

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ

Профессор М.А. АНДРЕЙЧИН, доцент В.С. КОПЧА, к.м.н. Н.А. НЫЧИК

Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я. Горбачевского

Представлены этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика, клиника и лечение тяжелого острого респираторного синдрома. Приведен краткий исторический очерк эпидемиологии, диагностики и лечения этого заболевания.

16 ноября 2002 г. в китайской провинции Гвангдонг впервые был зарегистрирован случай ранее не известной болезни, в дальнейшем получившей синонимические названия «атипичная пневмония» и «тяжелый острый респираторный синдром». Первые заболевания по времени совпали с сезоном эпидемического подъема заболеваемости гриппом и вначале протекали под маской осложнений гриппа, особенно у лиц пожилого возраста. И только 11 февраля 2003 г. в Китае появилось сообщение о возникновении 305 случаев не известного до этого заболевания, из них 5 — со смертельным исходом. Около 30% заболевших составляли медицинские работники.

С 1 ноября 2002 г. более чем в 30 странах мира, по неполным данным, зарегистрирован 8461 случай тяжелого острого респираторного синдрома (SARS — *Severe acute respiratory syndrome*), из которых 808 закончились смертью.

По данным ВОЗ, в Китае зафиксированы 7780 случаев заболевания; в США — 74; в Сингапуре — 206; в Канаде — 247; во Вьетнаме — 63; на Филиппинах — 14; в Германии — 10; в Италии, Монголии и Таиланде — по 9; во Франции — 7; в Малайзии и Австралии — по 5; в Великобритании — 4; в Швеции, Южной Корее и Ин-

дии — по 3; в Бразилии и Индонезии — по 2; в Румынии, Колумбии, Кувейте, Ирландии, ЮАР, Испании, Швейцарии, Болгарии, Новой Зеландии и Финляндии — по одному случаю заболевания (рис. 1).

От SARS в Китае скончались 727 человек, в Канаде — 36, в Сингапуре — 31, во Вьетнаме — 5; в Таиланде, на Филиппинах и в Малайзии болезнь унесла по две жизни, в ЮАР — одну.

В Украине больные SARS не выявлены [1–3].

В настоящее время под SARS подразумевают новую высококонтагиозную вирусную болезнь с преимущественно воздушно-капельным механизмом передачи, характеризующуюся тяжелым течением с поражением нижних отделов дыхательных путей.

Этиология. 17 марта 2003 г. ВОЗ была объявлена «глобальная тревога» в связи с распространением атипичной пневмонии. Были привлечены 13 лабораторий из 9 стран для проведения объединенных исследований новой болезни. Для доказательства этиологической роли коронавируса как возбудителя «атипичной пневмонии» исследования проводились с учетом постулатов Коха: возбудитель должен обнаруживаться у всех больных с данным заболеванием; он должен быть выделен от хозяина и культивирован в чистой культуре;

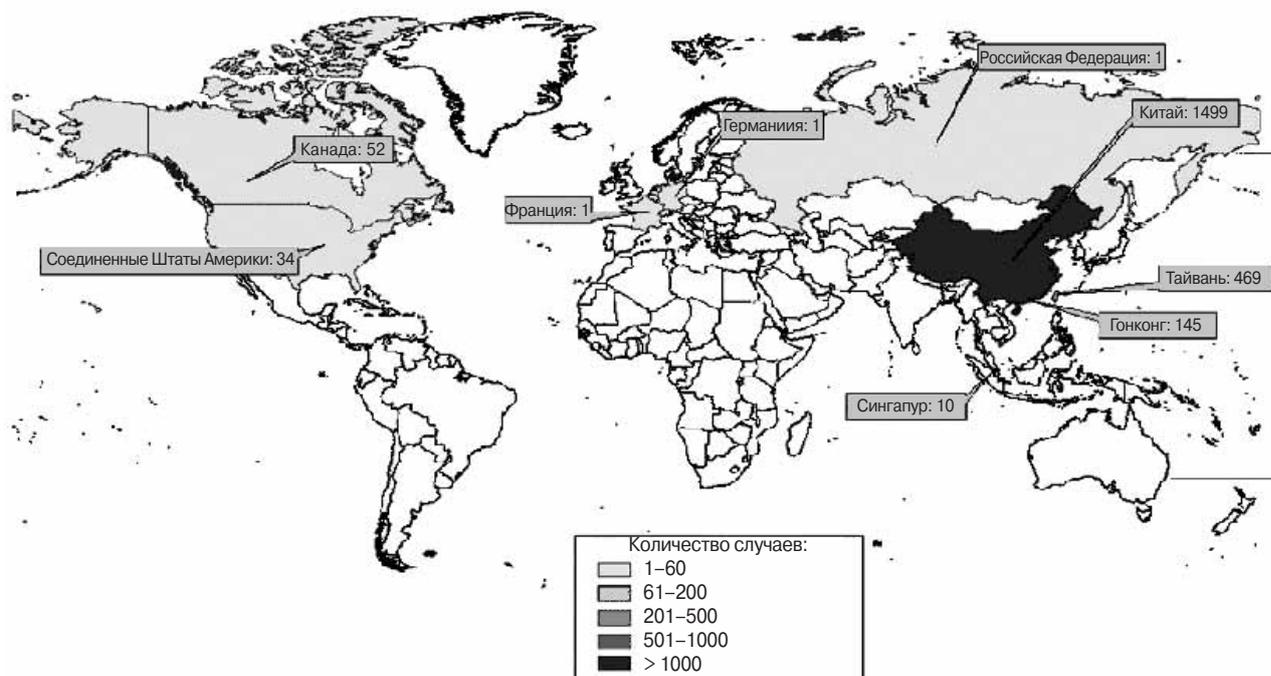


Рис. 1. Распространенность SARS в мире по состоянию на 2 июня 2003 г. (WHO, 2003).

культура, выделенная таким образом, должна воспроизводить болезнь у других организмов с подъемом уровня специфических антител после заражения.

Секвенирование генетического материала коронавируса, выделенного у больных SARS, было впервые проведено одновременно и независимо в лабораториях американских центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и канадского Vanderbilt University Medical Center. По полученным данным, возбудителем является вирус SARS, который относится к семейству *Coronaviridae* рода *Coronavirus*. В нем выделено три группы — Grp I, Grp II, Grp III (рис. 2). Новый вид вируса обозначается как SARS-ассоциированный коронавирус (SARS-Cov). Как удалось выяснить, коронавирусы были обнаружены более чем у 50% больных, значительная часть изолятов была культивирована в чистой культуре, у больных с выявленным агентом SARS был обнаружен подъем антител, и заражение обезьян этим возбудителем дало клиническую картину, характерную для атипичной пневмонии [4; 5]. Но вместе с тем у первых больных SARS были обнаружены антитела и к метапневмовирусу (подрод *Pneumovirus*, семейство *Paramyxoviridae*), хламидии и микоплазма пневмонии. При секвенировании генома SARS-Cov было выявлено, что он является рекомбинантным и имеет фрагменты геномов зоонозных коронавирусов, размер генома составляет около 29 000 нуклеотидов. Получены также данные секвенирования нескольких изолятов вируса SARS китайскими исследователями (Institute of Microbiology and Epidemiology of the Academy of Military Medical Sciences and the Beijing Genomics Institute of Chinese Academy of Sciences) [6; 7]. Сравнение последовательностей этих изолятов с данными, представленными американскими и канадскими учеными, позволяет предположить, что вирус может быстро мутировать [8; 9].

На основании проведенных исследований была выдвинута гипотеза о первичном проникновении вируса в популяцию людей при употреблении в пищу мяса кошек, поскольку выделенный от этих животных коронавирус инактивировался сыворотками крови от больных SARS. По степени опасности для человека вирус относится ко II группе патогенности. Значение метапневмовируса в патогенезе атипичной пневмонии еще окончательно не выяснено [10–13].

Возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома может сохраняться в окружающей среде до 24 ч, в фекалиях — до 72 ч; устойчив при низких температурах.

Доказана высокая патогенность вируса SARS, что требует тщательного соблюдения мер биобезопасности при проведении работ со всеми материалами и образцами, которые вероятно содержат вирус [10; 14].

Эпидемиология. Источником инфекции является больной с любой формой заболевания. Наиболее распространенный механизм заражения — воздушно-капельный, однако на сегодня доказана возможность передачи инфекции также фекально-оральным и парентеральными путями (в период вирусемии). По последним данным, перенесенное заболевание не создает полноценного иммунитета: в крови некоторых переболевших повторно выявляют возбудителя SARS. Это

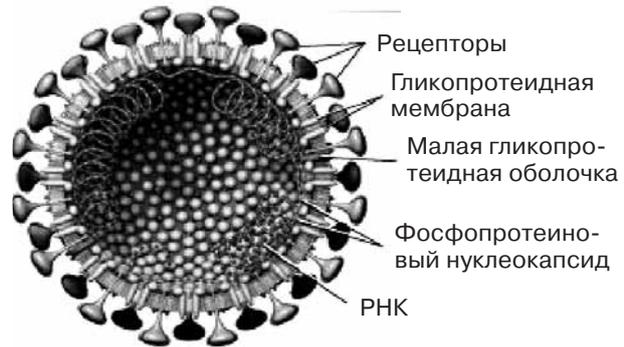


Рис. 2. Структура возбудителя SARS

означает, что хотя клинические проявления заболевания у таких людей исчезают, они остаются носителями вируса. Если подобные случаи не будут единичными, то данное заболевание окажется более коварным, чем казалось ранее [15; 16].

Клиника. Большинство зарегистрированных больных — люди в возрасте от 25 до 70 лет. Несколько случаев заболевания отмечено у детей до 15 лет. Инкубационный период составляет от 2 до 10 сут, в среднем 7 сут, лихорадочный период — 10–14 сут.

В течении тяжелого острого респираторного синдрома выделяют четыре стадии:

I — стадия первичной гриппоподобной инфекции (длится 2–3 дня), состояние больного средней тяжести;

II — стадия иммунодефицита (резкое снижение иммунитета, критическое падение числа лимфоцитов, ухудшение состояния больных, длится 3–4 дня);

III — стадия атипичной пневмонии, развивающейся на фоне снижения иммунитета и сопровождающейся дистресс-синдромом (состояние больных очень тяжелое, с дыхательной недостаточностью, появляется отек легких);

IV — терминальная стадия, сопровождающаяся токсическим шоком с выраженной недостаточностью функции органов (состояние крайне тяжелое).

Летальность при тяжелом остром респираторном синдроме составляет 6–15% [17–19].

Основные клинические проявления заболевания: повышение температуры тела до 38°С, кашель, одышка, затрудненное дыхание.

Эти основные симптомы могут дополняться ознобом, головной болью, миалгиями, общей слабостью, потерей аппетита, иногда диареей (рис. 3).

Физикальное обследование больных указывает на притупление легочного звука при перкуссии и ослабленное дыхание при аускультации, возможны хрипы, крепитация. С помощью рентгенологического метода можно выявить инфильтраты, сначала ограниченные, потом сливные (рис. 4).

Характерные изменения на рентгеновских снимках легких могут отмечаться уже через 3–4 дня после появления первых симптомов заболевания, но в некоторых случаях изменения могут не появляться в течение первой недели и даже всего заболевания. Однако во многих случаях рентгенографическое исследование органов грудной полости не информативно из-за того, что воспаление локализуется в задних сегментах легкого,

которые прикрываются сердечной тенью. В таком случае существенную помощь оказывает компьютерная томография легких (рис. 5). При прогрессировании болезни рентгенологические исследования позволяют выявить у большинства больных двусторонние изменения в виде внутритканевых инфильтратов (жидкость накапливается между клетками в легких), которые развиваются в более генерализованные образования. Эти инфильтраты дают на рентгеновских снимках специфическую картину легких, испещренных пятнами.

На ранних стадиях болезни наблюдается лимфопения, далее развиваются лейкоцитопения, тромбоцитопения, повышение активности креатинфосфокиназы до 3000 МЕ/л, в 2–6 раз — печеночных трансаминаз. Функция почек не нарушена.

Лабораторные маркеры иммунодефицита при SARS: снижение числа лейкоцитов (< 3,5 Г/л); лимфоцитов (< 1,0 Г/л); CD4-лимфоцитов (< 500 в 1 мкл); гранулоцитов (< 2 Г/л).

Исследования, проведенные в Гонконге, показали, что слишком сильная иммунная реакция могла быть роковым фактором у пациентов, умерших от SARS.

Тяжесть болезни может варьировать от легкой формы до тяжелой со смертельным исходом. У большинства (около 90%) больных течение болезни благоприятное, с постепенным улучшением общего состояния с 6–7-го дня. У остальных (10%) болезнь протекает тяжело и переходит в тяжелый острый респираторный синдром, что требует искусственной вентиляции легких [20]. Индикатором прогноза развития заболевания считают возраст — у больных старше 40 лет более велика вероятность развития тяжелой формы заболевания [21; 22].

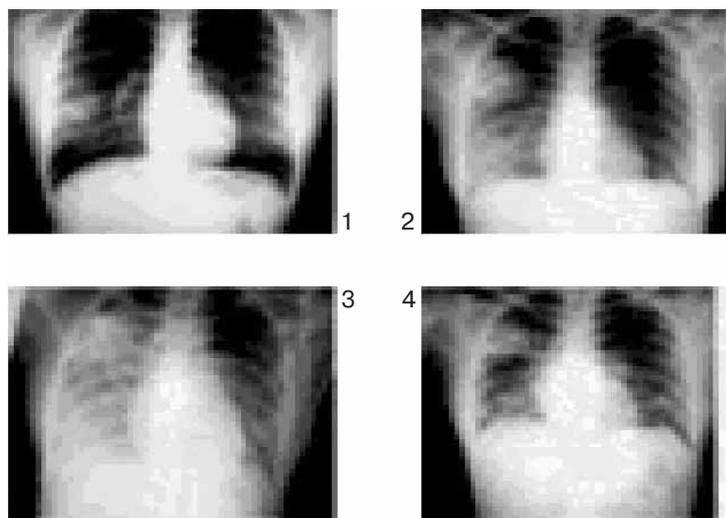


Рис. 4. Рентгенологическая картина при SARS в динамике обследования

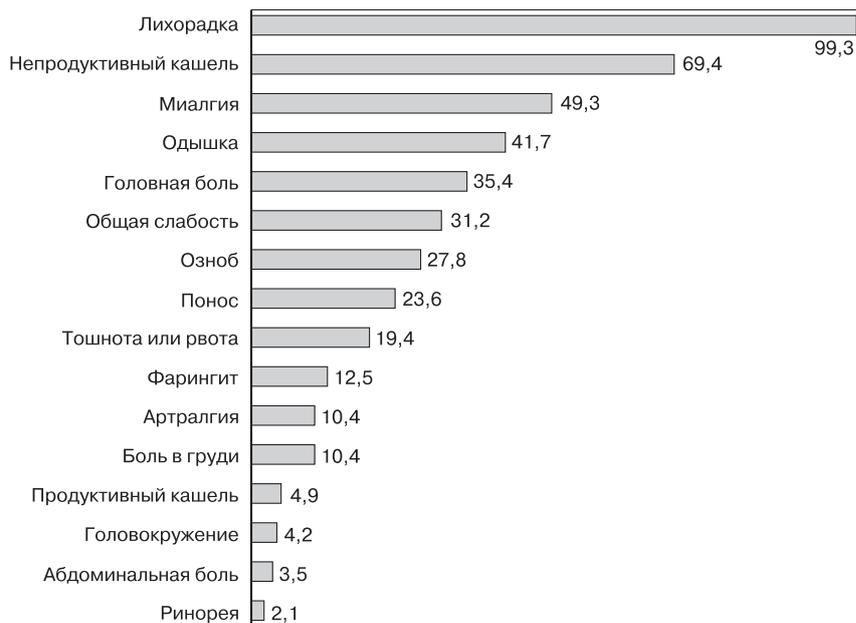


Рис. 3. Частота симптомов при SARS (в %)

Для подтверждения диагноза следует принимать во внимание: наличие близкого контакта с больным SARS на протяжении последних 10 дней; пребывание в странах, где зарегистрированы случаи заболевания; наличие пневмонии при рентгенологическом исследовании.

Лабораторная диагностика. Сложная эпидемическая ситуация, обусловленная недавним появлением и быстрым распространением по всему миру SARS, побудила исследователей различных стран направить свои усилия на разработку быстрых и точных лабораторных методов диагностики этого возбудителя. В настоящее время ряд диагностикомов разработан, и они уже использовались в некоторых странах для идентификации возбудителя. Позитивные результаты теста показывают, что пациенты являются носителями вируса SARS, однако следует учесть специфичность использованного теста.

Негативные результаты теста на вирус SARS не дают основания утверждать отсутствие его у пациента. Причинами негативных результатов может быть ряд следующих факторов:

1. Пациент не инфицирован SARS-вирусом; заболевание вызывается другим инфекционным агентом (вирусом, бактерией, грибами) или неинфекционной причиной.

2. Некорректные результаты теста (*false-negative*). Используемый тест необходимо доработать для улучшения его чувствительности.

3. Образцы не были собраны в то время, когда вирус или его генетический материал присутствовал (при использовании метода RT-PCR или культур клеток). Вирус и его генетический материал могут присутствовать в организме человека очень короткий промежуток времени, в зависимости от типа тестируемого образца.

4. Образцы были собраны до развития заболевания и до того момента, когда стали

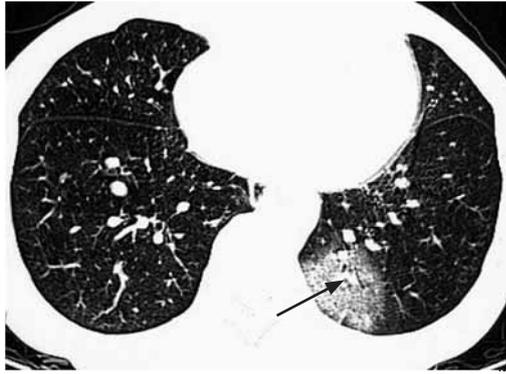


Рис. 5. Компьютерная томография при SARS

нарабатываться антитела (это относится к ELISA и иммунофлюоресцентному анализу).

Для улучшения понимания процесса SARS ВОЗ рекомендует клиницистам проводить последовательный сбор образцов от пациентов с атипичной пневмонией и сохранять их для тестирования до того момента, когда станут доступными диагностические тесты. Это особенно важно для первичного случая, который выявляется в стране, ранее не докладывавшей о случаях заболевания SARS.

Диагностика атипичной пневмонии проводится серологическими, молекулярно-биологическими и вирусологическими методами.

Тестирование антител осуществляется методами ELISA или IFA. Метод ELISA позволяет достоверно выявить антитела в сыворотке пациентов с SARS начиная с 21-го дня после появления клинических симптомов заболевания.

ОТ-ПЦР-тест позволяет выявлять генетический материал SARS-вируса из различных образцов — крови, стула, респираторных секретов или тканевых жидкостей пациента — и на очень ранних стадиях инфекции. Разработаны и предложены 7 праймеров — нуклеотидных фрагментов, с помощью которых можно выявить геном коронавируса, предположительно ответственного за SARS, и они уже используются различными лабораториями ВОЗ для амплификации полимеразного гена коронавируса [23]. Результаты ПЦР, в которой используются эти праймеры, могут служить для дополнения клинической оценки. Однако тесты не лицензированы на подтверждение или исключение случаев заболевания.

Пробы от больных и лиц с подозрением на заражение вирусом SARS отбирает персонал лечебно-профилактических учреждений с соблюдением правил противоэпидемического режима. Исследуют следующие биологические материалы:

- кровь больных (с 1-го дня повышения температуры тела до 10-го дня болезни);
- мазки и смывы со слизистой носоглотки, мокроту, бронхоальвеолярные смывы (в том числе после лаважа бронхов);
- плевральную жидкость;
- сыворотку крови лиц с подозрением на заражение (на 1 и 21–28-е сутки);
- секционный материал: легкие, сегментарные брон-

хи и их содержимое, кровь, печень, селезенку.

Материал для исследования методом ПЦР собирают в стерильные пробирки с крышками, которые герметически завинчиваются. Консервант (мертиолят натрия) не добавляется.

Кровь берут из локтевой вены в количестве 4–5 мл стерильным шприцем, в который предварительно вносят 0,5 мл стерильного 4% раствора натрия цитрата, и переносят в пробирку. Аккуратно перемешивают покачиванием.

Мазки и смывы со слизистой носоглотки, бронхоальвеолярные смывы, плевральную жидкость отбирают в количестве 5 мл. Мазки берут тампонами и помещают в стерильные пробирки с 5 мл изотонического раствора хлорида натрия. Не рекомендуется использовать тампоны на деревянной палочке, поскольку они могут содержать субстраты, способные инактивировать вирионы и угнетать ПЦР.

Секционный материал — кусочки органов по 5–10 г — помещают в стерильные емкости, которые герметически закрываются.

Кровь, смывы со слизистой оболочки дыхательных путей хранят и транспортируют в лабораторию для исследований при температуре -20°C [24].

Лечение. В настоящее время этиологической терапии для борьбы с SARS, как и для большинства вирусных заболеваний, не существует. Рекомендуется следующая схема:

- лечение проводить в боксированных палатах интенсивной терапии инфекционного отделения, оснащенных аппаратами для искусственной вентиляции легких; необходимо исключить внутрибольничные перемещения больных;

- с первых часов осуществлять активную противовирусную терапию препаратами рибавирин (внутрь, внутривенно и/или в виде аэрозоля) [25], оселтамивир (тамифлю), ронколейкин и использовать антибиотики широкого спектра действия (β -лактамы, фторхинолоны, цефалоспорины, тетрациклины);

- применять антигипоксическую и бронходилатационную терапию начиная со второй стадии болезни;

- осуществлять меры по предотвращению развития отека легких у больных начиная со второй стадии заболевания;

- использовать дезинтоксикационную и, при необходимости, противовоспалительную терапию начиная со второй стадии заболевания;

- проводить коррекцию сердечно-сосудистой деятельности и кислотно-щелочного баланса на всех стадиях;

- начиная со второй стадии болезни применять глюкокортикоиды в максимальных возрастных дозах;

- в III и IV стадиях можно использовать препараты группы легочных сурфактантов для улучшения функции альвеол и нейтрализации респираторной недостаточности.

Таким образом, в настоящий момент терапия SARS является главным образом патогенетической и симптоматической.

Гонконгские врачи разработали первый более или менее эффективный способ лечения. Для уничтожения вируса они использовали плазму крови переболевших

SARS. Исследуя кровь пациентов, врачи госпиталя Принца Уэльского (Гонконг) установили, что исход болезни зависит от силы иммунного ответа организма на наличие вируса, т. е. от содержания в крови специфических антител. Исследователи считают, что переливание плазмы переболевших SARS позволит если не вылечить их, то облегчить течение болезни. Использование этого метода дало возможность спасти жизнь

пациентам, которые до переливания крови находились в критическом состоянии [26].

Летом этого года, казалось, удалось остановить наступление новой грозной инфекции. Но уже в начале сентября появились сообщения о появлении новых случаев заболевания, а по прогнозам ВОЗ, этой зимой надо ожидать повторной вспышки SARS, что связано со снижением иммунитета в это время года.

Литература

1. World Health Organization. Available at <http://www.who.int/entity/csr/don/infectcontrol/en>.
2. *Виноград Н.О.* Тяжелый острый респираторный синдром — перше нове інфекційне захворювання ХХІ сторіччя // *Інф. хвороби.*— 2003.— № 2.— С. 5–10.
3. *Андрейчин М.А., Ничик Н.А.* SARS — тяжелый острый респираторный синдром // Там же.— С. 84–86.
4. Cumulative Number of Reported Probable Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).— 2003 // Сайт ВОЗ: http://www.who.int/csr/sarscountry/2003_04_26/en/.
5. Epidemic curves — Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).— 2003 // Сайт ВОЗ: <http://www.who.int/csr/sarscurve/epiindex/en/index1.html>.
6. Coronavirus never before seen in humans is the cause SARS.— 2003 // Сайт ВОЗ: <http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr31/en/print.html>.
7. PRO/EDR>SARS—worldwide(64):etiology20030423.0996 // Сайт ProMED-mail's International Society for Infectious Diseases: http://www.promedmail.org/pls/askus/fip=2400:1202:98395027374564076::NO::F2400_P1202_CHECK_DISPLAY,F2400_P1202_PUB_MAIL_ID:X,21204.
8. PRO/EDR>SARS—worldwide(67):cases20030424.1007 // Сайт ProMED-mail's International Society for Infectious Diseases. http://www.promedmail.org/pls/askus/fip=2400:1202:98395027374564076::NO::F2400_P1202_CHECK_DISPLAY,F2400_P1202_PUB_MAIL_ID:X,21386.
9. *Lai M.M.C., Holmes K.V.* Coronaviridae: The viruses and their replication // *Fields' virology.*— 4th ed. / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley, D.E. Griffin.— 2001.— V. 1.— Lip. Wil. & Wilkins, USA.— P. 1163.
10. Enterz. NC_002645; NC_001846; NC_003045; NC_001451.
11. SARS coronavirus (SARS-Co), Urbani strain. Unpublished / W.J. Bellini, R.P. Campagnoli, J.P. Icenogle. et al.— 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/pdf/nucleoseq.pdf>.
12. SARS coronavirus, complete genome. Entrez. NC_004718
13. *Qin E., Zhu Q., Yu M. et al.*— 2003. GenBank. AY278487; AY278488; AY278489; AY278490; AY279354. http://www.genomics.org.cn:8080/bgi/news/zhongxin/news030416-2_popmsg.htm.
14. Two SARS-associated viral genomes were sequenced in Beijing.— 2003. <http://www.genomics.org.cn:8080/bgi/news/zhongxin/news030416-2.htm>.
15. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome / C. Drosten, S. Gunther, W. Preiser et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2003. [www.nejm.org http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030747v2.pdf](http://www.nejm.org/content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030747v2.pdf).
16. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome / T.G. Ksiazek, D. Erdman, C.S. Goldsmith et al. // Там же.— [www.nejm.org http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030781v3.pdf](http://www.nejm.org/content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030781v3.pdf).
17. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome / J.S.M. Peiris, S.T. Lai, L.L.M. Poon et al. // *THE LANCET* (Published online).— 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>.
18. Preliminary Clinical Description of Severe Acute Respiratory Syndrome // *MMWR Weekly.*— 2003.— V. 52, № 12.— P. 255–256. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhttp/mm5212a5.htm>.
19. Clinical hold virtual conference on management of SARS patients.— 2003 // Сайт ВОЗ: www.who.int/csr/cliniciansconference/en.print.html.
20. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts / L.Y. Hsu, C.C. Lee, J.A. Green et al. // *Emerg. Infect. Dis.* (serial online).— 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>.
21. Updated Interim U.S. Case Definition of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).— 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm>.
22. *Atrasheuskaya A.V., Fredeking T.M., Ignatyev G.M.* Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis // *Clin. Exp. Immunol.*— 2003.— Vol. 131.— P. 148–154.
23. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome — Worldwide, 2003 // *MMWR Weekly.*— 2003.— V. 52, № 11.— P. 226–228. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5211a5.htm>.
24. Case Definitions for Surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).— 2003 // Сайт ВОЗ: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>.
25. PCR primers for SARS developed by WHO // Network Laboratories.— 2003.— Сайт ВОЗ: <http://www.who.int/csr/sars/primers/en/>.
26. *Heymann D.L.* Status of the global SARS outbreak and lessons for the immediate future.— 2003 // Сайт ВОЗ: http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_11/en/tests/.

Поступила 01.09.2003.

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME

M.A. Andreychin, V.S. Kopcha, N.A. Nychik

Summary

The etiology, epidemiology, laboratory diagnosis, clinical picture, and treatment of severe acute respiratory syndrome are presented. A short historical outline of the epidemiology, diagnosis and treatment of this disease is given.