

УДК 616.988.036-084

# КОРОНАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: ВИДИ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ

**О. Л. Боророва***ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна*

**Резюме.** У 2019–2021 рр. світ стикнувся з пандемією нового захворювання – COVID-19, зумовленого новітнім коронавірусом людини – SARS-CoV-2. Проте коронавіруси, здатні інфікувати людину, відомі з 1960-х років. Вони постійно циркулюють в природі. До минулого року представники цієї родини вже двічі спричинювали епідемію, характерною рисою якої був тяжкий перебіг захворювання, зумовлений розвитком атипової пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). У роботі надано огляд даних, оприлюднених у літературних джерелах станом на січень 2021 р. Наведена коротка характеристика представників родини коронавірусів: історична довідка, морфологія, стійкість до фізико-хімічних факторів, епідеміологія. У роботі підсумовано клінічні прояви коронавірусної інфекції, ускладнення перебігу захворювання та сучасні підходи до лікування. Присутня коротка характеристика потенційних лікарських засобів для неспецифічної медикаментозної профілактики. Оскільки на сьогодні не існує специфічних етіотропних засобів лікування та профілактики коронавірусної інфекції (протівірусні засоби проходять клінічні дослідження, ведеться розробка вакцин), вкрай актуальною проблемою в усьому світі є пошук нових та вже відомих засобів з віруліцидною активністю щодо цих збудників. Перспективним у цьому напрямку є застосування четвертинних амонієвих сполук. Представником цієї групи є декаметоксин, який характеризується широким протимікробним спектром та відсутністю взаємодії з клітинами людини. На основі проведеного нами дослідження віруліцидної активності декаметоксину щодо прототипного штаму коронавірусів пропонується метод профілактики інфікування коронавірусом шляхом обробки шкіри та слизових оболонок розчином декаметоксину.

**Ключові слова:** коронавіруси, COVID-19, патогенез, клінічний перебіг, лікування, профілактика, декаметоксин.

*О. Л. Боророва,**молодший науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легеней  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,**Україна, м. Київ, вул. Амосова, 10, 03038**E-mail: elena\_bororova@ukr.net***Астма та Алергія, 2021, № 1, С. 49–57.**

Сьогодні ми в режимі реального часу можемо спостерігати світову кризу, викликану неготовністю людства протистояти поширенню респіраторних вірусних інфекцій. Роль вірусів у виникненні та розвитку інфекційних захворювань людини продовжує невпинно зростати. Цьому явищу є подвійне пояснення. По-перше, знизилась частка пневмоній, що викликані бактеріальними агентами. Це можна пояснити активною вакцинацією від пневмококу і гемофільної палички, розробкою нових антибактеріальних препаратів [35, 37]. По-друге, сучасні методи етіологічної діагностики призвели до вивчення ролі вірусів у розвитку інфекцій нижніх дихальних шляхів і відкриття ряду нових вірусів людини (метапневмовірус, поліомавіруси Кі і WU, новий парвовірус, що отримав назву бокавірусу людини, коронавіруси NL63, HKU1, Урбані (SARS-CoV), MERS-CoV та SARS-CoV-2). Більшість з нових вірусів здатні спричинити тяжкі інфекційні захворювання з фатальними наслідками [5, 40].

На сьогодні відома значна кількість збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій, які переважно належать до 9 різних груп вірусів — грип, парагрип, адено-, РС- (респіраторно-синцитіальний), пікорна-, корона-, рео-, ентеро- та герпесвіруси. Найбільш значущими серед респіраторних вірусів є вірус грипу, коронавірус та риновірус [31, 39, 45], які зумовлюють приблизно третину усіх випадків розвитку пневмонії у дорослих осіб [38]. Коронавіруси (CoVs) посідають особливе місце серед вірусних збудників респіраторних інфекцій. Вважається, що приблизно 70 % популяції інфіковані CoVs в дитинстві, з періодичним реінфікуванням протягом життя [26]. В Україні CoVs щороку спостерігаються у 11,0 % дорослих та 28,0 % дітей, хворих на інфекції нижніх дихальних шляхів [5, 6].

Коронавіруси, здатні інфікувати людину, вперше були ідентифіковані в середині 1960-х років (HCoV-229E та HCoV-OC43). Але інтерес до CoVs значно зріс з появою у 2002 р. високопатогенної хвороби — тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS), спричиненого SARS-CoV. Вірус з'явився в Гуандуні (південь Китаю) та протягом року поши-

© Боророва О. Л., 2021

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-49-57

рився на 29 країн, зумовивши понад 8000 випадків захворювання з рівнем летальності приблизно 10 %. Останній лабораторно підтверджений випадок зараження SARS-CoV зафіксовано у 2004 р. Епідемія SARS підштовхнула людство до пошуку «нових» коронавірусів людини. Так, у 2004 р. в матеріалі, отриманому від 7-місячного хлопчика з ринітом, кон'юнктивітом, лихоманкою та бронхіолітом, було виявлено HCoV-NL63. А в 2005 р. у 71-річного хворого на пневмонію встановлено інфікування HCoV-NKU1. Через десять років після виникнення спалаху SARS ідентифіковано новий коронавірус, який спричинює Близькосхідний респіраторний синдром (MERS). Нова хвороба була вперше виявлена у людей у 2012 році та цікавила переважно Королівство Південної Аравії з більшістю зареєстрованих випадків захворювання. Порівняно з SARS, MERS все ще активний — досі повідомляється про спорадичні спалахи хвороби. Це тяжке респіраторне захворювання, налічує 2 494 випадків, підтверджених лабораторно, зі смертністю 35 %. У грудні 2019 р. в китайському місті Ухань, провінція Хубей, вперше було зафіксовано спалах атипичної пневмонії, спричиненої новим типом коронавірусу людини SARS-CoV-2. Хвороба, зумовлена цим вірусом, отримала назву COVID-19. Через надзвичайну швидкість поширення та високий рівень летальності 11 березня 2020 р. ВООЗ надала COVID-19 статус пандемії [27, 40, 48].

Коронавіруси відомі людству з 1930-х років, коли було відкрито вірус інфекційного бронхіту птахів [30]. Як самостійна родина *Coronaviridae* була сформована у 1968 р. [5]. І на часі вона поєднує в собі приблизно 50 видів [44], розділених на 4 роди:

- *Alphacoronavirus* (14 підродів, 19 видів),
- *Betacoronavirus* (5 підродів, 14 видів),
- *Deltacoronavirus* (3 підроди, 7 видів),
- *Gammacoronavirus* (3 підроди, 5 видів).

Альфа- та бета-коронавіруси уражають тільки ссавців. Гамма- та дельта-коронавіруси спричинюють хвороби птахів, але деякі з них також можуть інфікувати ссавців [22]. Коронавіруси людини належать до родів *Alphacoronavirus* (HCoV-229E та HCoV-NL63) та *Betacoronavirus*, філогенетично поділені на 3 лінії: А (HCoV-OC43 (представник BetaCoV1), HCoV-NKU1), В (SARS-CoV, SARS-CoV-2) та С (MERS-CoV) [26, 29, 44].

Таксономічне місце деяких видів коронавірусів кілька разів мінялося з часом. Це пов'язано з морфологічною подібністю коронавірусів в межах родини. Наприклад, HCoV-229E має будову, ідентичну іншому коронавірусу людини — HCoV-OC43, а також — коронавірусу курей (*Infectious bronchitis virus*) та коронавірусу мишей (*Murine hepatitis virus*) [43, 45]. А новий коронавірус, який спричинює COVID-19, завдячує своєю назвою SARS-CoV-2 та місцем в таксономії вірусів тому, що його структура та патогенність на 80 % подібні до SARS-CoV [1]. За структурою ж всі коронавіруси — це складні, або оболонкові, РНК-вмісні віруси округлої або плейоморфної

форми. Геном коронавірусів кодує синтез 4 або 5 основних структурних протеїнів: *S* (*spike*), *N* (*nucleocapsid*), *M* (*membrane*), *E* (*envelope*) та *HE* (*hemagglutinin-esterase glycoprotein*). HCoV-229E, HCoV-NL63, SARS-CoV, SARS-CoV-2 та MERS-CoV мають чотири гени, які кодують білки S, M, N та E, тоді як HCoV-OC43 та HCoV-NKU1 також містять п'ятий ген, що кодує білок HE [5].

N-білок разом з РНК формують нуклеокапсид, інші структурні протеїни входять до складу вірусної оболонки. S-білок зумовлює характерну форму вірусу, утворюючи грушеподібні виступи (пепломери), які чітко означені на електронно-мікроскопічних фотографіях та нагадують сонячну корону, яка оточує віріон. Саме пепломерам CoVs завдячують своєю назвою. Іншою важливою функцією S-білка є зв'язування вірусу з рецепторами клітин-мішеней та його проникнення в клітину. HE-білок теж формує грушеподібні виступи, але менші за розмірами, та виконує ті ж функції, що і S-протеїн. E-білок — це невеликий інтегральний протеїн, який може олігомеризувати та створювати іонні канали, а також бере участь у циклі реплікації вірусу (збирання вірусу, вивільнення віріону) та його патогенезі. M-білок — найбільш поширений структурний протеїн, який можна назвати організатором збирання вірусу, оскільки він взаємодіє з усіма структурними білками CoV. Ще однією властивістю M-протеїну, яка заслуговує уваги, є здатність індукувати апоптоз клітин [5, 27].

Структура коронавірусів обумовлює їх здатність протистояти впливу різних фізико-хімічних чинників та навколишнього середовища. CoVs зберігають інфекційну активність упродовж кількох років у ліофілізованому стані за температури +4°С, а у замороженому стані — за температури -70°С. Коронавіруси зберігаються у складі аерозолі упродовж 8–10 год, у питній воді — до 9 діб, у приміщенні за температури 0–18°С — від 4 до 11 діб. Віруси термолабільні: за температури +37°С інактивуються за 10 год., у разі +33°С — за 16 год, а при 56°С — за 10 хв. Ультрафіолетове випромінювання інактивує віруси за 15 хв, органічні розчинники та детергенти — упродовж декількох хвилин. Так, 62–71 % етанол, 0,5 % перекис водню або 0,1 % гіпохлорит натрію інактивують CoV протягом 1 хвилини. Інші біоцидні засоби, як-от 0,05–0,2 % бензалконію хлорид або 0,02 % хлоргексидин диглюконат, є менш ефективними. Для коронавірусів людини оптимальною є зона рН 7,0–7,5. Зміна рН середовища в будь-який бік згубна для них [5, 32].

Коронавіруси людини (HCoVs) за патогенністю умовно можна розділити на 2 групи. До високопатогенних відносяться SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2. Віруси HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKU1 характеризуються низьким рівнем патогенності. Деякі автори їх також називають звичайними, ендемічними або сезонними CoVs людини [24, 26, 27, 29, 36]. Вони постійно циркулюють в природі. Зазвичай, коронавірусна інфекція

виникає в зимово-весняний період з піком захворюваності в січні-лютому [33].

Коронавірусна інфекція переважно поширюється повітряно-крапельним та контактним шляхами передачі. Проте не можна виключати й інші шляхи передачі, зокрема фекально-оральний і повітряно-пиловий. Поширенню вірусу в навколишньому середовищі сприяють катаральні прояви, які характерні для ГРВІ. Джерелом збудника інфекції є хворі з клінічно вираженою або стертою формою захворювання [5, 25].

Коронавірусна інфекція звичайно уражає всі вікові групи, але переважно хворіють діти (до 10 років) та люди похилого віку (понад 65 р.) [28, 33, 36].

Інкубаційний період при ГРВІ коронавірусної етіології становить 2-14 днів. Тривалість хвороби — 2-18 днів (за нетяжкого перебігу). Захворювання починається гостро і характеризується неспецифічними клінічними проявами. НСoV-OC43 та НСoV-229Е зазвичай уражають верхні дихальні шляхи, тоді як інші новітні штами (НСoV-HKU1, НСoV-NL63, SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2) інфікують як верхні, так і нижні дихальні шляхи, що призводить до важчого перебігу захворювання. Типовими основними симптомами коронавірусної інфекції є риніт із значними серозними виділеннями з носу без підвищення температури тіла. Іноді хвороба супроводжується слабкістю, сухим кашлем, слабо вираженими катаральними явищами з боку верхніх дихальних шляхів та болем за грудиною. Можливі прояви гастроентериту. У низці випадків коронавірусна інфекція має тяжчий перебіг, ускладнений розвитком пневмонії, ГРДС, менінгіту та енцефаломієліту (НСoV-HKU1, НСoV-OC43, SARS-CoV, SARS-CoV-2). У дітей може виникати бронхіоліт та обструктивний ларингіт, або круп, зумовлений НСoV-NL63. У тяжких пацієнтів нерідко зустрічаються васкуліти, тромбози, ниркова недостатність, септичний шок. Власне пневмонія та ГРДС, які супроводжуються дихальною недостатністю, можуть стати причиною декомпенсації роботи серця, порушення свідомості та розвитку енцефалопатії [5, 11, 26, 29].

Також коронавірусна інфекція може проявлятися в асоціації з іншими захворюваннями вірусної та бактеріальної етіології з відповідною клінічною картиною [4].

Ускладнений перебіг хвороби часто призводить до утворення залишкових змін у відповідних органах. Наприклад, наслідками перенесеної пневмонії чи ГРДС можуть бути постзапальний пневмофіброз, погіршення функціональної здатності легень, що супроводжуються задишкою або кашлем [49].

Специфічна етіотропна терапія коронавірусної інфекції на сьогодні ще не розроблена. Експериментально хворим призначають противірусні засоби (ремдесивір, фавіпіравір, уміфеновір, лопінавір/ритонавір), затверджені для лікування лихоманки Ебола, грипу та СНІДу, зумовлених РНК-вмісними вірусами [12, 19, 21]. Але за даними проміжних результатів

дослідження Solidarity Therapeutics Trial, 15 жовтня 2020 р. ВООЗ повідомила, що схеми застосування ремдесивіру, гідроксихлорохіну, лопінавіру / ритонавіру та інтерферону-β1 не знижували смертність у пацієнтів з COVID-19 та не скорочували терміни госпіталізації [47].

Оскільки ускладнений перебіг коронавірусної інфекції зумовлений більше надмірною імунною відповіддю, ніж прямим впливом вірусу, важливу роль у лікуванні таких пацієнтів відіграє патогенетична терапія, яка направлена на:

1. Модуляцію імунної відповіді:

– пригнічення імунної відповіді: глюкокортикостероїди, інгібітори рецепторів ІЛ-6 (тоцилізумаб, саріліумаб, сілтуксімаб) та ІЛ-1 (анакінра) [1, 18, 19, 26, 34];

– замісна імунотерапія (імуноглобулін для внутрішньовенного застосування (IVIG), плазма крові реконвалесцентів, мезенхімальні стовбурові клітини та їхні продукти, інтерферон) [1, 18, 26, 34].

2. Корекцію порушень системи коагуляції — профілактика ДВЗ-синдрому та тромбоемболії (низькомолекулярний гепарин) [1, 18, 19, 26, 34].

3. Лікування септичного шоку (регідрація, вазопресори).

4. Лікування дихальної недостатності (оксигенотерапія у разі SpO<sub>2</sub> менше 92 %).

Антибіотикотерапія згідно з оновленим протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [18] проводиться лише за наявності ознак приєднання бактеріальної ко-інфекції: підвищення рівня прокальцитоніну, погіршення загального стану, лихоманки, появи гнійного мокротиння (може бути запізним симптомом). У цих випадках потрібно якомога швидше призначити емпіричну антибіотикотерапію з урахуванням усіх імовірних збудників з наступною корекцією після отримання результатів мікробіологічних досліджень та клініко-лабораторних даних.

Антибіотикопрофілактику не слід проводити у хворих з COVID-19. Виключенням можуть бути хворі з тяжкими супутніми захворюваннями: декомпенсований цукровий діабет, імуносупресія та імунodefіцит, пацієнти, які перебувають на штучній вентиляції легень [18].

Натепер у багатьох країнах світу активно проводиться розробка ефективних вакцин проти COVID-19. Станом на 26 січня 2021 р. на стадії розробки знаходиться 236 вакцин, з яких 63 перебувають на етапі клінічних випробувань. Три вакцини проти COVID-19, вже схвалені до використання національними регулюючими органами. Проте жодна з них ще не включена ВООЗ в реєстр засобів для використання в надзвичайних ситуаціях і не отримала прекваліфікацію ВООЗ [46].

Неспецифічна профілактика коронавірусної інфекції полягає у веденні здорового способу життя, дотриманні правил гігієни (мити руки з милом, використовувати одноразові серветки при чханні і кашлі), проведенні дезінфекції приміщень та особистих речей, компенсації хронічної патології.

Потрібно дотримуватись соціальної дистанції та, за можливості, уникати людей, які проявляють симптоми респіраторних захворювань, а також користуватись засобами індивідуального захисту.

З огляду на темпи зростання захворюваності на території нашої країни та високі ризики поширення інфекції серед певних груп населення, зокрема медичних працівників, доцільність проведення медикаментозної профілактики COVID-19 досить актуальна. Важливим практичним завданням в цьому плані є перегляд потенціалу протимікробних засобів широкого спектра дії, особливо з противірусною активністю, які можуть бути використані для профілактики або терапії цього захворювання.

До заходів неспецифічної профілактики, які спрямовані на сприйнятливий контингент (групи ризику), можна віднести елімінаційну терапію, яка забезпечує зниження числа як вірусних, так бактеріальних збудників інфекційних захворювань; використання лікарських засобів для місцевого застосування, що володіють бар'єрними функціями; а також методи медикаментозної профілактики. У деяких країнах в умовах напруженої епідемічної ситуації була запропонована медикаментозна профілактика. Наприклад, тимчасові методичні рекомендації Російської Федерації «Профілактика, діагностика і лікування нової коронавірусної інфекції» [1] пропонують пацієнтам з груп ризику проводити медикаментозну профілактику інтерфероном-альфа або уміфеновіром, а пацієнтам, які контактували з хворими на COVID-19, — гідроксихлорохіном або комбінацією уміфеновіру з інтерфероном-альфа.

Рекомбінантний інтерферон альфа 2b (ІФН- $\alpha$ 2b) для інтраназального введення має імуномодулюючу, протизапальну і противірусну дію. Механізм дії заснований на запобіганні реплікації вірусів, що потрапляють в організм через дихальні шляхи. Уміфеновір відноситься до інгібіторів злиття (фузії) — перешкоджає злиттю ліпідної оболонки вірусу і клітинних мембран. Ці препарати призначають пацієнтам з COVID-19, проте немає достатньої доказової бази їх ефективності та безпеки [1].

Гідроксихлорохін використовується для лікування малярії та деяких інших протозойних інфекцій. А завдяки його протизапальним та імуносупресивним властивостям, цей препарат призначають при лікуванні пацієнтів з системними захворюваннями сполучної тканини, такими як ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак. Механізм противірусної дії гідроксихлорохіну ще до кінця не вивчений. З урахуванням даних досліджень, які вказують на те, що застосування гідроксихлорохіну не має позитивного ефекту на перебіг COVID-19 серед госпіталізованих пацієнтів, ВООЗ припинила клінічні випробування в групі лікування гідроксихлорохіном в рамках дослідження ефективних препаратів для боротьби з COVID-19 «Solidarity» [1, 47].

ВООЗ, FDA, CDC та ECDC не схвалено жодного лікарського засобу, який можна використовувати у вигляді до- чи постконтактної профілактики коронаві-

русної інфекції. Окрім інтерферонів, у якості засобу для профілактики інфікування коронавірусами клінічні дослідження роходить ряд препаратів [26, 34, 42].

1. Івермектин. Протипаразитарний лікарський засіб, який до недавнього часу використовувався лише у ветеринарній медицині, нещодавно був схвалений FDA для призначення пацієнтам в рамках проведення клінічних випробувань. Показано, що івермектин пригнічує реплікацію SARS-CoV-2 у культурах клітин за рахунок блокування ядерного транспортного білку імпорину- $\alpha/\beta$ -1. Однак дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки свідчать про те, що для противірусної дії івермектину потрібно досягти концентрації препарату в плазмі крові людини в 100 вищій за дозволу.

2. Вітамін С (аскорбінова кислота) — це водорозчинний вітамін, який відіграє роль антиоксиданту, здатен поглинати вільні радикали, має протизапальні властивості, впливає на клітинний імунітет та цілісність судин, а також слугує кофактором у генерації ендогенних катехоламінів. Також він посилює дію кверцетину.

3. Вітаміни групи В сприяють активації імунної відповіді, знижують рівень запальних цитокінів, підтримують цілісність ендотелію та запобігають гіперкоагуляції.

4. Вітамін D. У США відмічається високий рівень недостатності вітаміну D (25-гідроксिवітамін D  $\leq 20$  ng/mL) серед кольорового населення (представники латиноамериканської та афроамериканської національностей). Також дефіцит вітаміну D частіше трапляється у людей похилого віку, пацієнтів з ожирінням або гіпертонічною хворобою. Низький рівень вітаміну D асоціюється з вищим ризиком захворіти на негоспітальну пневмонію у людей похилого віку та дітей. Вважається, що вітамін D здатен підвищити кількість Т-лімфоцитів та збільшити їх активність. Разом з тим потрібно пам'ятати, що високий рівень вітаміну D може призвести до гіперкальціємії та нефрокальцинозу.

5. Мелатонін має антиоксидантні властивості та нормалізує циркадний ритм.

6. Цинк. Підвищена внутрішньоклітинна концентрація цинку ефективно погіршує реплікацію ряду РНК-вірусів (зокрема було продемонстровано пригнічення РНК-залежної-РНК-полімерази SARS-CoV-2 *in vitro*). Встановлено, що цинк посилює цитотоксичність та індукуює апоптоз клітин *in vitro* під впливом іонофор цинку (хлорохін, гідроксихлорохін). Точний рівень цинку в організмі визначити непросто, оскільки цей мікроелемент входить до складу різних білків та нуклеїнових кислот. Тривале вживання цинку може спричинити дефіцит міді з подальшими зворотними гематологічними порушеннями (анемією, лейкопенією) та потенційно незворотними неврологічними проявами (мієлопатією, парестезією, атаксією, м'язовою спастичністю). Крім того, пероральний прийом цинку може зменшити всмоктування препаратів, які зв'язуються з полівалентними катіонами.

7. Кверцетин (рослинний поліфенол) має прямі віруліцидні властивості проти ряду вірусів, включаючи SARS-CoV-2, і є потужним антиоксидантом та протизапальним агентом. Крім того, кверцетин відіграє роль іонофору для цинку. Кверцетин потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам із гіпотиреозом під контролем рівня тиреотропного гормону.

8. Омега-3 жирні кислоти мають протизапальні властивості та можуть проявляти противірусні властивості.

9. Вітамін E і селен за допомогою антиоксидантної дії збільшують кількість Т-лімфоцитів, посилюють секрецію цитокінів IL-2, підвищують активність NK-клітин та, як наслідок, зменшують ризик інфікування.

10. Магній. Дефіцит магнію пов'язаний зі зниженням активності імунних клітин та посиленням запалення, включаючи підвищення рівня IL-6. Також відомо, що магній регулює обмін вітаміну D.

Очевидно, що пацієнти з дефіцитом вітамінів та мікроелементів більш схильні до інфікування та в подальшому — до тяжчого перебігу захворювання. Тобто першочерговою метою призначення вітамінів та мікроелементів є ліквідація їх дефіциту. Проте досягнути цього можна і іншим шляхом — дотримуючись принципів раціонального збалансованого харчування та здорового режиму сну.

Варто наголосити, що на даний час всі вищеперераховані препарати можна призначати для профілактики та лікування коронавірусної інфекції винятково лише у ході клінічних випробувань. Жоден з даних лікарських засобів ще не довів своєї ефективності та потребує подальших досліджень. Не до кінця вивчена їх взаємодія з іншими медикаментами. Не доведена користь додаткової стимуляції імунної відповіді організму. Також потрібно зауважити, що, будучи препаратами системної дії, перераховані лікарські засоби можуть викликати ряд часом серйозних побічних реакцій.

На відміну від противірусних засобів, препарати, які володіють віруліцидною дією, здатні боротися з вірусами без впливу на клітини макроорганізму. Тому з метою профілактики коронавірусної інфекції перспективним є застосування антимікробного лікарського засобу — декаметоксину. Це біс-четвертинна амонієва сполука, напівсинтетичний препарат, поверхнево-активний катіонний детергент. Декаметоксин складається із синтетичної декаметилової частини молекули і ментолового ефіру олії м'яти перцевої [17, 22]. Його унікальною властивістю є відсутність взаємодії з клітинами людини, завдяки чому він не всмоктується з поверхні слизових оболонок і тому відсутній ризик виникнення системних побічних ефектів. Також він не спричинює подразнення слизових оболонок, а отже і місцевих побічних ефектів [4, 13].

Антимікробний спектр декаметоксину вивчено на 350 штаммах мікроорганізмів [4]. Результати експериментальних досліджень показали, що цей антисептик має широкий спектр дії. Декаметоксин проявляє бактерицидний вплив стосовно грампозитивних

(стафілококи, стрептококи, коринебактерії, капсульні бактерії) та грамнегативних мікроорганізмів (синьогнійна паличка, ешерихії, сальмонели, шигели, клебсієли, вібріони), має фунгіцидну дію (на дріжджоподібні гриби, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, деякі види пліснявих грибів (аспергіли, пеніцили)), протипротозойну дію (на трихомонади, лямблії) та віруліцидну дію (на складні ліпофільні віруси грипу А, В, простого герпесу, вірус везикулярного стоматиту, ВІЛ-1, віруси гепатиту) [4, 13, 15, 16, 20, 22]. Декаметоксин руйнує екзотоксини бактерій і знижує адгезію коринебактерій, сальмонел, стафілококів [15, 22]. Утворення стійких до декаметоксину форм мікроорганізмів у разі тривалого застосування відбувається повільно й не перевищує ефективних концентрацій препарату [4, 22]. Декаметоксин потенціює дію різних груп антибіотиків (цефалоспоринони, карбапенеми, аміноглікозиди, фторхінолони, поліміксини) [4, 14].

Доведена ефективність місцевого застосування декаметоксину у комплексному лікуванні пацієнтів гінекологічного профілю, при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин (абсцеси, карбункули, флегмони) та ЛОР-органів, для профілактики та лікування інфекційних гнійно-запальних ускладнень у хворих з важкою термічною травмою, а також під час виконання абдомінальних оперативних втручань.

Декаметоксин успішно застосовується в лікуванні хворих з інфекційними загостреннями бронхіальної астми [2]. Було доведено, що додавання декаметоксину до базисної терапії у таких пацієнтів сприяє позитивній динаміці стосовно інтоксикаційного синдрому й швидшому (у середньому на 1–2 дні) зникненню субфебрилітету, рясного потовиділення й головного болю порівняно з контролем. Водночас має місце швидша позитивна динаміка щодо зменшення симптомів астми в денний і нічний час і потреби в бронхолітиках. Бактеріальні ускладнення в пацієнтів, які отримували декаметоксин, спостерігалися у 2,3 рази рідше, ніж у контрольній групі [2, 4].

Додаткове інгаляційне застосування декаметоксину у комплексному лікуванні пацієнтів з інфекційним загостренням хронічного бронхіту дозволяє зменшити вираженість і тривалість (у середньому на 1–2 дні) проявів інтоксикаційного синдрому та катаральних проявів і скоротити тривалість інфекційного загострення хронічного бронхіту в середньому на 1,6 дня, скоротити середню тривалість застосування антибіотиків на 2,1 дня і дає змогу уникнути невідправданого призначення антибактеріальних препаратів за нетяжкого перебігу інфекційного загострення хронічного бронхіту [4, 7].

Потрібно зазначити, що небулайзерна терапія є сучасним засобом доставки препаратів у дихальні шляхи, ефективність і безпека застосування якого науково обґрунтована, зокрема, у осіб з тяжкою соматичною патологією, пацієнтів похилого віку та дітей [11]. Застосування декаметоксину для лікування інфекцій нижніх дихальних шляхів є патогенетично обґрунтованим завдяки лікарській формі стерильного розчину для

інгаляційного застосування за допомогою небулайзера. Небулайзерна терапія дає змогу застосовувати лікарські речовини в незміненому вигляді, які діють ефективніше при захворюваннях дихальних шляхів і легень. Інгаляційна доставка ліків дає можливість створити високу концентрацію безпосередньо у місці ураження і дає змогу мінімізувати системні ефекти, що особливо важливо для лікування захворювань органів дихання, які мають тяжкий перебіг [3, 11].

Проведене нами дослідження [9] показало, що декаметоксин виявляє чітко виражену віруліцидну активність щодо прототипного штаму коронавірусу інфекційного бронхіту IBV. Було доведено, що в концентрації 200 мкг/мл засіб повністю інактивує 100–1000 інфекційних доз вірусу при тривалості експозиції 30 хвилин без проявів цитотоксичної дії при серійних розведеннях. Виявлені віруліцидні властивості декаметоксину дозволяють рекомендувати його як дезінфікуючий засіб з метою неспецифічної профілактики коронавірусної інфекції у дорослих людей.

В Україні є зареєстровані препарати декаметоксину у вигляді розчинів для зовнішнього, внутрішньопорожнинного та інгаляційного застосування, очних/вушних крапель та таблеток для сублінгвального розсмоктування. Застосування декаметоксину у комплексній профілактиці коронавірусної інфекції можна проводити *off-label* наступним чином [7]:

1. З метою попередження передачі коронавірусу контактним шляхом: регулярне оброблення рук розчином декаметоксину (0,2 або 0,25 мг/мл) — 3–5 мл розчину ретельно розподілити по внутрішній і зовнішній поверхні кисті, міжпальцевих проміжках і

навколони́гтевих ділянках, нижній третині передпліччя протягом 1–2 хв. Після цього шкіру висушити. Кратність обробки — якнайчастіше.

2. З метою захисту слизової оболонки ока від проникнення коронавірусу: закапувати у кон'юнктивальний мішок по 2–3 краплі розчину декаметоксину (0,2 мг/мл) 2–3 рази на добу протягом періоду епідеміологічної небезпеки.

3. З метою захисту слизової оболонки носу та ротоглотки від проникнення коронавірусу:

– полоскати порожнину рота і зів розчином декаметоксину (0,2 мг/мл) по 25–50 мл 2–3 рази на день. Після полоскання протягом 1 год утримуватися від прийому їжі та пиття;

– закапувати розчин декаметоксину (0,2 мг/мл) по 3–5 крапель в кожний носовий хід 2–3 рази на день.

4. З метою захисту дихальних шляхів від проникнення коронавірусу — інгаляції за допомогою небулайзера по 2 мл розчину декаметоксину (0,2 мг/мл) 2–3 рази на добу.

Новітня історія демонструє, що коронавіруси людини посідають важливе місце серед вірусних збудників респіраторних інфекцій. Вони постійно циркулюють в природі, зумовлюючи до 28 % інфекцій нижніх дихальних шляхів, здатні викликати такі тяжкі ускладнення, як пневмонія та ГРДС. На жаль, засобів специфічної етіотропної терапії та профілактики коронавірусної інфекції не існує. Натомість виявлені віруліцидні властивості декаметоксину по відношенню до коронавірусів, а також безпечність його застосування, дозволяють рекомендувати даний препарат з метою неспецифічної профілактики коронавірусної інфекції.

## CORONAVIRUS INFECTION: TYPES, CLINICAL FEATURES, WAYS OF PREVENTION

O. L. Bororova

SO «Yanovsky National institute of phthiology and pulmonology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract.** In 2019-2021 the world faces a pandemic of a new disease – COVID-19, caused by a new human coronavirus – SARS-CoV-2. However, human coronaviruses have been discovered only in the 1960s. They are constantly circulating in nature. During last twenty years members of the *Coronaviridae* family have caused epidemics twice. And both times coronavirus disease was characterized by a severe course due to the development of SARS and acute respiratory distress syndrome (ARDS). This paper presents an overview of the data published as at January 2021. A brief description of the representatives of the *Coronaviridae* family is given: historical background, morphology, epidemiology, resistance to physico-chemical factors. The paper presents the clinical manifestations of coronavirus infection, complications of the disease and modern approaches to treatment. There is a brief description of potential drugs for non-specific infection prophylaxis. As there are currently no specific etiotropic agents for the treatment and prevention of coronavirus infection (antivirals are undergoing clinical trials and institutions all over the world are working to develop vaccine), an urgent problem worldwide is the search for new and already known agents with virucidal activity against these pathogens. The use of quaternary ammonium compounds is promising method in this direction. Decamethoxine as a representative of this group is characterized by a broad antimicrobial spectrum and lack of interaction with human cells. Based on our study of the virucidal activity of decamethoxine against a prototype coronavirus strain, we propose a method of preventing coronavirus infection by disinfection of skin and mucous membranes with a solution of decamethoxine.

**Key words:** coronaviruses, COVID-19, pathogenesis, clinical course, treatment, prevention,

Olena L. Bororova,  
junior researcher of the department of treatment technologies for nonspecific lung diseases  
SO «Yanovsky National institute of phthiology and pulmonology NAMS of Ukraine»,  
10 Amosova Str., 03038, Kyiv, Ukraine,  
E-mail: elena\_bororova@ukr.net  
Asthma and Allergy, 2021, 1, P. 49–57.

## КОРОНАВИРУСНА ІНФЕКЦІЯ: ВИДИ, КЛІНІЧЕСЬКІ ОСОБЕННОСТІ, ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ

Е. Л. Боророва

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Резюме.** В 2019–2021 гг. мир столкнулся с пандемией нового заболевания – COVID-19, обусловленного новым коронавирусом человека – SARS-CoV-2. Однако коронавирусы, способные инфицировать человека, известны с 1960-х годов. Они постоянно циркулируют в природе. До прошлого года представители данного семейства уже дважды вызвали эпидемии, характерной чертой которых было тяжелое течение заболевания, обусловленное развитием атипичной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В работе представлен обзор данных, обнародованных в литературных источниках по состоянию на январь 2021 г. Приведена краткая характеристика представителей семейства коронавирусов: историческая справка, морфология, устойчивость к физико-химическим факторам, эпидемиология. В работе представлены клинические проявления коронавирусной инфекции, осложнения течения заболевания и современные подходы к лечению. Приведена краткая характеристика потенциальных лекарственных средств для проведения неспецифической медикаментозной профилактики. Поскольку на сегодняшний день не существует специфических этиотропных средств лечения и профилактики коронавирусной инфекции (противовирусные средства проходят клинические исследования, ведется разработка вакцин), крайне актуальной проблемой во всем мире является поиск новых и уже известных средств с вирулицидной активностью по отношению к этим возбудителям. Перспективным в этом направлении является применение четвертичных аммониевых соединений. Представителем этой группы является декаметоксин, который характеризуется широким противомикробным спектром и отсутствием взаимодействия с клетками человека. На основе проведенного нами исследования вирулицидной активности декаметоксина по отношению к прототипному штамму коронавирусов предлагается метод профилактики инфицирования коронавирусом путем обработки кожи и слизистых оболочек раствором декаметоксина.

**Ключевые слова:** коронавирусы, COVID-19, патогенез, клиническое течение, лечение, профилактика, декаметоксин.

Е. Л. Боророва,

младший научный сотрудник отделения технологий лечения неспецифических заболеваний легких  
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,  
Украина, г. Киев, ул. Амосова, 10, 03038,  
E-mail: elena\_bororova@ukr.net  
Астма и Аллергия, 2021, № 1, С. 49–57.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020:236. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_\(v.9\).pdf?1603730062](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_(v.9).pdf?1603730062) (дата звернення: 30.10.2020).
2. Гуменюк МІ, Опімах СГ, Гуменюк ГЛ, та ін. Декаметоксин: допомога хворим з інфекційними загостреннями бронхіальної астми. Укр пульмонолог журн. 2019;2:25–32. DOI: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-25-32.
3. Гуменюк МІ, Денисова ОВ, Гуменюк ГЛ, та ін. Декаметоксин: небулайзерна терапія інфекційного загострення хронічного бронхіту. Астма та алергія. 2019;3:17–28. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-3-17-28.
4. Гуменюк МІ, Гуменюк ГЛ, Опімах СГ. Ефективність декаметоксину проти складних вірусів, незалежно від їх антигенної будови: перспективи використання при сучасних вірусних захворюваннях дихальних шляхів. Актуальна інфектологія. 2020;8(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2312-413x.8.1.2020.196168>.
5. Дзюблик ІВ, Обертинська ОВ. Коронавіруси людини та захворювання органів дихання. Здоров'я суспільства. 2015;1–2:39–47.
6. Дзюблик ОЯ, Дзюблик ІВ, Сухін РЕ, та ін. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію. Укр пульмонолог журн. 2010;1:27–30.
7. Дзюблик ОЯ, Дзюблик ІВ, Дзюблик ЯО, та ін. Методи профілактики коронавірусної інфекції декаметоксином у дорослих осіб: інформаційний лист — екстрений. Київ: НІПІ НАМН України; 2020. 4 с.
8. Дзюблик ОЯ, Гуменюк МІ, Капітан ГБ, та ін. Ефективність та безпека інгаляційного застосування декаметоксину в лікуванні хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту. Астма та алергія. 2015;4:22–27.
9. Дзюблик ОЯ, Дзюблик ІВ, Трохименко ОП, та ін. Віруліцидна дія декаметоксину *in vitro* по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту. Укр пульмонолог журн. 2020;2:27–30. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-27-30.
10. Добрянський ДВ, Гуменюк ГЛ, Дудка ПФ, та ін. Небулайзерна терапія: практичні аспекти. Астма та Алергія. 2018;3:54–62. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-54-62

### REFERENCES

1. Vremennye metodicheskiye rekomendatsyy «Profylaktyka, dyahnostyka y lechenye novoi koronavyrusnoi ynfektsyy (COVID-19)». Versiya 9 (03.09.2020). Mynysterstvo zdrovokhraneniya Rossyiskoi Federatsyy (Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020). Ministry of Health of the Russian Federation). 2020:227. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf) (last accessed: 30.10.2020).
2. Gumeniuk MI, Opimakh SH, Gumeniuk GL, et al. Dekametoksyn: dopomoha khvorym z infektsiinymy zahostrenniamy bronkhialnoi astmy (Decamethoxine: care for patients with infectious exacerbations of bronchial asthma). Ukr Pulmonol J. 2019;2:25–32. DOI: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-25-32.
3. Gumeniuk MI, Denysova OV, Gumeniuk GL, et al. Dekametoksyn: nebulayzerna terapiia infektsiinoho zahostrennia khronichnoho bronkhitu (Decamethoxine: nebulizer therapy of infectious exacerbation of chronic bronchitis). Asthma and allergy. 2019;3:17–28. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-3-17-28.
4. Gumeniuk MI, Gumeniuk GL, Opimakh SH. Efektyvnist dekametoksynu proty skladnykh virusiv, nezalezno vid yikh antyhennoi budovy: perspektivy vykorystannia pry suchasnykh virusnykh zakhvoriuvanniakh dykhalnykh shliakhiv (Efficacy of decamethoxine against complex viruses, regardless of their antigenic structure: prospects for use in modern viral diseases of the respiratory tract). Aktualnaia ynfektologiya. 2020;8(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2312-413x.8.1.2020.196168>.
5. Dziublyk IV, Obertynska OV. Koronavirusy liudyny ta zakhvoriuvannia orhaniv dykhannia (Human coronaviruses and respiratory diseases). Zdorovia suspilstva. 2015;1–2:39–47.
6. Dziublyk OIa, Dziublyk IV, Sukhin Rie, et al. Spektr virusnykh zbudnykiv u khvorykh na nehospitalnu pnevmoniiu (Spectrum of viral pathogens in patients with community-acquired pneumonia). Ukr Pulmonol J. 2010;1:27–30.
7. Dziublyk OIa, Dziublyk IV, Dziublyk YaO, et al. Metody profylaktyky koronavirusnoi infektsii dekametoksynom u doroslykh osob : informatsiinyi lyst — ekstreyni (Methods of prevention of coronavirus infection with decamethoxine in adults: information letter — emergency). Kyiv: NIFP NAMN Ukrainy; 2020. 4 s.

11. Дуда ОК, Коцюбайло ЛП, Обертинська ОВ, та ін. Коронавірусна інфекція: поліморфізм клінічних симптомів. Профілактична медицина. 2014;3-4(23):50.
12. Застосування ліків при COVID-19. URL: <http://covid19.dec.gov.ua/#rec188570508> (дата звернення: 08.08.2020).
13. Інструкція для медичного застосування препарату ДЕКАСАН® (DEKASANUM): затв. наказом МОЗ від 22.12.2016 р. № 1391. URL : <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=41615> (дата звернення: 04.06.2020).
14. Ковальчук ВП, Кондратюк ВМ, Фомина НС, та ін. Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування антибіотиків і декасану. Медицина невідкладних станів. 2017;8(87):39–42. DOI: 10.22141/2224-0586.8.87.2017.121324.
15. Палій ВГ, Назарчук ОА, Палій ДВ, та ін. Обґрунтування медичного застосування антимікробних засобів, що містять декаметоксин. Буковинський медичний вісник. 2017;1(81):100–105.
16. Панчук СІ, Гуменюк МІ, Трохименко ОП, та ін. Віруліцидна дія декаметоксину по відношенню до вірусних тригерів інфекційного загострення бронхіальної астми. Укр пульмонол журн. 2014;2:48–51.
17. Панчук СІ, Трохименко ОП. Характеристики цитотоксичної дії декаметоксину в різних культурах клітин. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;2:69–73.
18. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2020 року № 3094). URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2020\\_762\\_protokol\\_covid19.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2020_762_protokol_covid19.pdf) (дата звернення: 26.01.2021).
19. Рекалова ОМ. COVID-19 — нова вірусна інфекція: патогенез, діагностика, лікування. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2(41):7–20. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-2-7>.
20. Трохименко ОП, Панчук СІ, Гуменюк МІ, та ін. Визначення in vitro віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних вірусів — як можливих тригерів інфекційного загострення бронхіальної астми. Профілактична медицина. 2013;3–4(21):78–84.
21. Фещенко ЮІ, Дзюблик ОЯ, Дзюблик ЯО, та ін. Негоспітальна пневмонія, асоційована з COVID-19: погляд на лікування. Укр пульмонол журн. 2020;2:5–12. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12.
22. Халєєва ОЛ, Печенізька ЛО. Перспективи використання солей четвертинних амонієвих основ у м'яких лікарських препаратах для лікування дерматомікозів. Український біофармацевтичний журнал. 2012;3(20):28–32.
23. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, et al. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses*. 2012;4(6):1011–1033. DOI: 10.3390/v4061011.
24. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x.
25. Cimolai N. Environmental and decontamination issues for human coronaviruses and their potential surrogates. *Journal of medical virology*. 2020;92:2498–2510. DOI: 10.1002/jmv.26170.
26. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, et al. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018;100:163–188. DOI: 10.1016/bs.aivir.2018.01.00.
27. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (дата звернення: 26.01.2021).
28. Enjuanes L, Zuñiga S, Castaño-Rodríguez C, et al. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Adv Virus Res*. 2016;96:245–286. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.003.
29. Friedman N, Alter H, Hindiyeh M, et al. Human Coronavirus Infections in Israel: Epidemiology, Clinical Symptoms and Summer Seasonality of HCoV-HKU1. *Viruses*. 2018;10(10):515. DOI: 10.3390/v10100515.
30. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *Nat Commun* 11;4704. DOI: 10.1101/2020.04.14.20065771.
31. Hudson CB, Beaudette FR. Infection of the cloaca with the virus of infectious bronchitis. *Science*. 1932;76(1958):34. DOI: 10.1126/science.76.1958.34-a.
32. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. adults. *N Engl J Med*. 2015;373:415–427. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.
33. Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246–251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
34. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014–2017. *J Clin Virol*. 2018;101:52–56. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.01.019.
35. Marik P. EVMS critical care COVID-19 management protocol. URL: [https://www.evms.edu/media/evms\\_public/departments/internal\\_medicine/EVMS\\_Critical\\_Care\\_COVID-19\\_Protocol.pdf](https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf) (дата звернення: 26.01.2021).
36. Dziublyk OIa, Gumeniuk MI, Kapitan HB, та ін. Efektyvnist ta bezpeka inhaliatsiinoho zastosuvannia dekametoksynu v likuvanni khvorykh z infektsiinym zahostrenniem khronichnoho bronkhitu (Efficacy and safety of inhaled decamethoxine in the treatment of patients with infectious exacerbation of chronic bronchitis). *Asthma and allergy*. 2015;4:22–27.
37. Dziublyk OIa, Dziublyk IV, Trokhymenko OP, та ін. Virulitsydna diia dekametoksynu in vitro po vidnoshenni do koronavirusu infektsiinoho bronkhitu (Virulicidal action of decamethoxine in vitro against coronavirus of infectious bronchitis). *Ukr Pulmonol J*. 2020;2:27–30. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-27-30.
38. Dobrianskyi DV, Gumeniuk GL, Dudka PF, та ін. Nebulaizerna terapiia: praktychni aspekty (Nebulizer therapy: practical aspects). *Asthma and allergy*. 2018;3:54–62. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-54-62.
39. Duda OK, Kotsiubailo LP, Obertynska OV, та ін. Koronavirusna infektsiia: polimorfizm klinichnykh symptomiv (Coronavirus infection: polymorphism of clinical symptoms). *Profilaktychna medytsyna*. 2014;3-4(23):50.
40. Zastosuvannia likiv pry COVID-19 (The use of drugs in COVID-19). URL: <http://covid19.dec.gov.ua/#rec188570508> (last accessed: 08.08.2020).
41. Instruktisia diia medychnoho zastosuvannia preparatu DEKASAN® (DESASANUM): zatv. nakazom MOZ vid 22.12.2016 r. № 1391 (Instructions for medical use of the drug DEKASAN® (DESASANUM): approved. by order of the Ministry of Health). URL : <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=41615> (last accessed: 04.06.2020).
42. Kovalchuk VP, Kondratiuk VM, Fomina NS, та ін. Mikrobiolohichne obgruntuвання dotsilnosti kombinovanoho zastosuvannia antybiotykv i Dekasanu (Microbiological substantiation of expediency of combined use of antibiotics and Dekasan). *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2017;8(87):39–42. DOI: 10.22141/2224-0586.8.87.2017.121324.
43. Palii VH, Nazarchuk OA, Palii DV, та ін. Obhruntuвання medychnoho zastosuvannia antymikrobynykh zasobiv, shcho mistiat dekametoksyn (Rationale for the medical use of antimicrobials containing decamethoxine). *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2017;1(81):100–105.
44. Panchuk SI, Gumeniuk MI, Trokhymenko OP, та ін. Virulitsydna diia dekametoksynu po vidnoshenni do virusnykh tryheriv infektsiinoho zahostrennia bronkhialnoi astmy (Virulicidal action of decamethoxine in relation to viral triggers of infectious exacerbation of bronchial asthma). *Ukr Pulmonol J*. 2014;2:48–51.
45. Panchuk SI, Trokhymenko OP. Kharakterystyky tsytotoksychnoi dii dekametoksynu v riznykh kulturakh klityn (Characteristics of cytotoxic action of decamethoxine in different cell cultures). *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*. 2014;2:69–73.
46. Protokol «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 02 kvitnia 2020 roku № 762 (u redaktcii nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 31 hrudnia 2020 roku № 3094) (Protocol “Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)”: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 2, 2020 № 762 (as amended by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 31, 2020 № 3094). URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2020\\_762\\_protokol\\_covid19.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2020_762_protokol_covid19.pdf) (last accessed: 26.01.2021).
47. Rekalova OM. COVID-19 — nova virusna infektsiia: patohenez, diahnostyka, likuvannia (COVID-19 - a new viral infection: pathogenesis, diagnosis, treatment). *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*. 2020;2(41):7–20. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-2-7>.
48. Trokhymenko OP, Panchuk SI, Gumeniuk MI, та ін. Vyznachennia in vitro virulitsydnioi dii dekametoksynu na modeliakh prostykh i skladnykh virusiv — yak mozhlyvykh tryheriv infektsiinoho zahostrennia bronkhialnoi astmy (Determination of in vitro virulicidal action of decamethoxine in models of simple and complex viruses - as possible triggers of infectious exacerbation of bronchial asthma). *Profilaktychna medytsyna*. 2013;3-4(21):78–84.
49. Feshchenko YuI, Dziublyk OIa, Dziublyk YaO, та ін. Nehospitalna pnevmonii, asotsiovana z COVID-19: pohliad na likuvannia (Nosocomial pneumonia associated with COVID-19: a look at treatment). *Ukr Pulmonol J*. 2020;2:5–12. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12.
50. Khaliieva OL, Pechenizka LO. Perspektyvy vykorystannia solei chetvertynnykh amoniievykh osnov u miakykh likarskykh preparatakh diia likuvannia dermatomikoziv (Prospects for the use of Quaternary ammonium base salts in mild drugs for the treatment of dermatomycoses). *Ukrainskyi biofarmatevtychnyi zhurnal*. 2012;3(20):28–32.
51. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, et al. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses*. 2012;4(6):1011–1033. DOI: 10.3390/v4061011.
52. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x.
53. Cimolai N. Environmental and decontamination issues for human coronaviruses and their potential surrogates. *Journal of medical virology*. 2020;92:2498–2510. DOI: 10.1002/jmv.26170.
54. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, et al. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018;100:163–188. DOI: 10.1016/bs.aivir.2018.01.00.
55. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (last accessed: 26.01.2021).



35. Metlay JP, Waterer JW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200(7). DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
36. Nickbakhsh S, Ho A, Marques DFP, et al. Epidemiology of Seasonal Coronaviruses: Establishing the Context for the Emergence of Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(1):17–25. DOI: 10.1093/infdis/jiaa185.
37. Noviello S, Huang DB. The Basics and the Advancements in Diagnosis of Bacterial Lower Respiratory Tract Infections. *Diagnostics*. 2019;9(2):37. DOI: 10.3390/diagnostics9020037.
38. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *The Lancet*. 2015;386(9998):1097–1108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4.
39. Ramsey CD, Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013;29(4):1069–1086. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.06.003.
40. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathogens and Disease*. 2019;77(9):5. DOI: 10.1093/femspd/ftaa006.
41. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* 2021;143:1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>.
42. Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.007>.
43. Su Sh, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends in Microbiology*. 2016;24(6):490–502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
44. Virus Taxonomy: 2019 Release. URL: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (дата звернення: 20.08.2020).
45. Walsh EE, Shin JH, Falsey AR. Clinical impact of human coronaviruses 229E and OC43 infection in diverse adult populations. *J Infect Dis*. 2013;208(10):1634–42. DOI: 10.1093/infdis/jit393.
46. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. URL: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines) (дата звернення: 26.01.2021).
47. WHO Solidarity trial consortium, Pan H., et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 — interim WHO SOLIDARITY trial results. *MedRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>.
48. Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, et al. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1–42. DOI: 10.1007/82\_2017\_25.
49. Zhao Y, Shang Y, Song W, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
27. Enjuanes L, Zuñiga S, Castaño-Rodríguez C, et al. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Adv Virus Res*. 2016;96:245–286. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.003.
28. Friedman N, Alter H, Hindiyeh M, et al. Human Coronavirus Infections in Israel: Epidemiology, Clinical Symptoms and Summer Seasonality of HCoV-HKU1. *Viruses*. 2018;10(10):515. DOI: 10.3390/v10100515.
29. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *Nat Commun* 11;4704. DOI: 10.1101/2020.04.14.20065771.
30. Hudson CB, Beaudette FR. Infection of the cloaca with the virus of infectious bronchitis. *Science*. 1932;76(1958):34. DOI: 10.1126/science.76.1958.34-a.
31. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. adults. *N Engl J Med*. 2015;373:415–427. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.
32. Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246–251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
33. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014–2017. *J Clin Virol*. 2018;101:52–56. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.01.019.
34. Marik P. EVMS critical care covid-19 management protocol. URL: [https://www.evms.edu/media/evms\\_public/departments/internal\\_medicine/EVMS\\_Critical\\_Care\\_COVID-19\\_Protocol.pdf](https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf) (last accessed: 26.01.2021).
35. Metlay JP, Waterer JW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200(7). DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
36. Nickbakhsh S, Ho A, Marques DFP, et al. Epidemiology of Seasonal Coronaviruses: Establishing the Context for the Emergence of Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(1):17–25. DOI: 10.1093/infdis/jiaa185.
37. Noviello S, Huang DB. The Basics and the Advancements in Diagnosis of Bacterial Lower Respiratory Tract Infections. *Diagnostics*. 2019;9(2):37. DOI: 10.3390/diagnostics9020037.
38. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *The Lancet*. 2015;386(9998):1097–1108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4.
39. Ramsey CD, Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013;29(4):1069–1086. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.06.003.
40. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathogens and Disease*. 2019;77(9):5. DOI: 10.1093/femspd/ftaa006.
41. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* 2021;143:1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>.
42. Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.007>.
43. Su Sh, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends in Microbiology*. 2016;24(6):490–502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
44. Virus Taxonomy: 2019 Release. URL: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (last accessed: 20.08.2020).
45. Walsh EE, Shin JH, Falsey AR. Clinical impact of human coronaviruses 229E and OC43 infection in diverse adult populations. *J Infect Dis*. 2013;208(10):1634–42. DOI: 10.1093/infdis/jit393.
46. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. URL: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines) (дата звернення: 26.01.2021).
47. WHO Solidarity trial consortium, Pan H., et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 — interim WHO SOLIDARITY trial results. *MedRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>.
48. Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, et al. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1–42. DOI: 10.1007/82\_2017\_25.
49. Zhao Y, Shang Y, Song W, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.

Надійшла до редакції: 26.01.2021 р.

Прийнято до друку: 09.02.2021 р.

**О. Л. Боророва**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0003-2930-6735>