

УДК 616.24-008.4-036.22

Тяжелый острый респираторный синдром: новые фрагменты головоломки

А.И. Синопальников, А.В. Воробьев

Кафедра пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей
Министерства обороны РФ, Москва, Россия

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) – новое высококонтагиозное респираторное заболевание вирусной этиологии, впервые появившееся в ноябре 2002 года на территории провинции Гуандун на юге Китая и стремительно распространившееся по территории 29 государств Европы, Азии, Северной и Южной Америки и Австралии. Ценой экстраординарных усилий мирового сообщества пандемия была

остановлена, однако спустя несколькими более 5 месяцев было сообщено о новых случаях ТОРС с неустановленным источником инфицирования. В данной статье содержатся дополненные с учетом современных представлений данные о заболевании.

Ключевые слова: ТОРС, вирусная инфекция, эпидемиология, эпидемия.

Severe Acute Respiratory Syndrome: New Pieces of Puzzle

A. Sinopalnikov, A. Vorobiov

Department of Pulmonology, State Institute of Postgraduate Medical Education of the Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is a new highly contagious disease, which first appeared in Guangdong province on the south of continental China and spread through 29 countries of Europe, Asia, North and South America, Africa and Australia. Pandemic was stopped at the cost of

extraordinary effort of world community but five months later new cases of SARS with no data about the source of infection appeared. This article contains recent update on SARS.

Key words: SARS, viral infection, epidemiology, outbreak.

5 июля 2003 г. эксперты ВОЗ объявили об окончании пандемии тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в Тайване, последнем в числе регионов с продолжающимся распространением этой инфекции. Новое заболевание, вызванное неизвест-

ной прежде разновидностью коронавируса, поразило более 8 тыс. человек и завершилось для более 700 из них летальным исходом. Прямые и косвенные затраты, направленные на борьбу со стремительным распространением этой инфекции, составили несколько десятков миллиардов долларов. В условиях недостаточного знания природы заболевания, отсутствия эффективной вакцины и действенной этиотропной терапии ценой экстраординарных противоэпидемических мероприятий пандемия была взята под контроль. До конца 2003 г. было выявлено всего два случая заболевания,

Контактный адрес:
Александр Игоревич Синопальников
Тел./факс: (095) 263-5372
Эл. почта: aisyn@online.ru

развившегося у сотрудников лабораторий, работавших с культурой нового коронавируса и которые, к счастью, не привели к новой эпидемической вспышке ТОРС.

Однако в начале 2004 г. ТОРС вновь напомнил о себе: в январе в КНР было зафиксировано четыре новых, не связанных между собой случая заболевания, источники которых не были установлены.

Предыдущая статья, посвященная ТОРС, была опубликована в 3-м номере журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» (2003 г., с. 225–242). Что же изменилось в представлениях об этом заболевании за прошедшие полгода?

Краткое изложение истории развития пандемии ТОРС

Начало пандемии

Первые упоминания о неизвестной ранее форме «атипичной пневмонии», резистентной к проводимой терапии, появились 16 ноября 2002 г. Официально местом зарождения пандемии признается провинция Гуандун, расположенная на юге континентальной части КНР (рис.1). Местность характеризуется теплым и влажным климатом; плотность населения в провинции высока – около 445 человек на 1 кв. км; основное занятие жителей провинции – сельскохозяйственные работы.

ТОРС оказался совершенно новым для человечества заболеванием. В силу этого, а также ряда других обстоятельств, среди которых: жесткая цензура в средствах массовой информации, недоста-

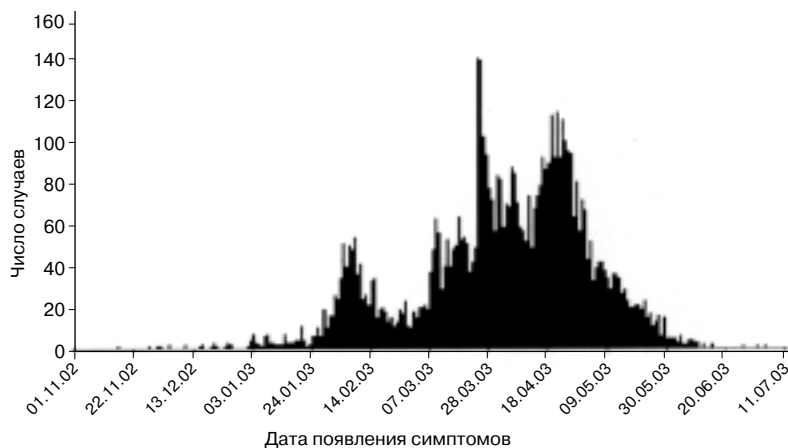


Рис. 2. Динамика появления новых случаев вероятного ТОРС (по дате появления симптомов) по всему миру ($n=5910$) с 1.11.02 по 10.07.03 (не указано 2527 случаев заболевания, в том числе 2521 случай в Китае с неизвестной датой появления симптомов). Адаптировано из: www.who.int/csr/sars/epicurve/epiindex/en/index1.html.



Рис. 1. Дельта реки Чжуцзян (провинция Гуандун, КНР). Подчеркнуты названия городов, в которых были отмечены первые случаи ТОРС.

точно развитая инфраструктура сельских районов провинции и пр. - с определенностью назвать «место рождения» первого случая этого заболевания не представляется возможным. С достаточной долей определенности можно назвать лишь область зарождения пандемии – дельту реки Чжуцзян. Проведенный позже экспертами ВОЗ и представителями здравоохранения Китая ретроспективный анализ позволил установить, что первые 7 случаев заболевания (из известных) были зафиксированы в различных населенных пунктах провинции Гуандун, при этом очевидной связи между этими случаями выявить не удалось. Было также установлено, что 6 из 7 случаев стали начальными звеньями 2–3-уровневых цепочек заболевания (к 30 ноября 2002 г. уже было известно о 34 случаях заболевания ТОРС).

Идентификация возбудителя ТОРС

В начале марта 2003 г. исследователи из Гонконга и Германии объявляют об обнаружении в респираторном секрете, полученном от больных ТОРС, микроорганизма, идентифицированного как метапневмовирус (hMPV, *человеческий метапневмовирус*) [1]. Вирус обнаруживали в большинстве случаев, хотя и не всегда.

17 марта 2003 г. ВОЗ инициируется программа сотрудничества ве-

дущих мировых исследовательских центров по идентификации возбудителя ТОРС. Для обмена информацией организуется уникальная высокоскоростная защищенная телекоммуникационная сеть. Акцент в сотрудничестве делается на максимально открытый и интенсивный обмен оперативно получаемой информацией. 24 марта 2003 г. исследователи из Гонконга объявляют о выделении от больных ТОРС микроорганизма из семейства *Coronaviridae* [2, 3]. Аналогичные данные были получены в лабораториях США и Германии.

Анализ гена, кодирующего синтез полимеразы вируса, указывает на отличие вируса от прежде известных представителей этого семейства, вызывающих заболевания у человека. Новую разновидность коронавируса предлагается назвать «ТОРС-ассоциированный коронавирус Урбани» (ТОРС-аКВ). 12 апреля 2003 года Центром геномных исследований Майкла Смита (The Michel Smith Genome Sciences Centre) сообщается о завершении секвенирования РНК вируса. 16 апреля 2003 г. ВОЗ подтверждает роль новой разновидности коронавируса как возбудителя ТОРС в соответствии с постулатами Коха.

Таким образом, благодаря исключительной по интенсивности работе и тесному сотрудничеству исследователей идентификация возбудителя заболевания выполняется в беспрецедентно короткие сроки - немногим более месяца. Кажется, что разработка высокочувствительных и специфичных диагностических тестов – вопрос нескольких недель.

Дальнейшее распространение ТОРС и взятие эпидемии под контроль

Несмотря на строжайшую изоляцию больных и тщательное обследование контактировавших с ними лиц эпидемия продолжает стремительно распространяться: в конце марта - начале апреля количество ежедневно регистрируемых случаев вероятного ТОРС составляет около 200; случаи заболевания отмечены на территории 15 стран Европы, Азии, Северной Америки и Австралии. Общее количество случаев вероятного ТОРС к концу марта 2003 г. превышает 1600. Наибольший рост числа заболевших происходит в апреле 2003 г. – более 4000 новых случаев (рис. 2), заболевание регистрируется на территории 29 стран: список пополняется государствами Африки и Южной Америки.

К середине апреля 2003 г. из Института Бернгарда Нохта сообщается о готовности нескольких вариантов постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления РНК вируса; также продолжается разработка тестов для серологической диагностики заболевания. Впрочем, ожидания пре-

взошли реальную ценность диагностических тест-систем. Так, характерные для ТОРС низкие концентрации вируса и антител к нему в начале заболевания в значительном числе случаев не обнаруживаются, что позволяет подтвердить диагноз лишь в период выраженных клинических проявлений инфекции. Отсюда и ограниченная эффективность мероприятий эпидемиологического контроля.

Поиск эффективных средств этиотропной терапии, в том числе и среди препаратов, проходящих клинические испытания, оказывается безрезультатным. Единственным действенным средством борьбы с распространением пандемии является ужесточение противоэпидемических мероприятий. В этой области государствами предпринимаются экстраординарные усилия. 19 апреля 2003 г. Вьетнам закрывает границу с Китаем на всем ее более чем тысячекилометровом протяжении. В Китае жестоко наказываются должностные лица, чья деятельность способствовала столь масштабному распространению эпидемии на его территории. Принимается постановление, позволяющее подвергать нарушивших карантин суровому наказанию, вплоть до смертной казни; пассажирам авиалайнеров, совершающих международные перелеты, предлагается заполнять анкеты о состоянии здоровья, в аэропортах вводится строгий контроль состояния здоровья пассажиров.

Данные меры оказываются эффективными, и в мае 2003 г. заболеваемость ТОРС составляет около 60%, а в июне – лишь 3% от апрельских значений соответствующего показателя. Стремительно сокращается и список регионов с продолжающимся распространением вируса. И, наконец, 5 июля 2003 г. из Тайваня, остающегося последним в списке, сообщается об отсутствии новых случаев вероятного ТОРС на протяжении двойного максимального инкубационного периода заболевания – 20 дней. Пандемию удается обуздать.

Новые случаи заболевания в сентябре и декабре 2003 г.

10 сентября 2003 г. ВОЗ сообщила о подтвержденном случае ТОРС в Сингапуре. Заболевание развилось у 27-летнего сотрудника лаборатории, работавшего с возбудителем лихорадки Западного Нила. Также в данной лаборатории велись работы и с культурой ТОРС-аКВ. Причиной инфицирования признана случайная контаминация биологического образца. Исследование контактов больного не выявило вторичных случаев заболевания.

17 декабря 2003 г. было сообщено о случае заболевания у сотрудника микробиологической лаборатории в Тайване. Во время инкубационного перио-

да пациент совершил деловую поездку в Сингапур. Вторичных случаев ТОРС зафиксировано не было.

Начало 2004 года: новые случаи ТОРС

26 декабря 2003 г. региональное представительство ВОЗ получило извещение о новом вероятном случае ТОРС. Пациент – 32-летний тележурналист, проживающий и работающий в Гуанчжоу. 5 января 2004 г. сообщается о положительных результатах лабораторных тестов и подтверждении диагноза двумя референтными лабораториями Гонконга. До конца января 2004 г. в Гуанчжоу регистрируется еще два подтвержденных и один вероятный случай ТОРС. Как и в первом случае, источник возбудителя не установлен; заболевшие не контактировали друг с другом. У всех четырех пациентов заболевание протекает в нетяжелой форме; вторичных случаев ТОРС не зафиксировано.

Власти КНР отдают распоряжение об уничтожении 10 000 особей вида *Paguma larvata*, несмотря на отсутствие подтверждения их роли в распространении возбудителя ТОРС и предупреждение ВОЗ о вероятности вспышки заболевания в связи с проведением подобного мероприятия.

В прессе появляются сообщения о предварительных результатах анализа генома штамма ТОРС-аКВ, выделенного у первого из заболевших: структура генома вируса отличается от таковой уже изученных разновидностей ТОРС-аКВ [4].

В начале января 2004 г. в КНР возобновляет деятельность комиссия экспертов ВОЗ, цель работы – поиск природного резервуара возбудителя ТОРС.

Этиология ТОРС

16 апреля 2003 г. эксперты ВОЗ сообщили о подтверждении роли ТОРС-аКВ как возбудителя ТОРС.

Коронавирусы (подкласс *Nidovirales*, семейство *Coronaviridae*, род *Coronavirus*) – семейство, объединяющее РНК-содержащие оболочечные вирусы. Название семейства определило наличие у большей части его представителей заметных при электронной микроскопии особых выростов внешней липидосодержащей оболочки, в совокупности напоминающих корону. Коронавирусы характеризуются относительно большим размером (диаметр вириона составляет 100–140 нм, выросты оболочки увеличивают диаметр еще на 20 нм). Геном коронавирусов является наибольшим среди известных РНК-содержащих вирусов и находится в диапазоне 27–32 тыс. пар оснований.

На основании степени сходства геномов коронавирусы подразделяют на 3 группы. Коронавирусы первой (вирусы перитонита собак и кошек, вирус

инфекционного гастроэнтерита свиней, человеческий коронавирус 229Е и др.) и второй (вирус гепатита кошек и собак, человеческий коронавирус ОС43 и др.) групп являются возбудителями заболеваний у млекопитающих. Коронавирусы третьей группы (например, вирус инфекционного бронхита птиц, коронавирус индюков) вызывают заболевания у птиц. У животных коронавирусы могут вызывать тяжелые, зачастую смертельные респираторные, неврологические и кишечные заболевания. В человеческой популяции до появления ТОРС-аКВ вирусы этого семейства (человеческие коронавирусы 229Е, ОС43) считались возбудителями нетяжелых респираторных заболеваний. Имеются многочисленные описания вызванных коронавирусами заболеваний нижних дыхательных путей у взрослых и детей, а также энтероколита новорожденных [5, 6].

Геном ТОРС-аКВ имеет ряд выраженных отличий от геномов всех изученных прежде коронавирусов, в том числе человеческих. Наиболее близкими к нему по составу являются геномы кошачьего и бычьего коронавирусов, а также человеческого коронавируса ОС43 и коронавируса свиней. Уникальность генома ТОРС-аКВ, возможно, приведет к выделению этого вируса в отдельную – четвертую группу коронавирусов [7]. Анализ структуры ТОРС-аКВ позволяет сказать, что этот вирус не является мутантной разновидностью известных коронавирусов. Важной особенностью ТОРС-аКВ является высокая частота рекомбинации РНК.

Геном ТОРС-аКВ насчитывает 29727 пар нуклеотидов. Две основные перекрывающиеся рамки считывания (ORF) включают 71% генома вируса. 12 ORF содержат гены, включающие S (*spike*), кодирующий белок шипов, E (*envelope*) – оболочки, M (*membrane*) – мембраны и N (*nucleocapsid*) – нуклеокапсид. Остальные ORF содержат информацию об уникальных полипептидах вируса; судя по содержанию кода, очевидного сходства данных полипептидов с известными белками не имеется [8].

Эпидемиология ТОРС

Источник заболевания и пути передачи инфекции

Источником ТОРС-аКВ является больной ТОРС. Наибольшая опасность заражения связана с контактом с респираторными секретами больного, в меньших концентрациях вирус обнаруживается в фекалиях, моче, слюне и слезной жидкости больного.

Вероятность инфицирования наиболее велика при контакте с тяжелобольными или пациентами с

Таблица 1. Динамика содержания РНК ТОРС-аКВ при определении методом ПЦР с обратной транскриптазой в респираторных образцах, фекалиях и моче больных ТОРС [10]

Биологические образцы	Дни после начала заболевания				
	0–2	3–5	6–14	15–17	21–23
	% положительных результатов				
Носоглоточные аспираты, мазки из носоглотки (n=392)	31	43	57–60	35	13
Фекалии (n=50)	0	57	86–100	33	43
Моча (n=20)	–	–	50	35	21

быстрым прогрессированием клинических проявлений заболевания. На протяжении первых 5 суток после появления симптомов вероятность передачи инфекции является весьма небольшой [9]. Имеются единичные сообщения о передаче инфекции в продромальном периоде заболевания (первые 6 дней после появления симптомов).

В этом контексте особый интерес вызывают результаты исследования динамики содержания ТОРС-аКВ в биологических образцах, полученных от больных ТОРС на различных стадиях заболевания. Исследовались носоглоточный аспират/мазки из носа и глотки, фекалии и моча заболевших (табл. 1).

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют, что наибольшая контагиозность наблюдается спустя примерно 10 дней после появления симптомов заболевания.

Степень риска инфицирования от больных с легким течением заболевания исследована недостаточно, спорным остается и вопрос о вероятности передачи инфекции в продромальном периоде ТОРС.

Не установлена и природа развития эпизодов «сверхинфицирования» (superspreading events)¹: определяется ли их возникновение своеобразием течения заболевания, характеристиками вируса или особенностями передачи инфекции.

Основной способ распространения ТОРС-аКВ связан с контактом с респираторными секретами больного ТОРС. До последнего времени считалось, что вирус распространяется посредством аэрозольного механизма передачи, однако проведенный анализ цепочек распространения инфекции привел к иному выводу. Среднее количество вторичных случаев ТОРС составило около 3, что соответствует заболеванию, демонстрирующему скорее контактный, а не аэрозольный механизм передачи возбудителя (к примеру, среднее количество вторичных случаев заболевания при гриппе составляет около

10) [11]. Столь низкое число вторичных случаев при ТОРС можно объяснить распространением вируса на частицах большего размера на значительно меньшие расстояния, чем при классической воздушно-капельной инфекции (например, при гриппе) [10].

Эта точка зрения, приобретающая все большее количество сторонников, предполагает уменьшение затрат, связанных с предотвращением воздушно-капельного распространения инфекции и оказавшихся столь ощутимыми для стран, вовлеченных в пандемию ТОРС. Справедливости ради необходимо отметить, что данная концепция не может объяснить эпизоды «сверхинфицирования», когда количество вторичных случаев заболевания оказывалось значительно выше среднего.

Непосредственный контакт с фекалиями, а также с биологическими жидкостями способен (теоретически) привести к инфицированию. Однако передача ТОРС-аКВ с использованием фекально-орального механизма в отличие от коронавирусных инфекций у животных не имеет большого значения в распространении ТОРС.

Факторы риска развития ТОРС

В настоящее время факторами риска развития ТОРС считаются:

- работа в медицинском учреждении;
- близкий и (или) продолжительный контакт с больным ТОРС, с его респираторными секретами, фекалиями или биологическими жидкостями;
- пожилой возраст;
- мужской пол;
- наличие сопутствующих заболеваний.

Контакт с дикими животными, привезенными из Южного Китая, сопряжен с вероятностью выявления серологических признаков инфекции [10].

Роль животных в распространении ТОРС

Вопрос о роли животных в распространении ТОРС, равно как и о происхождении первого случая заболевания, по-прежнему остается открытым.

¹ Данный термин предлагается вместо ранее использовавшегося понятия «суперинфектор» (superspreader) [10]

В конце мая 2003 г. исследователями из Университета Гонконга в ходе работы по поиску источника ТОРС-аКВ у ряда животных был выявлен вирус, геном которого оказался близок геному ТОРС-аКВ. Коронавирус был выявлен у 6 из 7 гималайских циветт (*Paguma larvata*) и енотовидной собаки (*Nyctereutes procyonoides*). У части особей наличие вируса было подтверждено методом ПЦР. Еще у одного животного – китайского хорькового барсука (*Melogale moschata*) были обнаружены антитела против ТОРС-аКВ.

Найденный вирус оказался очень похожим, но не идентичным ТОРС-аКВ: РНК вируса отличалась от РНК ТОРС-аКВ наличием дополнительных 29 последовательностей нуклеотидов. Сыворотка, взятая у животных, подавляла рост ТОРС-аКВ; в свою очередь, сыворотка, полученная от больного ТОРС, подавляла рост вируса, полученного от животных.

Крайне интересным оказалось то, что среди последовательностей РНК ТОРС-аКВ, имеющихся в GenBank (база данных, содержащая информацию по всем известным последовательностям нуклеотидов, часть Международной базы данных последовательностей нуклеотидов) была найдена одна последовательность, содержащая 29 дополнительных нуклеотидов.

При проведении целенаправленного иммунологического исследования у 8 (40%) из 20 торговцев животными, у 3 (20%) из 15 мясников и у 1 (5%) из 20 торговцев овощами были найдены антитела к ТОРС-аКВ [10]. При этом ни у одного из обследованных в течение предшествующих 6 мес симптомов ТОРС не наблюдалось.

Изучение распространенности ТОРС-аКВ среди животных продолжается; за последнее время положительные результаты ПЦР и (или) серологических реакций были получены при обследовании еще ряда животных; среди них яванские макаки (*Macaca fascicularis*), фруктовые летучие мыши, змеи и дикие свиньи [10, 12].

Учитывая то, что ТОРС-аКВ не наблюдался ранее ни среди животных, ни в человеческой популяции, можно было бы предположить, что, напротив, в среду животных вирус попал от человека. Однако существующие представления о механизме преодоления инфекционным агентом межвидового барьера противоречат этой гипотезе: в подобных случаях, как правило, количество нуклеотидных последовательностей генома не увеличивается, а уменьшается. Более того, ни у одного из заболевших ТОРС разновидность коронавируса, аналогичная распространенной среди животных, обнаружена не была. Возможно, после изучения генотипа разновидности

ТОРС-аКВ, выделенного у заболевших ТОРС в 2004 году, будут сделаны другие выводы, касающиеся роли животных в передаче возбудителя заболевания. До середины февраля 2004 года публикаций на данную тему не появлялось.

Таким образом, основной гипотезой возникновения заболевания по-прежнему остается гипотеза о контакте человека с животным – носителем ТОРС-аКВ. Исследования, которые дадут более определенный ответ на вопросы о происхождении ТОРС-аКВ и вероятности существования резервуаров инфекции в дикой природе, продолжаются.

Говоря о возможности переноса ТОРС-аКВ животными, необходимо упомянуть о данных, касающихся домашних животных. В ходе эксперимента, проведенного в Гонконге, были обследованы животные, проживавшие вместе с больными ТОРС в жилищном комплексе Амои Гарденс (Amoi Gardens Estate). У ряда из них (кошки, собаки) был выделен ТОРС-аКВ, при секвенировании РНК которого была определена полная его идентичность штаммам, выделяемым у человека.

Согласно другим данным, грызуны, куры, гуси, индюки и утки, по-видимому, не являются переносчиками вируса. ТОРС-аКВ не был обнаружен в органах тараканов, однако найден в их экскрементах [10].

До настоящего времени (февраль 2004 г.) официальные данные о структуре генома штамма (штаммов) ТОРС-аКВ, выделенного (выделенных) у заболевших в январе 2004 г., отсутствуют. Неясно также, имеется ли связь между появлением новых случаев заболевания и массовым истреблением циветт в начале января 2004 г.

Устойчивость вируса в окружающей среде

Имеющиеся данные по данному вопросу нельзя назвать полными, однако промежуточные результаты исследований свидетельствуют о выдающейся (по сравнению с другими коронавирусами) устойчивости ТОРС-аКВ к действию факторов окружающей среды.

Известно, что при комнатной температуре вирус способен сохранять жизнеспособность на пластиковых поверхностях до 72 ч, в фекалиях – более 2 сут, а при повышении рН последних (например, при диарее) – до 4 сут. Моча больного ТОРС может содержать живой вирус на протяжении, по крайней мере, 24 ч. Таким образом, максимальный срок, на протяжении которого вирус, находящийся вне организма больного, способен вызывать заболевание, составляет, по меньшей мере, 96 ч [13].

Вирус чувствителен к ультрафиолетовому излучению, действию высоких температур (при температуре 56° С инактивация вируса происходит через

15 мин), таким распространенным дезинфектантам, как 10% раствор гипохлорита натрия, формальдегид, 75% раствор этилового спирта, 2% раствор фенола и др. (вирус погибает через 5 мин после начала воздействия перечисленными растворами).

Клиническая картина ТОРС

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют какие-либо методы исследования, позволяющие установить диагноз ТОРС на ранней стадии. Клинические проявления заболевания неспецифичны, в связи с чем предположение о наличии у пациента ТОРС должно рассматриваться с учетом особенностей течения заболевания, деталей анамнеза, физического обследования пациента, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Клинические проявления

Наиболее распространенным симптомом ТОРС является лихорадка выше 38°С. Данный симптом указан экспертами ВОЗ в определении вероятного случая ТОРС. Частота развития лихорадки у больных ТОРС, по данным различных исследований, составляет от 94 до 100% [14–17]. Впрочем, на ранних стадиях заболевания или в случае наличия у пациента сопутствующих заболеваний, сопровождающихся гипореактивностью иммунной системы, лихорадка может и отсутствовать. Повышение температуры тела нередко сопровождается ознобом, головной болью, слабостью и оглушенностью. Менее часто у пациентов наблюдаются такие симптомы, как боль в горле, кашель, насморк, тошнота и рвота. Диарея являлась одним из ведущих симптомов ТОРС во время вспышки заболевания в жилом комплексе Амои Гарденс (Гонконг), однако в остальных случаях данный симптом встречался достаточно редко.

Вопрос о бессимптомном течении заболевания изучен недостаточно. Какие-либо выводы о возможности бессимптомного течения ТОРС и его распространенности можно будет сделать после выполнения масштабных исследований иммунного статуса населения областей, затронутых пандемией.

Гематологические проявления

По имеющимся данным, лимфопения и тромбоцитопения встречается в 98% случаев заболевания. Эти изменения нарастают к началу второй недели и постепенно разрешаются, начиная с третьей недели заболевания [18]. У ряда пациентов (до 30%) лимфопения сохраняется вплоть до пятой недели после появления симптомов заболевания. У большинства обследованных наблюдалось снижение содержания в крови CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, выраженная

степень которого ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания.

В первую неделю заболевания у 64% обследованных определялась транзиторная лейкопения, а у 61% на второй и третьей неделях заболевания отмечался лейкоцитоз. Нейтрофилез (>7,5×10⁹/л) отмечался у 82% больных, что, возможно, отражает широкое использование кортикостероидов при лечении больных ТОРС.

Тромбоцитопения в подавляющем большинстве случаев была незначительно выраженной, что не требовало вливания тромбоцитарной массы.

Другие гематологические проявления ТОРС включают в себя повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы и креатинфосфокиназы [15, 17, 19, 20]. Некоторые эксперты связывают повышение уровня ЛДГ с повреждением легочной паренхимы [14], тогда как другие объясняют гиперферментемию влиянием проводимой противовирусной терапии (рибавирином) [17]. Рядом специалистов повышение сывороточных концентраций ЛДГ связывается с высокой вероятностью фатального исхода заболевания [14].

Изменение сывороточных концентраций электролитов не является специфичным для ТОРС и комментируется некоторыми экспертами как влияние проводимой терапии на экскреторную функцию почек [17].

Рентгенологические проявления

Наличие изменений на рентгенограмме органов грудной клетки на момент появления лихорадки является типичным для ТОРС и отмечается в 70–80% случаев [17, 21]. К начальным рентгенологическими проявлениями заболевания относят небольшого размера гетерогенные затемнения в проекции одного или обоих легких. Спустя 1–2 дня инфильтрация приобретает генерализованный (очагово-сливной) характер. На момент появления лихорадки односторонний монофокусный инфильтративный процесс наблюдался в 49–55%, тогда как мультифокусные или двусторонние изменения – в 21–45% случаев ТОРС [14, 17].

Очагово-инфильтративные изменения, как правило, локализуются в периферических отделах легких. Для ТОРС не характерно развитие плеврального выпота, кавитации и внутригрудной лимфаденопатии. В части случаев выраженные рентгенологические изменения «соседствуют» со сдержанными клиническими проявлениями и скудной аускультативной симптоматикой [14].

Анализ динамики рентгенологических изменений в легких у 138 больных ТОРС позволил выде-

лить 4 варианта развития инфильтративных изменений в легких [21]:

- в 70,3% случаев вслед за нарастанием выраженности инфильтративных изменений следует их обратное развитие;
- в 17,4% случаев имеет место лабильность динамики рентгенологических изменений;
- в 7,3% случаев динамика очагово-инфильтративных изменений малозаметна;
- в 5,1% случаев наблюдается прогрессирование рентгенологических изменений с развитием картины острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

В ряде наблюдений рентгенологические изменения в легких на момент появления лихорадки могут отсутствовать; зарегистрированы также отдельные случаи ТОРС без рентгенологических признаков легочной инфильтрации на протяжении всего заболевания [22].

При компьютерной томографии визуализируются характерные для ТОРС субплевральные фокusy уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Изменения локализуются преимущественно в нижних отделах легких, особенно на ранних стадиях заболевания. На более поздних стадиях заболевания объем пораженной легочной паренхимы увеличивается и присоединяются изменения в центральных отделах легких.

Помимо собственно инфильтративных изменений могут также наблюдаться истончение междольных перегородок и бронхоэктазы. Изменения при ТОРС могут быть неотличимы от картины, наблюдающейся при облитерирующем бронхолите с организуемой пневмонией или при интерстициальной пневмонии.

Специалистами из Госпиталя Принца Уэльского (Гонконг, Китай) предложен следующий алгоритм рентгенологического обследования при ТОРС [23]:

- при наличии симптомов ТОРС и рентгенологических признаков инфильтративного процесса в легких пациенту показано выполнение рентгенографии органов грудной клетки в динамике;
- при наличии симптомов ТОРС и отсутствии рентгенологических признаков инфильтрации легочной паренхимы пациенту показано выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки для подтверждения диагноза заболевания. В дальнейшем рекомендуется выполнение рентгенографии органов грудной клетки в динамике.

Особенности клинического течения

Согласно результатам наиболее репрезентативного исследования, включавшего анализ 1425 слу-

чаев ТОРС в Гонконге, средняя продолжительность инкубационного периода заболевания составляет 6,4 дня (в 95% случаев 5,3–7,8 дня), среднее максимальное отклонение – 16,7 дня; соответственно у 95% пациентов заболевание развивается в течение ближайших 14,2 суток с момента инфицирования [16]. Данная продолжительность максимального инкубационного периода заболевания превышает таковую в ранее опубликованных рекомендациях по диагностике и лечению ТОРС. Для уточнения этого важного вопроса требуется проведение более масштабных исследований с тщательным анализом давности, кратности и продолжительности контактов больных ТОРС с источником инфекции. Неясным остается и влияние пути передачи инфекции на продолжительность инкубационного периода.

Описано несколько вариантов течения ТОРС, при которых выраженность симптомов колеблется от минимальной до жизнеугрожающей. В последнем случае время от момента появления первых клинических симптомов и до развития острой дыхательной недостаточности с необходимостью интенсивной терапии и вентиляционной поддержки составляет около 7–10 дней.

В клиническом течении ТОРС можно выделить условно три фазы [15]:

1-я фаза заболевания (период продрома) продолжается около недели и характеризуется лихорадкой, мышечными болями, зачастую ознобом, непродуктивным кашлем, головной болью и оглушенностью. На фоне проведения стандартной терапии, рекомендуемой экспертами ВОЗ, в среднем через 48 часов лихорадка регрессирует. У ряда пациентов к концу первой недели симптоматика разрешается.

2-я фаза заболевания (в случае его дальнейшего развития) у большинства пациентов характеризуется повторной волной лихорадки и снижением парциального напряжения кислорода (PaO_2) в артериальной крови. Новый пик лихорадки у 85% пациентов наблюдается в среднем через 8,9 суток после появления первых симптомов заболевания, а прогрессирование рентгенологических изменений в легких – у 80% больных в среднем через 7,4 суток. На 10–15-е сутки после появления симптомов происходила сероконверсия, коррелирующая со снижением вирусной нагрузки.

Приблизительно у 20% больных заболевание переходит в **3-ю фазу** с развитием ОРДС и необходимостью вентиляторной поддержки. У отдельных пациентов наблюдается развитие выраженной лимфопении, нозокомиального сепсиса и полиорганной недостаточности.

Таблица 2. Факторы риска летального исхода при ТОРС [24]

Факторы риска	Ссылки	Число наблюдений
Пожилый возраст, выраженный нейтрофильный лейкоцитоз, высокая активность ЛДГ в сыворотке крови	Lee N., et al. [14]	138
Пожилый возраст, выраженная лимфопения, повышение активности АлАТ в сыворотке крови, позднее начало терапии рибавирином и глюкокортикостероидами	Peiris J.S., et al. [3]	50
Пожилый возраст, хронический гепатит В	Peiris J.S., et al. [15]	75
Сахарный диабет, наличие сопутствующих заболеваний (связь с пожилым возрастом)	Booth C.M., et al [17]	144
Пожилый возраст, высокая активность ЛДГ в сыворотке крови	Wong R., et al. [18]	157
Низкое содержание в крови CD4+ и CD8+ клеток	Wong R., et al. [18]	31

Летальность при ТОРС

Согласно расчетам экспертов ВОЗ средняя величина показателя летальности при ТОРС составила около 15% (в различных возрастных группах от 0 до 50%) [10].

В нескольких исследованиях была предпринята попытка установления факторов риска неблагоприятного исхода заболевания (табл. 2).

Диагностика ТОРС

В отличие от большинства других вирусных заболеваний, при которых вирусная нагрузка в период клинической манифестации оказывается максимальной, при ТОРС вирусная нагрузка, равно как и выделение ТОРС-аКВ в окружающую среду становятся наибольшими лишь спустя несколько дней после появления первых симптомов. Данная особенность ТОРС является серьезным препятствием широкому использованию наиболее специфичного из доступных методов диагностики – ПЦР с обратной транскриптазой – в ранней диагностике заболевания.

Молекулярные тесты

Методом молекулярной диагностики ТОРС является ПЦР с обратной транскриптазой. РНК ТОРС-аКВ определяется в сыворотке крови, респираторных секретах, слезной жидкости, моче и фекалиях больного ТОРС. В настоящее время доступны следующие коммерческие наборы для проведения ПЦР диагностики ТОРС: RealArt™ НРА-Coronavirus LC RT PCR – Artus (Германия) и Armored RNA® SARS (BNI-1) – Ambion Diagnostics (США). Данный диагностический метод в настоящее время не позволяет с уверенностью диагностировать ТОРС (вероятная контаминация образца может привести к получению ложноположительного результата), равно как и исключить диагноз (недостаточно высокая чувствительность предпо-

лагает вероятность ложноотрицательного результата).

Так, положительный результат ПЦР при исследовании назофарингеальных аспиратов наблюдался в 32% случаев на 1–3-й день и в 68% случаев на 14-й день после появления первых симптомов заболевания. На более поздних стадиях заболевания определение ТОРС-аКВ в фекалиях и моче больных показало, что в среднем через 14,2 сут после начала болезни положительный результат ПЦР при исследовании фекалий был получен у 65 больных (97% обследованных), а при исследовании мочи – через 15,2 сут в 42% случаев [15].

В настоящее время продолжают исследования, направленные на повышение чувствительности ПЦР в диагностике ТОРС. Например, сотрудники Института тропической медицины Бернгарда Нохта (Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine) в отличие от традиционной ПЦР, при которой выполняется амплификация гена обратной транскриптазы вируса, продолжают разработку ПЦР с геном нуклеокапсида ТОРС-аКВ [25].

Выделение вируса в клеточной культуре

Наличие вируса в биологическом образце может быть подтверждено его выделением в клеточной культуре (например, в культуре клеток почки *Ceropithecus aethiops* – клеток Vero). Положительный результат исследования свидетельствует о присутствии вируса в исследуемом образце, однако отрицательный результат не исключает диагноза ТОРС. Для проведения исследований с живой культурой вируса уровень биологической безопасности лаборатории согласно классификации ВОЗ должен быть не ниже третьего [26].

Серологические тесты

Для серологической диагностики ТОРС могут быть использованы следующие диагностические тесты:

- иммуноферментный анализ (ELISA – *enzyme-linked immunosorbent assay*), который позволяет определять наличие IgM и IgG. Достоверные положительные результаты с использованием данного метода могут быть получены в среднем через 21 день после появления симптоматики ТОРС;

- непрямая реакция иммунофлюоресценции, которая позволяет выявить наличие IgM и IgG, начиная примерно с 10 дня после развития заболевания. Возможно количественное выражение положительного результата теста с использованием титрования сыворотки крови больного;

- реакция нейтрализации, при выполнении которой исследуется способность сыворотки крови пациента угнетать рост ТОРС-аКВ в клеточной культуре.

Обнаружение у обследуемого антител к ТОРС-аКВ в ходе динамического наблюдения свидетельствует о перенесенном (переносимом) заболевании. Отсутствие соответствующих антител через 21 день после появления симптомов заболевания с большой вероятностью исключает диагноз ТОРС.

Таким образом, существующие в настоящее время лабораторные тесты позволяют подтвердить диагноз ТОРС с высокой вероятностью лишь на поздних стадиях заболевания и играют в диагностике заболевания лишь вспомогательную роль. Основное же значение придается адекватной оценке клинической картины и эпидемиологического анамнеза.

1 мая 2003 г. ВОЗ были опубликованы пересмотренные определения случая, подозрительного на ТОРС, и случая вероятного ТОРС, позволяющие упорядочить диагностический поиск [27].

Случай, подозрительный на ТОРС

1. Пациент, предъявляющий жалобы на повышение температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$ и кашель либо затруднение дыхания + одно или более условий из ниже перечисленных:

- близкий контакт со случаем, подозрительным на ТОРС или случаем вероятного ТОРС;

- пребывание в регионе, эндемичном по ТОРС;

2. Пациент, погибший вследствие неизвестной респираторной инфекции, вскрытия которого по какой-либо причине не проводилось.

Случай вероятного ТОРС:

1. Случай, подозрительный на ТОРС, с рентгенологическими признаками пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома;

2. Случай, подозрительный на ТОРС, с положительными результатами ≥ 1 лабораторного теста;

3. Случай, подозрительный на ТОРС, с данными аутопсии, подтверждающими наличие острого рес-

пираторного дистресс-синдрома неустановленной природы.

Лечение ТОРС

В настоящее время лекарственные средства, способные с удовлетворительной эффективностью использоваться в лечении ТОРС, не найдены, однако апробировано несколько схем терапии, оказывающих наиболее выраженное лечебное действие при этом заболевании.

Антибактериальная терапия

Особенности развития ТОРС определяют сложности, возникающие при диагностике заболевания на ранних этапах. В этой связи терапию антибактериальными препаратами, направленную против потенциальных бактериальных возбудителей пневмонии, следует начинать как можно раньше и прекращать только в случае подтверждения небактериальной природы легочного поражения. Антибиотик должен быть активен в отношении бактерий – возбудителей внебольничной пневмонии и присутствовать в международных или национальных (региональных) рекомендациях по лечению этого заболевания.

Тем не менее значительное число пациентов выздоравливало и при отсутствии в применяемых схемах терапии антибактериальных препаратов [28].

В силу высокой активности в отношении актуальных возбудителей внебольничной пневмонии, а также доказанного иммуномодуляторного эффекта [29, 30] наиболее часто использовались левофлоксацин и азитромицин.

Противовирусная терапия

Данные об эффективности некоторых противовирусных препаратов, использовавшихся в эмпирической терапии ТОРС, приведены ниже.

Рибавирин. С учетом широкого спектра действия, включающего как ДНК-, так и РНК-содержащие вирусы, данный препарат назначался наиболее часто. Противовирусная активность рибавирина в отношении ТОРС-аКВ не была доказана, в связи с чем его использование в лечении ТОРС подвергалось критике со стороны ряда специалистов. Результаты выполненных позже исследований по уточнению активности этого противовирусного препарата в отношении ТОРС-аКВ оказались обескураживающими: в нетоксических концентрациях рибавирин не оказывал действия на вирус как *in vitro* [31], так и *in vivo* [15, 32]. Известно, что препарат обладает иммуномодулирующим эффектом при ряде вирусных инфекций [33, 34], однако наличие такового при ТОРС доказано не было.

Озельтамивира фосфат. Противовирусное действие препарата определяется его способностью подавлять активность нейраминидазы вируса гриппа. Озельтамивир использовался в некоторых китайских центрах в составе комбинированной терапии ТОРС. Эффективность препарата при ТОРС не доказана; рекомендаций по его применению при данном заболевании не существует, несмотря на вероятный положительный эффект в случае наличия у пациента гриппа.

Лопинавир и ритонавир. Комбинация этих препаратов, используемая в комплексной терапии ВИЧ-инфекции, подавляет активность протеаз ВИЧ, что приводит к замедлению репликации вируса. Опубликованные в декабре 2003 года результаты ретроспективного исследования по оценке эффективности комбинации лопинавира и ритонавира в рамках комплексной терапии 75 больных ТОРС свидетельствовали о преимуществах данной схемы лечения, что выражалось в снижении частоты ИВЛ и пульс-терапии глюкокортикоидами, а также в уменьшении летальности [35]. Применение данной комбинации препаратов является перспективным и нуждается в дальнейшей оценке в ходе последующих исследований.

Интерфероны. Различные разновидности интерферонов с успехом используются в терапии многих вирусных заболеваний. Эффективность практического применения интерферона- α при ТОРС достоверно не установлена; имеющиеся данные позволяют оценить эффективность комбинации интерферона с тимозином или человеческим иммуноглобулином [36, 37]. По-видимому, эффективность применения интерферона- α при ТОРС не является выдающейся, что было подтверждено результатами проведенного исследования активности интерферонов различных групп в отношении ТОРС-аКВ.

Использование в схеме терапии при ТОРС консенсус-интерферона (рекомбинантного интерферона, на 88% гомологичного человеческому интерферону α -2b и примерно на 30% – человеческому интерферону- β) оказалось более эффективным. Согласно предварительным результатам применение консенсус-интерферона в сочетании с глюкокортикоидами у больных ТОРС ускоряло обратное развитие рентгенологических изменений в легких, снижало выраженность гематологических проявлений и уменьшало частоту перевода пациентов на ИВЛ [38].

Изучение активности интерферонов α , β и γ в отношении возбудителя ТОРС *in vitro* было проведено в конце июля 2003 года в Германии. В исследовании оценивалось влияние интерферона α -2b

(Intron A[®], Essex Pharma), интерферона β -1b (Betaferon[®], Schering) и интерферона γ -1b (Imukin[®], Boehringer Ingelheim) на рост культуры двух различных штаммов ТОРС-аКВ. Наибольшую противовирусную активность продемонстрировал интерферон- β ; он же обладал и наибольшей селективностью действия, превосходя таковую интерферона α -2b в 50–80 раз [39].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о наибольшей эффективности при ТОРС интерферона- β и консенсус-интерферона.

Человеческий иммуноглобулин. В ряде клиник в Китае в терапии ТОРС использовался человеческий гамма-глобулин [36, 37], который использовался в комбинированной терапии ТОРС совместно с интерфероном- α и глюкокортикоидами; в этой связи достоверно оценить его эффективность затруднительно.

Недостаточно изученным является вопрос об эффективности применения при ТОРС плазмы реконвалесцентов. Результаты ее применения у 57-летней пациентки с ТОРС свидетельствуют о перспективности данного метода терапии [40].

Традиционная и альтернативная медицина

Начиная с первых случаев ТОРС в схемы его терапии в Китае включались средства традиционной китайской медицины, определить эффективность которых не представляется возможным [41, 42]. Описания случаев изолированного использования подобных препаратов отсутствуют.

Одним из препаратов традиционной медицины, эффективность которого при ТОРС в последнее время усиленно исследуется, является глицирризин – вещество, выделяемое из корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*). Препарат обладает доказанным противовирусным и иммуномодулирующим действием. Эффективность глицирризина при СПИДе, вирусных гепатитах В и С, других вирусных инфекциях была доказана в ряде исследований [43–49]. Немецкими исследователями была изучена сравнительная активность *in vitro* против ТОРС-аКВ таких противовирусных препаратов, как 6-азауридин, пиразофуридин, микофеноловая кислота, рибавирин и глицирризин [50]. Из перечисленных препаратов в наибольшей степени репликацию ТОРС-аКВ угнетал глицирризин. При этом необходимо отметить, что микофеноловая кислота и рибавирин вообще не продемонстрировали какой-либо противовирусной активности.

Глюкокортикоиды

Назначение глюкокортикоидов при ТОРС определяется их свойством модифицировать интенсивность воспалительной реакции. Огромный опыт их использования на различных стадиях (фазах) ТОРС был получен во многих странах, затронутых пандемией ТОРС, прежде всего в Китае [14, 51–53]. Анализ результатов проведенных исследований позволил определить нижеследующие основные принципы назначения глюкокортикоидов при ТОРС:

- глюкокортикоиды должны назначаться только в случае выраженной воспалительной реакции. Применение глюкокортикоидов на начальном этапе ТОРС способно затянуть период репликации вируса, тогда как задержка применения гормонов способствует ускорению каскада патологических проявлений воспаления и повышению вероятности летального исхода;
- доза глюкокортикоидов должна рассчитываться индивидуально, с учетом антропометрических показателей, тяжести заболевания и состояния иммунного статуса пациента;
- продолжительность курса терапии глюкокортикоидами должна оптимизироваться в соответствии с достигаемым терапевтическим эффектом; так, слишком короткий курс может не оказать значимого влияния на течение заболевания; напротив, излишне продолжительный прием ведет к учащению развития нежелательных эффектов.

Добавляя к лечению больного ТОРС глюкокортикоиды, следует помнить о немалом количестве нежелательных явлений, возникающих при их применении, в том числе о повышении риска бактериальной суперинфекции, в связи с чем необходимо обеспечение адекватной антибактериальной поддержки.

Типичным является некоторое отставание регресса рентгенологических изменений от наметившейся положительной динамики клинических проявлений. Данное обстоятельство оказывается весьма важным и при проведении глюкокортикоидной терапии у больных, а именно, усиление «стероидной поддержки» на основании отсутствия динамики на рентгенограммах, несмотря на улучшение состояния больного, ведет к росту бактериальной суперинфекции [54].

Вспомогательная и искусственная вентиляция легких при ТОРС

Прогрессивное нарастание симптомов ТОРС приводит к развитию у пациента гипоксемии и других проявлений острой дыхательной недостаточности,

что требует модификации проводимой терапии и (или) применения методов вспомогательной или искусственной вентиляции легких.

Перевод пациента на ИВЛ должен осуществляться при снижении сатурации артериальной крови (SaO_2) менее 96% или при повышении минутного объема дыхания (VE) более 6 л. Даже при квалифицированном выполнении интубации, подборе оптимального режима вентиляции и адекватной седативной поддержке метод способен привести к развитию целого ряда осложнений: баротравме, пневмотораксу, вентилятор-ассоциированной пневмонии и др. Своевременное назначение вспомогательной вентиляции легких может предупредить необходимость ИВЛ и уменьшить вероятность развития перечисленных осложнений; кроме того, адекватная вспомогательная вентиляция может способствовать снижению потребности в увеличении дозы глюкокортикоидов.

Согласно выводам ряда экспертов, контагиозность больного ТОРС, находящегося на ИВЛ или вспомогательной вентиляции легких, особенно при увлажнении вдыхаемой газовой смеси, возрастает [10]. В подобных случаях меры санитарного контроля, касающиеся как больного (антимикробные фильтры в контуре выдоха дыхательной аппаратуры), так и персонала медицинских учреждений (регулярная дезинфекция помещений, использование средств индивидуальной противинфекционной защиты), должны тщательно соблюдаться.

Прочие препараты с неуточненной эффективностью

В ряде исследований, промежуточные результаты которых были опубликованы в конце 2003 г., препаратами, ингибирующими ТОРС-аКВ *in vitro*, назывались промазин (психотропный препарат), никлозин (противогельминтный препарат) [54] и пентоксифиллин [55]. Также сообщалось и о потенциальной роли в лечении ТОРС блокаторов ангиотензин-превращающего фермента. Результаты испытаний вышеперечисленных препаратов предстоит уточнить.

Схемы терапии ТОРС

Приводимые ниже схемы терапии ТОРС наиболее часто способствовали благоприятному исходу заболевания. Тем не менее, при их оценке следует учитывать последние результаты исследования по оценке эффективности отдельных лекарственных средств (например, недостаточно высокая эффективность интерферона- α *in vitro* по сравнению с таковой интерферона- β , отсутствие способ-

ности подавлять репликацию ТОРС-аКВ у рибавирина и пр.).

Ниже приводится стандартизованный протокол терапии ТОРС, разработанный специалистами Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital (Гонконг) [56].

Антибактериальная терапия: левофлоксацин по 500 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин/клавуланат по 375 мг 3 раза в сутки (при подозрении на туберкулез, а также детям и беременным).

Рибавирин и метилпреднизолон. Данная комбинация препаратов присоединяется к антибактериальной терапии при наличии одной из следующих ситуаций:

- рентгенографические признаки распространенной или двусторонней пневмонической инфильтрации;
- отсутствие положительной рентгенологической динамики;
- лихорадка, сохраняющаяся более 2 суток со дня начала терапии;
- рентгенологические, клинические или лабораторные признаки прогрессирования заболевания;
- $\text{SaO}_2 < 95\%$ при дыхании окружающим воздухом.

Режим дозирования глюкокортикоидов (курс лечения – 21 день):

- метилпреднизолон по 1 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно на протяжении 5 суток;
- на протяжении следующих 5 суток метилпреднизолон по 1 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно;
- на протяжении следующих 5 суток преднизолон по 0,5 мг/кг 2 раза в сутки перорально;
- на протяжении следующих 3 суток преднизолон по 0,5 мг/кг в сутки перорально;
- на протяжении следующих 3 суток преднизолон по 0,25 мг/кг в сутки перорально.

Режим дозирования рибавирина (курс лечения – 10–14 суток):

- рибавирин по 400 мг 3 раза в сутки внутривенно на протяжении, по крайней мере, 3 суток (или до стабилизации состояния больного);
- затем рибавирин по 1,2 г 2 раза в сутки перорально.

Пульс-терапия метилпреднизолоном. Проводится в случае сохраняющейся лимфоцитопении и при наличии, по крайней мере, двух условий – усугубление симптоматики, отрицательная рентгенологическая динамика, снижение SaO_2 . Метилпред-

низолон вводят по 500 мг в сутки внутривенно на протяжении 2 суток, после чего продолжается терапия глюкокортикоидами в стандартном режиме.

Вентиляция легких. Рассмотреть возможность перевода пациента на вспомогательную вентиляцию легких или ИВЛ при снижении $\text{SaO}_2 < 96\%$ и $\text{VE} > 6$ л или при нарастании одышки.

Схема терапии, признанная одной из наиболее эффективных по данным анализа результатов лечения больных ТОРС в центральных госпиталях провинции Гуандун [36]:

- левофлоксацин по 200 мг 2 раза в сутки внутривенно + азитромицин по 600 мг в сутки внутривенно;
- интерферон- α по 3 млн. ЕД в сутки внутримышечно;
- при отсутствии динамики или нарастании выраженности клинических и рентгенологических проявлений начать внутривенное введение метилпреднизолона на протяжении 5–14 суток. Суточную дозу метилпреднизолона рассчитывать в соответствии с объемом пораженной легочной паренхимы: 160 мг при поражении одной доли; 320 мг при выявлении инфильтрации более, чем в одной доле легкого; при отсутствии эффекта суточную дозу увеличить до 320–720 мг;
- при $\text{SaO}_2 < 96\%$ начать ингаляции увлажненным кислородом (3–5 л/мин); при сохраняющейся одышке начать вспомогательную вентиляцию легких с поддержанием положительного давления в дыхательных путях;
- при неэффективности вспомогательной вентиляции рассмотреть возможность перевода пациента на ИВЛ;
- в случае усугубления симптоматики рассмотреть целесообразность назначения пациенту иммуноглобулинов и (или) иммуномодуляторов.

Профилактика ТОРС

Специфическая иммунопрофилактика

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о достаточно высокой генетической стабильности ТОРС-аКВ, что внушает надежды на разработку вакцины, которая бы обладала приемлемой иммуногенностью. Ускорить работы по созданию вакцины позволяют имеющиеся наработки в области специфической иммунопрофилактики ВИЧ-инфекции, а также заболеваний животных, вызываемых коронавирусами [57]. Сообщения о готовности образцов вакцины получены более чем из 50 научных центров 15 государств Европы, Северной Америки и Азии [58], ведущих работы в облас-

ти средств иммунопрофилактики ТОРС. При этом следует иметь в виду, что следующие после разработки вакцины клинические испытания ее, как правило, занимают несколько лет. Согласно официальным данным, появление вакцины против ТОРС ожидается не ранее, чем через 2 года при условии повторяющихся вспышек заболевания. В случае же, если эпидемиологическая обстановка будет благоприятной, то коммерчески доступная вакцина появится не ранее, чем через 4–5 лет.

Меры эпидемиологического контроля распространения ТОРС

При отсутствии до настоящего времени эффективной специфической иммунопрофилактики и диагностических методов ранней диагностики заболевания на первый план выступают строгая стандартизация мер эпидемиологического контроля и жесткий контроль за их выполнением. За последние месяцы был опубликован ряд документов, назначением которых является стандартизация мер по предотвращению распространения ТОРС в условиях как благоприятного развития событий (отсутствие или редкие случаи заболевания), так и повторения событий зимы-весны 2003 года. В числе этих документов такие, как Руководство по подготовке и действиям при ТОРС для учреждений общественного здравоохранения различных уровней [59], неоднократно упоминавшийся выше Согласительный документ по эпидемиологии ТОРС [10]. Инспирированным пандемией ТОРС можно считать и вторую редакцию Руководства по соблюдению биологической безопасности в лабораториях, первое издание которого было выпущено экспертами ВОЗ более 20 лет назад.

В новых документах предпринимается попытка оптимизации противоэпидемических мероприятий в зависимости от локальной эпидемиологической обстановки, что должно привести к уменьшению колоссальных затрат, связанных с изоляцией больных и лиц, контактировавших с ними.

Вместо заключения: февраль – май 2004 г.

За время подготовки номера журнала к печати появилась новая информация относительно ТОРС и редакция журнала предоставила авторам статьи возможность дополнить ее новыми фактами.

В конце января 2004 г. китайскими учеными были опубликованы результаты работы, отчасти проясняющие особенности эпидемиологии ТОРС [60]. В ходе исследования был проанализирован генетический материал 63 штаммов ТОРС-аКВ, выделенных от больных ТОРС из ряда провинций КНР, пе-

реносивших заболевание на различных этапах развития пандемии. Полученные данные позволили условно разделить пандемию 2002-2003 гг. на 3 этапа [61]:

1 этап (16 ноября 2002 г. – 31 января 2003 г.) – 2 наиболее распространенных штамма ТОРС-аКВ имеют достоверное сходство со штаммами, выделенными позже у ряда диких животных (циветты и др.). ТОРС-аКВ характеризуется высокой частотой мутации и низкой вирулентностью.

2 этап (31 января 2003 г. – 21 февраля 2003 г.) – происходит селекция наиболее вирулентных штаммов ТОРС-аКВ; зарегистрирован первый эпизод «сверхинфицирования». РНК распространенной на данном этапе разновидности вируса характеризуется отсутствием 21 последовательности нуклеотидов, что свидетельствует о переходе вирусом межвидового барьера. Высокая вирулентность доминирующего штамма обеспечивается оптимизацией S-гена РНК ТОРС-аКВ.

3 этап (31 февраля 2003 г. – июль 2003 г.) – вирус полностью адаптируется к существованию в человеческой популяции. Количество распространенных разновидностей ТОРС-КВ, вызывающих заболевание, является наименьшим и относительно фиксированным.

Полученные данные не являются прямым доказательством происхождения ТОРС-аКВ в животной популяции, однако свидетельствуют в пользу данной гипотезы. Кроме того, результаты данной работы позволяют объяснить случаи ТОРС с малой контагиозностью (например, случаи заболевания в начале 2004 года) инфицированием одним из «ранних» штаммов ТОРС-аКВ, очевидно, продолжающих циркулировать в животной популяции. С другой стороны, специалисты не исключают вероятности инфицирования от неустановленного источника, в том числе, от животных, высоковирулентной разновидностью ТОРС. Подтверждением этому предположению может служить серия случаев ТОРС, зарегистрированная в Пекине и южно-китайской провинции Аньхой в апреле этого года [62]. Начальными звеньями 2 цепочек ТОРС (всего 9 случаев подтвержденного ТОРС, включая 1 с летальным исходом) явились сотрудники лаборатории Национального Института Вирусологии (Пекин). Заболевание в большинстве случаев протекало тяжело и характеризовалось высокой контагиозностью, однако связи развития ТОРС с работой пациентов с культурой вируса установлено не было.

Результатами другого исследования [63] стало открытие возможности сосуществования и взаимодействия в организме больного ТОРС нескольких

разновидностей вируса (quasispecies). Подобная особенность ТОРС-аКВ может объяснять формирование нетипичной клинической картины заболевания.

За прошедшее время появились новые данные, касающиеся патогенеза заболевания и его внелегочных проявлений. При анализе образцов тканей вирус обнаруживался в легких, почках, головном мозге, желудке и тонкой кишке, паращитовидных железах, надпочечниках, поджелудочной железе, печени и потовых железах больных ТОРС [64, 65]. Полученные результаты позволили «приобщить» к перечню механизмов распространения ТОРС-аКВ передачу инфекции посредством секрета потовых желез.

Литература

1. http://www.who.int/csr/don/2003_03_19/en/
2. <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r030324.htm/>
3. Peiris J.S., Lai S.T., Poon L.L., et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1319-25.
4. Philip P. Pan New SARS case confirmed. Washington Post Foreign Service; Tuesday, Jan 6, 2004; A11.
5. El-Sahly H.M., Atmar R.L., Glezen W.P., Greenberg S.B. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with «common cold» virus infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31:96-100.
6. Folz R.J., Elkordy M.A. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest* 1999; 115: 901-5.
7. Marra M.A., Jones S.J., Astell K.R., et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003; 300: 1399-404.
8. Snijder E.J., Bredenbeek P.J., Dobbe J.C., et al. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J Mol Biol* 2003; 331: 991-1004.
9. Gay N., Ma S. Presentation on the modelling of data from Singapore. Global Meeting on the Epidemiology of SARS World Health Organization; Geneva, Switzerland; 16-17 May 2003.
10. <http://www.who.int/csr/sars/archive/epiconsensus/en/>
11. Riley S. Fraser C., Donnelly C.A., et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science* 2003; 300: 1961-66.
12. Cyranoski D., Abbott A. Virus detectives seek source of SARS in China's wild animals. *Nature* 2003; 423: 467-8.
13. http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/index.html
14. Lee N., Hui D., Wu A., et al. A Major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1986-94.
15. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767-72.
16. Donnelly C.A., Ghani A.C., Leung G.M., et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361: 1761-6.
17. Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A., et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003; 289: 2801-9.
18. Wong R., Wu A., To K.F., et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003; 326: 1358-62.
19. Tsang K.W. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1977-85.
20. Poutanen S.M., Low D.L., Henry B., et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348 :1995-2005.
21. Wong K.T. Severe Acute Respiratory Syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* 2003; 228: 401-13.
22. Rainer T.H., Cameron P.A., DeVilliers S., et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354-8.
23. Wong K.T., Antonio G.E., Hui D.S.C. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease. *Radiology* 2003; 228: 395.
24. <http://www.sarsreference.com/index.htm>
25. <http://www15.bni-hamburg.de/bni/bni2/neu2/>
26. <http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/labbiosafety.pdf>
27. <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>
28. So L.K.Y., Lau A.C., Yam L.Y., et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1615-6.

29. Dalhoff A., Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 359-71.
30. Labro M.T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. *J Chemother* 2001; 13: 3-8.
31. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361: 2045-6.
32. Van Vonderen M.G.A. Ribavirin in the treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Neth J Med* 2003; 61: 238-42.
33. Ning Q., Brown D., Parodo J., et al. Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 1998; 160: 3487-93.
34. Hultgren C., Milich D.R., Weiland O. The antiviral compound ribavirin modulates the T-helper (Th)1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J Gen Virol* 1998; 79: 2381-91.
35. Chan K.S., Lai S.T., Chu C.M. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multi-centre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 399-406.
36. Zhao Z., Zhang F., Xu M. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003; 52: 715-20.
37. Wu W., Wang J., Liu P., et al. A hospital outbreak of severe acute respiratory syndrome in Guangzhou, China. *Chin Med J* 2003; 116: 811-8.
38. Bob Roehr Alfacon-1 Plus Steroids Leads to Rapid Improvement in SARS Available from: <http://www.medscape.com>
39. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., et al. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003; 362: 293-4.
40. Wong V.W., Dai D., Wu A.K., et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 199-201.
41. Lin L., Han Y., Yang Z.M. Clinical observation on 103 patients with severe acute respiratory syndrome treated by integrative traditional Chinese and western medicine. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2003; 23: 409-13.
42. Xiao Z.L., Li Y.M., Chen R.C., et al. A retrospective study of 78 patients with severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J* 2003; 116: 805-10.
43. Badam L. *In vitro* antiviral activity of indigenous glycyrrhizin, licorice and glycyrrhizic acid (Sigma) on Japanese encephalitis virus. *J Commun Dis* 1997; 29: 91-9.
44. Baba M., Shigeta S. Antiviral activity of glycyrrhizin against varicella-zoster virus *in vitro*. *Antiviral Res* 1987; 7: 99-107.
45. Ito M., Nakashima H. Inhibitory effect of glycyrrhizin on the *in vitro* infectivity and cytopathic activity of the human immunodeficiency virus. *Antiviral Res* 1987; 7: 127-37.
46. Nakashima H., Matsui T. A new anti-human immunodeficiency virus substance, glycyrrhizin sulfate: endowment of glycyrrhizin with reverse transcriptase-inhibitory activity by chemical modification. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 767-71.
47. Hattori T., Kematsu S. Preliminary evidence for inhibitory effects of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS. *Antiviral Res* 1989; 11: 255-61.
48. Takahara T., Watanabe A. Effects of glycyrrhizin on hepatitis B surface antigen: a biochemical and morphological study. *J Hepatol* 1994; 21: 601-9.
49. Abe Y., Ueda T. Effectiveness of interferon glycyrrhizin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Nippon Rinsho* 1994; 52: 1817-22.
50. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361: 2045-6.
51. Xiao Z.L., Li Y.M., Chen R.C., et al. A retrospective study of 78 patients with severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J* 2003; 116: 805-10.
52. Ho J.C., Ooi G.C., Mok T.Y., et al. High dose pulse versus non-pulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1449-56.
53. Yao W., Chen Y., Zhang L., et al. Chest X-ray changes after discontinuation of glucocorticoids treatment on severe acute respiratory syndrome (5 cases report). *Beijing Da Xue Xue Bao* 2003; 35 (Suppl): 26-8.
54. <http://www.china.org.cn/english/scitech/78957.htm>
55. Martin J.F., Jimenez J.L., Munoz-Fernandez A. Pentoxifylline and severe acute respiratory syndrome (SARS): a drug to be considered. *Med Sci Monit* 2003; 9: 29-34.
56. So L.K.Y., Lau A.C.W., Yam L.Y.C., et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1615-6.
57. De Groot A.S. How the SARS vaccine effort can learn from HIV-speeding towards the future, learning from the past. *Vaccine* 2003; 21: 4095-104.
58. <http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr83/en/>
59. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/sarsprepplan.htm>
60. www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/303/5664/1666
61. Ruder K. SARS may still be jumping from animals to people. *GNN News Article*. Available from: <http://www.genomenewsnetwork.com/articles/2004/01/29>
62. http://www.who.int/csr/don/archive/disease/severe_acute_respiratory_syndrome/en/
63. Dongping X., Zheng Z., Fuliang C. Genetic Variation of SARS Coronavirus in Beijing Hospital. *Emerg Infect Dis* 2004, 10: 789-94.
64. Ding Y., He L., Zhang Q. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203: 622-30.
65. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/108562761/ABSTRACT>