumonia with oral ribavirin

- and methylprednisolone in a bone marrow transplant recipient. *International journal of hematology*, 88(3), 336–340. <https://doi.org/10.1007/s12185-008-0148-6>
43. Russell, E., Yang, A., Tardrew, S., & Ison, M. G. (2019). Parainfluenza Virus in Hospitalized Adults: A 7-Year Retrospective Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(2), 298–305. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy451>
44. Elboukari H, Ashraf M. Parainfluenza Virus. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560719/>
45. Wu, K. W., Wang, S. M., Shen, C. F., Ho, T. S., Wang, J. R., & Liu, C. C. (2018). Clinical and epidemiological characteristics of human parainfluenza virus infections of children in southern Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 51(6), 749–755. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.08.017>
46. Rosychuk, R. J., Klassen, T. P., Metes, D., Voaklander, D. C., Senthilselvan, A., & Rowe, B. H. (2010). Croup presentations to emergency departments in Alberta, Canada: a large population-based study. *Pediatric pulmonology*, 45(1), 83–91. <https://doi.org/10.1002/ppul.21162>
47. Hasegawa, K., Tsugawa, Y., Brown, D. F., Mansbach, J. M., & Camargo, C. A., Jr (2013). Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*, 132(1), 28–36. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3877>
48. Howard, L.M., Rankin, D.A., Spieker, A.J. *et al*. Clinical features of parainfluenza infections among young children hospitalized for acute respiratory illness in Amman, Jordan. *BMC Infect Dis* 21, 323 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06001-1>
49. Nair, H., Brooks, W. A., Katz, M., Roca, A., Berkley, J. A., Madhi, S. A., Simmerman, J. M., Gordon, A., Sato, M., Howie, S., Krishnan, A., Ope, M., Lindblade, K. A., Carosone-Link, P., Lucero, M., Ochieng, W., Kamimoto, L., Dueger, E., Bhat, N., Vong, S., ... Campbell, H. (2011). Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 378(9807), 1917–1930. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61051-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61051-9)

50. Krammer, F., Smith, G. J. D., Fouchier, R. A. M., Peiris, M., Kedzierska, K., Doherty, P. C., Palese, P., Shaw, M. L., Treanor, J., Webster, R. G., & García-Sastre, A. (2018). Influenza. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>
51. Sellers, S. A., Hagan, R. S., Hayden, F. G., & Fischer, W. A., 2nd (2017). The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and other respiratory viruses*, 11(5), 372–393. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>
52. Ng, Sophia PhD; Lopez, Roger BSc; Kuan, Guillermina MD; Gresh, Lionel PhD; Balmaseda, Angel MD; Harris, Eva PhD; Gordon, Aubree PhD, MPH. The Timeline of Influenza Virus Shedding in Children and Adults in a Household Transmission Study of Influenza in Managua, Nicaragua. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 35(5):p 583-586, May 2016. | DOI: 10.1097/
53. Sellers, S. A., Hagan, R. S., Hayden, F. G., & Fischer, W. A., 2nd (2017). The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and other respiratory viruses*, 11(5), 372–393. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>
54. Timothy M Uyeki, Henry H Bernstein, John S Bradley, Janet A Englund, Thomas M File, Alicia M Fry, Stefan Gravenstein, Frederick G Hayden, Scott A Harper, Jon Mark Hirshon, Michael G Ison, B Lynn Johnston, Shandra L Knight, Allison McGeer, Laura E Riley, Cameron R Wolfe, Paul E Alexander, Andrew T Pavia, Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 68, Issue 6, 15 March 2019, Pages e1–e47, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>
55. Cheng, J., Ji, D., Yin, Y., Wang, S., Song, K., Pan, Q., Zhang, Q., & Yang, L. (2022). Proteomic profiling of serum small extracellular vesicles reveals immune signatures of children with pneumonia. *Translational pediatrics*, 11(6), 891–908. <https://doi.org/10.21037/tp-22-134>

56. Wolf, R. M., & Antoon, J. W. (2023). Influenza in Children and Adolescents: Epidemiology, Management, and Prevention. *Pediatrics in review*, 44(11), 605–617. <https://doi.org/10.1542/pir.2023-005962>
57. Antoon, J. W., Hall, M., Herndon, A., Johnson, D. P., Brown, C. M., Browning, W. L., Florin, T. A., Howard, L. M., Grijalva, C. G., & Williams, D. J. (2021). Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Influenza-Associated Neurologic Complications in Children. *The Journal of pediatrics*, 239, 32–38.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.075>
58. Sarah Frankl, Susan E. Coffin, Jacqueline B. Harrison, Sanjeev K. Swami, Jennifer L. McGuire, Influenza-Associated Neurologic Complications in Hospitalized Children, The Journal of Pediatrics, Volume 239, 2021, Pages 24-31.e1, ISSN 0022-3476, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.039>
59. Foster, Catherine E. MD*; Kaplan, Sheldon L. MD*. Complicated Head and Neck Infections Following Influenza Virus Infection in Children. The Pediatric Infectious Disease Journal 38(9):p e226-e228, September 2019. | DOI: 10.1097/
60. Grohskopf, L. A., Sokolow, L. Z., Broder, K. R., Walter, E. B., Bresee, J. S., Fry, A. M., & Jernigan, D. B. (2017). Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 66(2), 1–20. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6602a1>
61. Nakamura Y, Sugawara T, Ohkusa Y, Taniguchi K, Miyazaki C, et al. (2015) Life-Threatening Abnormal Behavior Incidence in 10–19 Year Old Patients Administered Neuraminidase Inhibitors. PLOS ONE 10(7): e0129712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129712>
62. Hye-Rim Kang, Eui-Kyung Lee, Woo Jung Kim, Ju-Young Shin, Risk of neuropsychiatric adverse events associated with the use of oseltamivir: a nationwide population-based case-crossover study, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 74, Issue 2, February 2019, Pages 453–461, <https://doi.org/10.1093/jac/dky445>

63. Flannery, B., Reynolds, S. B., Blanton, L., Santibanez, T. A., O'Halloran, A., Lu, P. J., Chen, J., Foppa, I. M., Gargiullo, P., Bresee, J., Singleton, J. A., & Fry, A. M. (2017). Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014. *Pediatrics*, 139(5), e20164244. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4244>
64. Zar, H. J., Nduru, P., Stadler, J. A. M., Gray, D., Barnett, W., Lesosky, M., Myer, L., & Nicol, M. P. (2020). Early-life respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in a South African birth cohort: epidemiology and effect on lung health. *The Lancet. Global health*, 8(10), e1316–e1325. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30251-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30251-5)
65. Stobbelaar, K., Mangodt, T. C., Van der Gucht, W., Delhaise, L., Andries, J., Gille, V., Barbezange, C., Smet, A., De Winter, B. Y., De Dooy, J. J., Schepens, T., Duval, E. L. I. M., Cos, P., Jorens, P. G., Verhulst, S., & Delputte, P. L. (2023). Risk factors associated with severe RSV infection in infants: What is the role of viral co-infections? *Microbiology Spectrum*, 11(4), e04368-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04368-22>
66. Li, Y., Pillai, P., Miyake, F., & Nair, H. (2020). The role of viral co-infections in the severity of acute respiratory infections among children infected with respiratory syncytial virus (RSV): A systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 10(1), 010426. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010426>
67. Mammas, I.N., Drysdale, S.B., Rath, B., Theodoridou, M., Papaioannou, G., Papatheodoropoulou, A. ... Spandidos, D.A. (2020). Update on current views and advances on RSV infection (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 46, 509-520. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4641>
68. Heemskerk, S., van Heuvel, L., Asey, T., Bangert, M., Kramer, R., Paget, J. and van Summeren, J. (2024), Disease Burden of RSV Infections and Bronchiolitis in Young Children (<5 Years) in Primary Care and Emergency Departments: A Systematic Literature Review. *Influenza Other Respi Viruses*, 18: e13344. <https://doi.org/10.1111/irv.13344>

69. Staadegaard L, Caini S, Wangchuk S, Thapa B, de Almeida WAF, de Carvalho FC, et al. Defining the seasonality of respiratory syncytial virus around the world: National and subnational surveillance data from 12 countries. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(6):732–41. <https://doi.org/10.1111/irv.12885>.
70. Duan Y, Jiang M, Huang Q, Jia M, Yang W, Feng L. Incidence, hospitalization, and mortality in children aged 5 years and younger with respiratory syncytial virus-related diseases: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(5):e13145. <https://doi.org/10.1111/irv.13145>.
71. Інформаційний бюллетень «Грип та ГРВІ в Україні». 20 тиждень (15 – 21.05.2023). – ЦГЗ 9с. <https://www.phc.org.ua/>
72. Інформаційний бюллетень «Грип та ГРВІ в Україні». 20 тиждень (13 - 19.05.2024). ЦГЗ. 11с.
73. Інформаційний бюллетень «Грип та ГРВІ в Україні». 20 тиждень (12 - 18.05.2025). ЦГЗ. 12с.
74. Інструкція із проведення дозорного епідеміологічного нагляду за ТГРІ для лікарів дозорних закладів охорони здоров'я. Версія 1. Травень, 2022. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
75. Medical Epidemiology / [R.S. Greenberg, S.R. Daniels, W.D. Flanders et al.]. – [4th Edition]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.
76. Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
76. Наказ МОЗ України від 17.05.2019 № 1126 «Про затвердження Порядку організації проведення епідеміологічного нагляду за грипом та гострими респіраторними вірусними інфекціями, заходів з готовності в міжепідемічний період і реагування під час епідемічного сезону захворюваності на грип та ГРВІ» <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0595-19#Text>