

До 10-річчя
АМЖ України

СМАЧНІ ІНДЕКСИ

2
2003

УДК: 616.2-036.11-036.17-022.6:578

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ (SARS) — ЧУМА НОВОГО ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ?

Л.М. ВОВК

Национальный медицинский университет, г. Киев,
кафедра инфекционных болезней,
зав. кафедрой академик АМН Ж.И. Возианова

ключевые слова:

эпидемиология, лечение,
клинические особенности, SARS

Вся информация, представленная в этой статье, соответствует данным на 27.05.2003. и основывается на сообщениях специалистов ВОЗ и Центра по контролю за инфекционными заболеваниями (CDC, Атланта, США). Научные знания в отношении этиологии, патогенеза, клинических особенностей, течения, осложнений, лечения этого заболевания будут многократно обновляться и уточняться и, возможно, в момент, когда вы читаете эту статью, появятся новые положения, а многие будут изменены или опровергнуты.

Успехи науки по укрощению огромного мира микроорганизмов, попытки заставить работать мельчайшие существа природы на благо человека впечатляющи. Однако радость от полного или частичного управления человеком одним из инфекционных заболеваний теряется перед возрождением "старых", давно забытых болезней — стоит вспомнить "неожиданную" эпидемию дифтерии в конце прошлого века, значительное увеличение случаев заболевания корью, брюшным тифом и многими другими болезнями, использование инфекционных агентов как оружие террористами. Еще более неприятным фактором является появление новых заболеваний. Только за последние десятилетия были описаны такие новые заболевания, как эрлихиоз, хантавирусный легочный синдром, астраханская геморрагическая лихорадка, по мнению многих исследований, мир стоит на пороге эпидемии Т-клеточного лейкоза, неприятные сюрпризы готовят прионы и многие другие представители микроорганизмов [1].

В конце прошлого года появились первые сообщения о новой болезни в Китае, сопровождающейся респираторным синдромом [9]. Однако масштабов эпидемии заболевание, получившее впоследствии название тяжелого острого респираторного синдрома (SARS — Severe Acute Respiratory Syndrome), достигло весной 2003 года. По официальным данным ВОЗ, зарегистрировано 8221 случаев этого заболевания в 31 стране мира. Новая болезнь уже унесла жизни 735 пациентов. Больше всего случаев зарегистрировано в Китае, его провинциях Гонконг, Тайвань и Макао, Сингапуре, Вьетнаме [2]. Здравоохранение Канады, США, многих других высокоразвитых стран также столкнулось с проблемами ведения таких пациентов.

Эпидемия SARS берет свое начало с провинции Гуаньчжоу на юге Китая. С этим районом связано несколько случаев нового заболевания в феврале 2003 года.

Наиболее значимая вспышка SARS зарегистрирована в одном из отелей, где заболело 12 человек, причем 9 пациентов проживали на одном этаже. Была установлена связь заболевших лиц и формирование вторичных эпидемиологических очагов в Торонто, Ханое, Сингапуре и стационарах Гонконга. В дальнейшем заболевание быстро распространилось по миру, темпы его распространения обеспокоили не только официальных представителей органов здравоохранения, но и широкую общественность, показали, насколько быстро происходит распространение инфекции в высокотехнологичном современном мире. Все это привело к беспрецедентным за последние несколько десятков лет эпидемиологическим мерам, заставило ведущие лаборатории и клиники мира в быстрых темпах вести работы по изучению этого заболевания, разработке методов диагностики и лечения.

Начальные результаты появились в апреле 2003 года и позволили предположить наличие одного из коронавирусов, обычно вызывающих у человека легкие респираторные заболевания. Две группы исследователей выявили совершенно новый штамм коронавируса у 27 человек с диагнозом SARS. В дальнейшем ученым удалось вырастить вирус из образцов ткани, взятой у пациентов с SARS, и вызвать симптомы заболевания в эксперименте у обезьян [7, 4]. На сегодняшний день возбудитель SARS классифицирован как SARS-ассоциированный коронавирус Урбани, по имени погибшего итальянского врача Карло Урбани, который первый поставил диагноз SARS пациенту во Вьетнаме.

Коронавирусы — это семейство, объединяющее РНК-содержащие вирусы, отличительным признаком которых является наличие особых периферических корноподобных выростов при исследовании под электронным микроскопом. В середине марта 2003 года был открыт новый коронавирус, с которым связывают развитие тяжелого острого респираторного синдрома (SARS). К настоящему времени ученым нескольких исследовательских лабораторий Америки, Голландии и Германии независимо друг от друга удалось полностью расшифровать геном этого вируса. Как оказалось, геном представлен полиаденилированной РНК с последовательностью 29727 нуклеотидов и его структурная организация близка к другим представителям семейства коронавирусов. Сейчас, помимо известного штамма Урбани, изучены ещё три варианта вируса SARS. При сравнении полученных данных показано, что все геномы чрезвычайно близки друг с другом и отличаются только по 24 из 29727 позиций нуклеотидов [7, 4].

Как известно, род Коронавирусы подразделяется на три группы. Представители первых двух вызывают заболевания у млекопитающих, а третьей — только у птиц. До сих пор эти вирусы не считались особенно вирулентными для человека, хотя и отмечались случаи коронавирусной пневмонии у людей с различными иммунодефицитными состояниями. При этом у животных коронавирусы могут вызывать серьезные заболевания.

По этой причине ученые предположили, что вирус, вызывающий SARS, мог передаться людям от животных, но сейчас более вероятным является предположение, что он возник от одного или более животных вирусов и развился в совершенно новый штамм [9].

Эта теория получила подтверждение в середине апреля, когда канадские ученые и специалисты CDC расшифровали полный геном предполагаемого вируса SARS. Обе исследовательские группы сообщили, что геном коронавируса уникален и несвойственен ни одному из известных вирусов человека или животных [5].

Ранее выдвигавшиеся предположения о нахождении вируса в окружающей среде основывались на знаниях об изученных представителях семейства коронавирусов. Эксперты ВОЗ опасаются, что данный коронавирус отличается от остальных представителей своего семейства, и поэтому его свойства в окружающей среде также своеобразны [2].

В настоящее время точно установлено наличие вируса SARS в фекалиях, причем он продолжает обнаруживаться у пациентов в стадии ранней реконвалесценции, секрете верхних дыхательных путей и моче больных. Длительность вируссе-

мии непродолжительная, концентрация вируса в крови незначительная. Большинство экспертов считают, что SARS распространяется, главным образом, при тесном контакте с больным, преимущественно воздушно-капельно и аэрозольно. Необычные пути заражения, отмеченные в Гонконге, обнаружение вируса в моче и фекалиях больных позволяют рассматривать и другие механизмы передачи, и, прежде всего, фекально-оральный. Не исключено, что вирус также может распространяться контактным путем через загрязненные объекты, например дверные ручки, телефоны и кнопки в лифтах. В настоящее время нет подтверждений заявлениям китайской стороны, что распространителями вируса могут быть тараканы и крысы. Несколько дней тому назад гонконгские исследователи установили, что вирус SARS попал в человеческую популяцию от виверры — съедобной дикой кошки. Китайцы употребляют в пищу мясо виверры — большой деликатес и выращивают животных этого вида на специальных фермах.

Эксперты ВОЗ сообщили о результатах первых исследований жизнеспособности вируса тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS) в окружающей среде и изучения эффективности наиболее часто применяемых в стационарах дезинфектантов. Установлено, что вирус SARS сохраняет жизнеспособность на пластиковых поверхностях в течение 48 ч после высушивания, находящийся в экскрементах больных вирус SARS сохраняет свою жизнеспособность на протяжении 2 дней, а в моче до 24 ч. Исследования в другой лаборатории показали, что у пациентов, страдающих диареей и, соответственно, имеющих сниженную кислотность кала, вирус сохраняет жизнеспособность до 4 суток. Следовательно, время возможной контаминации вирусом предметов, контактировавших с экскрементами больных, страдающих диареей, может увеличиваться до 4 суток. До сих пор неизвестно, какая доза вируса достаточна для того, чтобы вызвать заболевание.

Вопросы патогенеза SARS на сегодняшний день находятся на стадии изучения.

Специалистами CDC разработаны клинические и эпидемиологические критерии определения случая заболевания SARS, недавно они дополнены лабораторными критериями [9].

Клиницистам следует обращать внимание на пациентов с заболеванием, развившимся после 1 февраля 2003 г., сопровождающимся следующими симптомами:

- ♦ лихорадкой $> 38^{\circ}\text{C}$ и наличием одного или нескольких симптомов поражения дыхательных путей (кашель, одышка, затрудненное дыхание, гипоксия, рентгенологические признаки пневмонии или респираторный дистресс-синдром);
- ♦ наличием одного или нескольких предрасполагающих факторов:
 - пребывание в Гонконге, провинции Гуаньчжоу (КНР), в других регионах, определенных ВОЗ как опасные по SARS в течение последних 10 дней до возникновения симптомов заболевания;
 - тесный контакт (например, уход, совместное проживание, прямой контакт с респираторными секретами и биологическими жидкостями) с пациентами, имеющими перечисленные респираторные симптомы и прибывшими из указанных регионов в течение 10 дней до возникновения симптомов заболевания.

О клинических особенностях тяжелого острого респираторного синдрома известно, что заболевание начинается с продромального периода, включающего лихорадку, ознобы, головную боль, миалгию и общее недомогание. Эти симптомы к 2-4 дню болезни переходят в респираторный синдром с сухим непродуктивным кашлем и одышкой. У 10% пациентов заболевание сопровождается диареей. Лабораторные показатели включают лейкопению с лимфопенией, определяемую как количество лимфоцитов $< 1500/\text{мм}^3$, умеренную тромбоцитопению и повышение сывороточного уровня креатинкиназы и/или трансаминаз. У некоторых пациентов заболевание сопровождается развитием гипоксии, пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, требующих искусственной вентиляции легких, и может приводить к летальному исходу.

Сотрудники госпиталя принца Уэльского в Гонконге проанализировали 138 случаев заболевания SARS за период с 11 по 25 марта 2003 года. Группа больных состояла из 66 мужчин и 72 женщин, 69 пациентов были работниками сферы здравоохранения. Наиболее часто встречающимися симптомами были: лихорадка более 38°C у всех пациентов, озноб (73,2%) и миалгии (60,9%). Кашель и головная боль отмечались более чем у половины пациентов. Другими частыми находками были: лимфопения (в 69,6% случаев), тромбоцитопения (44,8%) и повышенные уровни ЛДГ и креатинкиназы (71,0% и 32,1% соответственно). Органы грудной клетки в большинстве случаев обследовались путем компьютерной томографии. 32 пациента были направлены в отделение интенсивной терапии; 5 пациентов умерло, у всех умерших пациентов имелись сопутствующие заболевания. При анализе всех случаев заболевания было обнаружено, что независимыми предикторами осложненного исхода заболевания явились: возраст, высокий уровень ЛДГ и высокое абсолютное количество нейтрофилов в дебюте заболевания [2]. Позже появились сообщения из различных источников, что среди погибших значительная часть пациентов молодого и среднего возраста с неотягощенным преморбидным фоном [9, 2].

До сих пор большинство доступных данных по клинике и лечению тяжелого острого респираторного синдрома (SARS, "атипичная пневмония") касались взрослых пациентов. В апрельском номере журнала Lancet опубликованы результаты описательного исследования предполагаемых случаев SARS у десяти детей, госпитализированных в период с 13 по 28 марта 2003 года в больницы Гонконга.

Клиника у всех детей полностью соответствовала критериям SARS, рекомендованных ВОЗ, и все дети ранее были в контакте с заболевшими взрослыми. Лихорадка явилась характерным симптомом для всех пациентов и продолжалась в среднем 6 дней (от 3 до 11 дней). У 8 пациентов лихорадка сохранялась, и потребовалось назначение глюкокортикостероидов. В течение 2 дней терапии глюкокортикостероидами у всех пациентов, кроме одного, лихорадка купировалась. Однако у тех же четырех подростков развились признаки дыхательной недостаточности (респираторный дистресс-синдром) и снижение насыщения кислородом крови на 4-7 день после начала лихорадки.

У девяти детей при проведении рентгенографического исследования отмечено диффузное затемнение легочной ткани. У четверых из пяти пациентов в возрасте до 12 лет на рентгенограммах были обнаружены локальные участки затемнения в сегментах, еще у одного — очаговое затемнение. У всех пациентов отмечено нарастание рентгенологической симптоматики при исследовании в динамике, но при этом полное рентгенологическое разрешение наблюдалось в течение 14 дней. В 3 из 5 случаев на рентгенограммах выявлялось двухстороннее затемнение в нижних долях легких, которое быстро прогрессировало в течение нескольких дней. Несмотря на клиническое улучшение, рентгенологические признаки сохранялись в течение 2 недель с момента начала заболевания.

У всех пациентов была отмечена лимфопения (уровень лейкоцитов $0,3-3,0 \times 10^9/\text{л}$), причем у подростков лимфопения была более выражена, чем у детей младшего возраста. Лимфопения развивалась на 3-7 день от начала лихорадки.

В ходе исследования было отмечено две характерные формы течения SARS у детей, развитие которых зависело от возраста пациента. Для подростков были характерны общее недомогание, миалгия, озноб, сходные с таковыми проявлениями у взрослых пациентов, в то время как для младших детей характерными симптомами были кашель и насморк при отсутствии озноба и миалгии. Клинические проявления SARS у детей младшего возраста в сравнении с подростками были менее выраженными и менее длительными, рентгенологические изменения также были менее выражены, а их разрешение наступало в более короткие сроки. У всех пациентов была отмечена клинически значимая лимфопения, которая опять же была более выражена у подростков. Однако поскольку в норме у детей младшего возраста в крови содержится большее количество лимфоцитов, чем у взрослых, при ин-

терпретации данного показателя необходимо учитывать возраст пациента. В дальнейшем лимфопения исчезала при клиническом улучшении [6].

Выявленные в США случаи SARS классифицируются на предполагаемые и вероятные, в Великобритании случаи новой болезни рассматривают как предполагаемые высокой или низкой категории и вероятные. Основанием рассматривать случай как предполагаемый низкой категории является высокая температура тела (более 38°C), кашель или затрудненное дыхание и путешествие в течение 10 дней до настоящего заболевания в регионы, не рекомендованные временно ВОЗ для посещения. Предполагаемый случай высокой категории — у пациента есть лихорадка, признаки поражения дыхательной системы и он имел тесный контакт с вероятным случаем SARS в течение последних 10 дней до развития симптомов настоящего заболевания. Вероятным случай рассматривается, если подтвержденная рентгенологически пневмония не поддается стандартной антимикробной терапии или у пациента развивается дистресс-синдром, или при аутопсии выявляются изменения в дыхательных путях, которые нельзя считать причиной какого-то другого заболевания, и пациент в течение последних 10 дней либо посещал нерекондованные районы, либо имел тесный контакт с больным SARS [9, 8, 2].

Однако в дальнейшем все случаи можно расценивать как лабораторно подтвержденные, если лабораторные исследования были выполнены в полном объеме и результаты их доступны, или, в противном случае, как лабораторно неподтвержденные. Решающее диагностическое значение имеет определение антител у реконвалесцентов [9].

Для лабораторной диагностики SARS, ассоциированного с коронавирусом, рекомендуется использовать различные тесты. Прежде всего, это серологические тесты для определения антител к вирусу с использованием непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) или ИФА (ELISA), которые позволяют определять антитела, выработка которых начинается с момента проникновения вируса в организм. Несмотря на то, что у некоторых пациентов антитела уже могут определяться во время острой фазы заболевания (т.е. в течение 14 дней после появления симптомов), окончательная отрицательная интерпретация результатов серологического исследования возможна только для образцов, полученных после 21 дня с момента появления симптомов [9].

Проведение ПЦР с обратной транскриптазой, специфичной в отношении вирусной РНК, позволяло определять наличие вируса у некоторых пациентов в течение первых 10 дней после возникновения лихорадки. Этот метод может выявлять вирус в различных клинических материалах (плазме, кале и назальном секрете), однако он не дает возможность определить продолжительность вирусемии и сроки элиминации вируса.

Важным, но не всегда возможным, лабораторным методом диагностики является выделение культуры вируса.

Следует отметить, что отсутствие антител к вирусу в течение 21 дня от начала заболевания, отрицательные результаты ПЦР, культурального исследования не дают оснований исключить SARS.

До сих пор не было выявлено никаких признаков бессимптомного носительства. Однако этих данных недостаточно для исключения возможности бессимптомного течения заболевания и передачи инфекции от таких пациентов окружающим. Обследование медицинского персонала и других лиц, близко контактировавших с пациентами с SARS, может дать необходимую информацию о существовании бессимптомных форм инфекции.

Эксперты ВОЗ считают, что диагностические мероприятия при подозрении на SARS должны включать:

- ♦ общеклинические анализы крови и мочи;
- ♦ определение уровня АлАт, АсАт, ЛДГ, КФК в сыворотке крови больного;

- ♦ рентгенографию органов грудной клетки;
- ♦ пульсоксиметрию;
- ♦ бактериологическое исследование крови и мокроты, микроскопию нативного мазка мокроты, окрашенного по Граму — для выявления банальных возбудителей пневмонии;
- ♦ лабораторные тесты для выявления возбудителей микоплазмоза, легионеллеза, респираторного хламидиоза;
- ♦ тесты для выявления респираторных вирусных патогенов (особенно вирусов гриппа А и В, респираторно-синцитиального вируса, а также парагриппа, аденовирусов, энтеровирусов, метапневмовируса человека);
- ♦ рекомендованные специалистами ВОЗ методы выявления SARS-ассоциированного коронавируса Урбани и антител к нему.

Несмотря на значительные усилия, ученым до сих пор не удалось найти эффективных методов лечения SARS. Специалисты ВОЗ рекомендуют во всех вероятных или подозрительных случаях на SARS назначать тропные антибиотики (макролиды, респираторные фторхинолоны) в обычных терапевтических дозах. Кроме того, назначают противовирусные препараты, такие как рибавирин и осельтамивир, иногда в комбинации с глюкокортикостероидами. Не стоит забывать, что используемые в данных случаях противовирусные препараты не являются специфической терапией SARSa и широко используются для лечения многих других вирусных инфекций. Появились сведения об опыте лечения пациентов SARS в различных клиниках, преимущественно Гонконга и Китая.

В Китае лечение проводили с использованием сыворотки крови, полученной у реконвалесцентов SARS, которая содержит антитела к вирусу SARS, но возможности такой терапии ограничены и она проводилась только на экспериментальной основе.

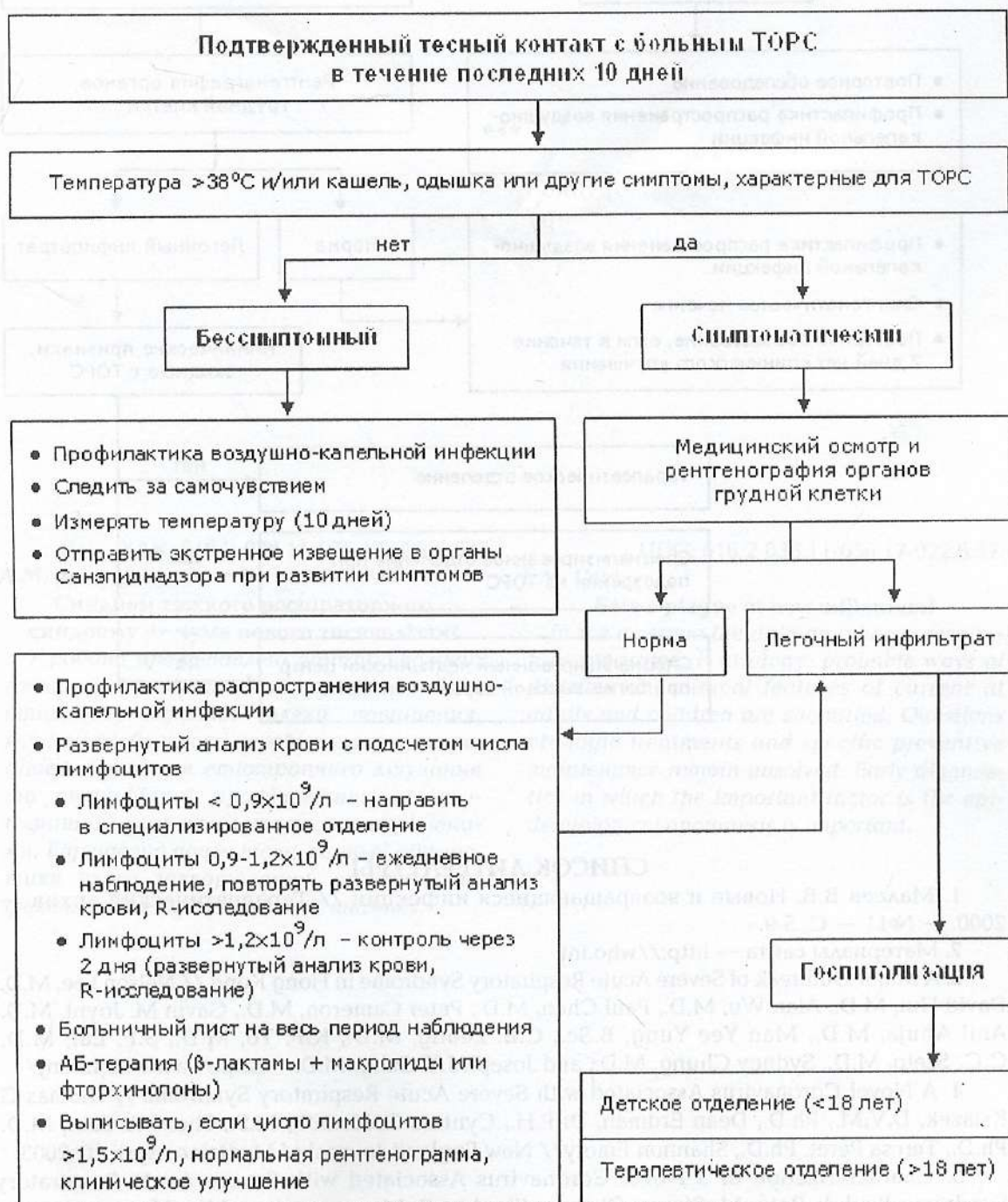
При постановке предполагаемого диагноза SARS детям назначались в/в цефотаксим, кларитромицин внутрь и применялась широко используемая у взрослых схема с рибавирином и глюкокортикоидами. Показано, что короткие курсы лечения высокими дозами рибавирина хорошо переносятся и не вызывают развития тяжелых нежелательных реакций, таких как тяжелая гемолитическая анемия [6].

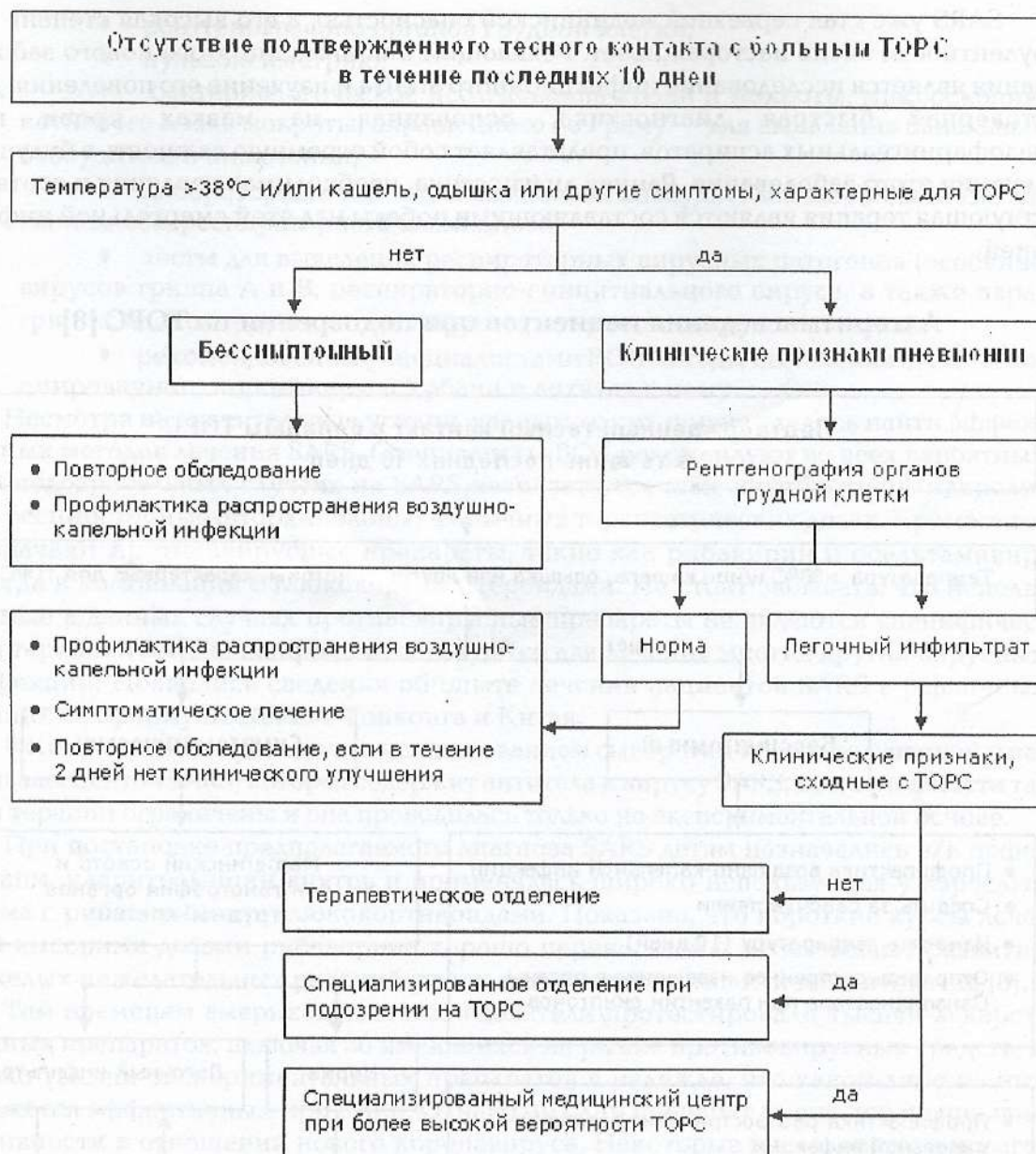
Тем временем американские исследователи протестировали тысячи лекарственных препаратов, включая 30 имеющихся на рынке противовирусных средств, и около тысячи экспериментальных препаратов в надежде, что какой-либо из них окажется эффективным при SARS. Однако ни один препарат до сих пор не проявил активности в отношении нового коронавируса. Некоторые исследователи полагают, что потребуются годы для разработки адекватного лечения, хотя тот факт, что геном предполагаемого вируса уже расшифрован, может ускорить открытие подходящих препаратов [9, 2].

Пока ученые разрабатывают диагностические тесты для SARS и ищут эффективные методы лечения, главный акцент делается на существующей в данное время вспышке и предотвращении возникновения новых случаев инфекции. В соответствии с этим ВОЗ и CDC рекомендуют руководствоваться рядом правил для предотвращения распространения заболевания. МЗ Украины также выпустил соответствующие нормативные документы, основанные на рекомендациях ВОЗ (Постанова Головного державного санітарного лікаря України від 17.05.2003 № 17 "Про посилення дезінфекційних заходів щодо знищення збудника тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) у середовищі життєдіяльності людини"; ПРОФІЛАКТИКА "АТИПОВОЇ ПНЕВМОНІЇ" (SARS) (пам'ятка для населення); Інструкція з порядку відбору проб при патологоанатомічному дослідженні осіб, що імовірно загинули від атипової пневмонії (SARS); Постанова першого заступника Головного державного санітарного лікаря України від 08.04.2003 № 12 "Про додаткові заходи щодо недопущення завезення і розповсюдження на території України випадків захворювання з тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS)"; Наказ МОЗ від 08.04.2003 р. № 158 "Про заходи щодо недопущення занесення і поширення на території України випадків тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS)").

SARS уже стал серьезной медицинской опасностью, а его высокая степень вирулентности очень настораживает. Решающим в понимании этого нового заболевания является исследование инфекционного агента и изучение его поведения. Достоверная быстрая диагностика, основанная на мазках крови или назофарингеальных аспиратов, представляет собой огромную важность в будущем лечении этого заболевания. Ранняя диагностика, необходимая изоляция и соответствующая терапия являются составляющими победы над этой смертельной инфекцией.

Алгоритмы ведения пациентов при подозрении на ТОРС [8]





СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малеев В.В. Новые и возвращающиеся инфекции // Терапевтический архив. — 2000. — №11 — С. 5-9.
2. Материалы сайта — <http://who.int>
3. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong // Nelson Lee, M.D., David Hui, M.D., Alan Wu, M.D., Paul Chan, M.D., Peter Cameron, M.D., Gavin M. Joynt, M.D., Anil Ahuja, M.D., Man Yee Yung, B.Sc., C.B. Leung, M.D., K.F. To, M.D., S.F. Lui, M.D., C.C. Szeto, M.D., Sydney Chung, M.D., and Joseph J.Y. Sung, M.D. — <http://www.nejm.org/>
4. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome // Thomas G. Ksiazek, D.V.M., Ph.D., Dean Erdman, Dr.P.H., Cynthia Goldsmith, M.S., Sherif R. Zaki, M.D., Ph.D., Teresa Peret, Ph.D., Shannon Emery // New England Journal of Medicine, April 10, 2003.
5. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Paul A. Rota, M. Steven Oberste, Stephan S. Monroe, ect. — <http://www.sciencexpress.org>
6. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children K.L. E. Hon, C. W. Leung et al. The Lancet, April, 2003.

7. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Christian Drosten, M.D., Stephan Gunther, M.D., Wolfgang Preiser, M.D., Sylvie van der Werf, Ph.D., Hans-Reinhard Brodt, M.D., Stephan Becker, Ph.D., Holger Rabenau, Ph.D., Marcus Panning, M.D., Larissa Kolesnikova, Ph.D. // *New England Journal of Medicine*, April 10, 2003.

8. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS) Ho W. *Lancet* 2003, 19; 361(9366): 1313-5.

9. Updated Interim Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) — <http://www.cdc.gov/>

УДК: 616.2-036.11-036.17-022.6:578

Л.М. Вовк

Синдром тяжкого респіраторного синдрому — чума нового тисячоліття?

У роботі представлені дані про важкий гострий респіраторний синдром, його етіологію, можливі шляхи поширення, клінічні особливості перебігу у дорослих та дітей. Питання етіотропного лікування та специфічної профілактики на сьогоднішній день залишаються невирішеними. Відзначено доцільність ранньої діагностики цього захворювання, де важливим фактором є епідеміологічний анамнез.

UDC: 616.2-036.11-036.17-022.6:578

L.M. Vovk

Sars a plague of new millenium?

In the message the data on a heavy respiratory syndrome, its etiology, probable ways of distribution, clinical features of current at adults and children are submitted. Questions etiologic treatments and specific preventive maintenance remain unsolved. Early diagnostics in which the important factor is the epidemiological anamnesis is important.