

© ЧУЧАЛИН А.Г., 2003

УДК 616.24-008.6-036.11

А.Г. Чучалин

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ¹

Карло Урбани вошел в состав делегации *Medecins sans Frontieres* (*Doctors without Borders* — Врачи без границ), которой в Осло (Норвегия) в 1999 г. была вручена Нобелевская премия в номинации "За Мир". Он работал и как ученый вирусолог в проектах по изучению генома вируса СПИД, возбудителей малярии и туберкулеза, и как общественный деятель, возглавляя итальянскую делегацию в Осло.

28 февраля 2003 г. из французского частного госпиталя в Ханое (Вьетнам) пришел запрос в ВОЗ о консультации больного, который переносил необычное гриппоподобное заболевание. Врачи госпиталя предполагали, что больной, поступивший в госпиталь, переносит грипп, классифицированный (предположительно) как птичий (*Avian influenza*). Доктор Карло Урбани, являясь специалистом в области инфекционных заболеваний, отозвался на запрос из Ханоя. Он и еще 5 медицинских работников умрут, исследуя природу таинственного возбудителя заболевания дыхательных путей человека. Доктор К. Урбани очень быстро осознал, что возбудитель инфекционного заболевания дыхательных путей является необычным (атипичным). Он и его коллеги предприняли жесткие карантинные мероприятия, направленные на локализацию инфекционного заболевания. Они смогли убедить правительство Вьетнама в необходимости их внедрения, несмотря на экономические трудности страны. В госпитале была проведена работа с медицинской документацией, произведены многочисленные заборы проб для исследования в микробиологических и вирусологических лабораториях. Эпидемиологическая работа была направлена на поиск возбудителя атипичного инфекционного заболевания. Необходимо подчеркнуть, что многоплановая работа доктора К. Урбани принесла желаемый результат. Если сравнить эпидемию тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) во Вьетнаме и



Доктор Карло Урбани.

соседними с ним государствами, такими как Китай, Гонг-Конг, Сингапур и другие, то Вьетнам явился первой страной, в которой ВОЗ приостановила карантин. Вьетнамская группа медицинских работников пополнилась зарубежными специалистами, у которых был опыт работы с вирусом Эбола, т.е. в эпидемиологическом и клиническом исследовании приняли участие наиболее опытные врачи, имевшие

опыт работы с инфекционными заболеваниями, для которых характерна высокая контагиозность. Доктор К. Урбани сыграл большую роль в предотвращении панической реакции среди медицинского персонала. 11 марта 2003 г. он почувствовал симптомы болезни, с которой сам боролся в последние несколько недель. В это время он находился в полете из Ханоя в Бангкок. По прибытии в аэропорт города Бангкок доктор К. Урбани попросил никого из встречающих его к нему не приближаться. В машине скорой помощи он был доставлен в инфекционный блок местного госпиталя. В течение 2 нед он отчаянно боролся с инфекционным заболеванием. Карло Урбани умер 29 марта 2003 г. в госпитале Бангкока. В статье, опубликованной в *NEJM*, 15 мая 2003 г. ее авторы (*Brig Reilley, Michel Van Herp, Dan Sermand, Nicoletta Dentico*) написали о своем смешанном чувстве, с одной стороны, это чувство гордости за врача преданного своему долгу, а с другой — непередаваемое горе, постигшее весь цивилизованный мир, в связи с безвременной смертью доктора Карло Урбани [11].

История открытия и изучения роли коронавируса в патологии человека

Коронавирус впервые был выделен у цыплят (1937 г.). В 1965 г. *Tyrell* и *Vynoe* смогли осуществить культивирование человеческого коронавируса на эмбриональных клетках трахеи. Считается, что

¹ Обзор посвящается памяти Карло Урбани (*Carlo Urbani*) — итальянского вирусолога, который сыграл выдающуюся роль в изучении возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома.

около 30% острых простудных заболеваний у человека связано с колонизацией коронавируса в эпителиальных клетках слизистой носа и трахеи. Основным клиническим проявлением острого простудного заболевания, вызванного человеческим коронавирусом, является острый ринит, трахеит. Полагали, что коронавирус не вызывает поражения нижнего отдела дыхательных путей. *Е.О.Балкарова и соавт.* (1996–1998 гг.) в Институте пульмонологии исследовали вирусный дисбиоз у больных с atopическим синдромом: бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит. Авторы установили, что более чем у четверти больных с atopическим синдромом выявлена положительная антигенемия и обнаружены специфические антитела к 1-му серотипу коронавируса. Помимо коронавируса у больных также выявлялась персистенция ротавируса и аденовируса, но превалировало носительство коронавируса. Установленный факт вирусного дисбиоза побуждает к проведению дальнейших исследований, целью которых было бы установление причинной связи механизмов atopии и персистенции коронавируса.

В истории изучения роли коронавирусов в патологии человека особое место займет пандемия, которая началась в конце 2002 г. и стремительно распространилась в течение первого полугодия 2003 г.

В научном обзоре, который представлен ниже, последовательно приводятся данные по эпидемиологии пандемии ТОРС, генетической характеристике нового коронавируса (*SARS-CoV*), клинической картине, морфологическим изменениям в легочной ткани и основным лечебным программам.

Первая пандемия XXI века началась в ноябре 2002 г. на юге Китая в провинции Гуангдонг, где проживает более 75 млн человек. Население провинции занято преимущественно в агропромышленном комплексе. Многочисленные фермы специализируются на разведение диких животных, которые используются для приготовления деликатесов, добавляемых в пищу, и в производстве парфюмерных изделий. Так, на фермах разводят енотовых собак (*Raccoon dog*, *Nyctereutes procyonoides*), китайского хорька-барсука (*Ferret badger*, *Melogale moschata*) и, наконец, кошкоподобное пятнистое млекопитающее (*Palm civets*, *Paguma larvata*), которое проживает в Африке и Азии. Раствор мускуса, полу-

чаемый от них, используют в парфюмерной промышленности (*Arabic zabād*) (рис.1).

Как было показано в исследованиях *D.Cyranoski*, *A.Abbot*, указанные синантропные и ксенотропные млекопитающие стали источником сформировавшегося зооноза [10].

Первые больные с ТОРС поступили в университетскую клинику города Гуангдонг в конце ноября 2002 г. Первое неофициальное сообщение о том, что врачи встретились с необычной респираторной инфекцией, пришло из Гуангдонга 27 ноября; было рекомендовано изолировать больных с пневмонией. События приобретали драматический характер. Профессор *N.Zhong*, который возглавил врачебную бригаду в университетской клинике, описывает трагическую смерть врача. Доктор *L.X.Deng*, 51 года, заведовал блоком интенсивной пульмонологии, в последние 2 мес своей жизни занимался больными с ТОРС. Он заболел в начале февраля и умер от тяжелых осложнений, наступивших в течение пневмонии.

Официальное сообщение в ВОЗ пришло из Китая 14 февраля 2003 г., в котором говорилось, что в провинции Гуангдонг госпитализировано 350 больных с атипичной пневмонией; умерли 5 больных. Из Гонг-Конга 19 февраля пришло сообщение о том, что в университетской клинике наблюдается мужчина 39 лет и мальчик 9 лет, у которых грипп, вызванный *Avian influenza* (H5N1). Это было первое предположение о возможной причине начинающейся эпидемии гриппа.

ВОЗ и Центр за контролем распространения инфекционных заболеваний (Атланта, США) взяли на себя роль координирующих центров по организации комплекса мероприятий, целью которых явились установление этиологии, разворачивающейся эпидемии, разработка рекомендаций по организации карантинных мероприятий, а также была проведена серия конференций с обсуждением программ лечения больных ТОРС. Эксперты ВОЗ официально назвали новую болезнь дыхательных путей: *severe acute respiratory syndrome*, в русском переводе тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). ВОЗ ежедневно публиковала кумулятивные данные по распространению ТОРС. В течение марта, апреля и мая болезнь охватила все континенты на Земном шаре и стала первой пандемией XXI века.

Описано несколько эпидемиологических кластеров ТОРС. Первым явилось описание *N.Lee и соавт.* [7]. Ниже приводится схема (рис.2), на которой изображен эпидемиологический кластер, расследованный в Гонг-Конге [5].

Мужчина 64 лет, по специальности врач-нефролог (больной №1), приехал из Гуангдонга, чтобы осмотреть достопримечательности Гонг-Конга и навестить своего родственника (больной №2, мужчина 53 лет). Вместе они находились около 10 ч, посещали парк *Amoy*. В тяжелом состоянии они были доставлены в университетскую клинику, где оба мужчины умерли. Непосредственной причиной смерти явилась про-



Рис.1. Млекопитающее из семейства кошачьих (*Paguma larvata*).

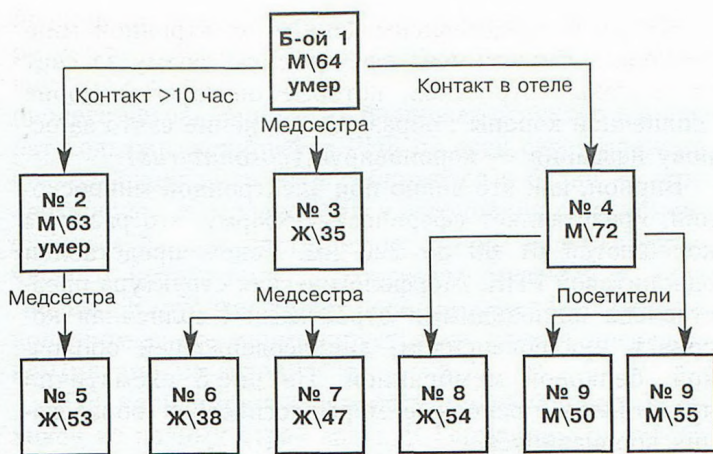


Рис.2. Эпидемиологический кластер.

грессирующая острая неконтролируемая дыхательная недостаточность (респираторный дистресс-синдром). Медицинские сестры (больные № 3,5), которые занимались умершими больными, в последующем также поступили в блок интенсивной пульмонологии в связи с развившейся у них клинической картиной ТОРС. Больной мужчина 72 лет (№ 4) приехал из Торонто (Канада), в холле гостиницы, в которой он остановился, так же как и больной № 1, они встречались друг с другом. Он поступает в университетскую клинику вместе с больным № 1. В гостинице, а в последующем и в госпитале его навещали мужчины (№ 9,10), которые тоже заболели. Медицинская сестра (женщина 47 лет, № 7), которая занималась мужчиной (№ 4), оказалась инфицированной вирусом ТОРС и поступила с клиническими проявлениями болезни. Наконец, в представленном эпидемиологическом кластере следует указать на заболевших женщин (№ 6,8), которые работали в блоке интенсивной пульмонологии клиники, куда поступали вышеописываемые больные.

Эпидемиологическое исследование, проведенное группой доктора *Lee и соавт.* [7], демонстрирует контагиозность острого респираторного заболевания, однако много остается непонятным. Так, например, больной, который числится под № 1, проживал в гостинице вместе со своей супругой, которая осталась здоровой, в то время как медицинская сестра, работавшая в шоковой палате, куда и поступил больной № 1, в течение нескольких дней заболела ТОРС. Медицинский персонал оказался подверженным данному заболеванию. Так, среди медицинских работников в Китае, которые работали в госпиталях, развернутых для приема больных ТОРС, заболело около 25%. Высокий процент заболевших был так же в госпиталях Гонг-Конга, Торонто, Сингапура. Анализ, эпидемиологических данных, демонстрирует, что лица, контактировавшие в домашних или больничных условиях с заболевшими ТОРС, оказались наиболее подверженными возникновению острого респираторного заболевания. Пик заболевших пришелся на апрель и май 2003 г., в конце июня ВОЗ объявила, что

территория Китая свободна от дальнейшего распространения ТОРС [12].

В нескольких лабораториях мира приступили к изучению природы заболевания. Эта была беспрецедентная в мировой практике организованная работа вирусологов, молекулярных биологов, микробиологов, направленная на установления причины ТОРС. Под эгидой ВОЗ осуществлялась координация усилий ученых и результаты не заставили себя долго ждать.

Первые предположения, которые были представлены, — возбудителем нового инфекционного заболевания дыхательных путей у человека, является вирус, относящийся к семейству парамиксовируса (*Paramyxoviridae family*). Это большая группа вирусов, которая подразделена на 2 подсемейства: пневмовирусы (*Pneumovirinae*) и парамиксовирусы (*Paramyxovirinae*). Внимание было сконцентрировано на подсемействе пневмовирусов. В конце прошлого столетия в Австралии, Новой Зеландии и Юго-Восточной Азии отмечались вспышки инфекционных заболеваний с характерной клинической картиной менингоэнцефалита и пневмонии, которые вызывались вирусами *Hendra* и *Nipah*. Оба указанных вируса относятся к группе пневмовирусов. Это предположение не получило своего подтверждения при проведении генетических исследований.

Следующим этапом в изучении природы вируса явилось предположение об этиологической роли метапневмовируса человека. Он был выделен совсем недавно группой голландских вирусологов. В литературе встречается иногда его первое название: голландский метапневмовирус человека. Он относится к группе РНК-вирусов, филогенетически близок к птичьему метапневмовирусу. Он поражает как взрослых, так и детей. В клинической картине превалируют симптомы гриппоподобного заболевания, в более тяжелых случаях наблюдаются признаки бронхоолита, пневмонии. В Голландии были проведены эпидемиологические исследования по распространенности метапневмовируса человека. В детской популяции было установлено, что более чем у 25% детей выявляются антитела к антигену вируса. В осенне-зимний период отмечалось значительное повышение заболеваемости. Данные, близкие голландским авторам, были получены в Финляндии, Великобритании и Германии. Так как острое респираторное заболевание, вызванное метапневмовирусом человека, у некоторых больных протекало достаточно тяжело, то при исследовании ТОРС возникло предположение, что он является возможным возбудителем. В тяжелых случаях появлялась одышка (83%), сухой кашель (75%), стридор (50%) и высокая температура, т.е. клиническая картина напоминала ту, с которой врачи встретились при пандемии ТОРС. Однако данное предположение не получило своего развития. В конце марта стало очевидным, что пандемия вызвана коронавирусом, который, так же как и указанные выше вирусы, относится к подсемейству пневмовирусов.

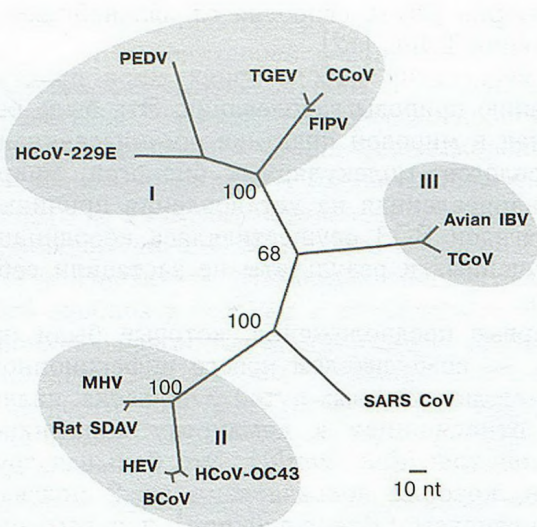


Рис.3. Схема серотипов известных коронавирусов.

До развернувшейся пандемии было известно 3 серотипа коронавирусов, новый 4-й тип обозначен — *SARS coronavirus*.

На рис.3 схематически изображены серотипы известных коронавирусов. К 1-му серотипу относят человеческий, который маркирован как *HCoV-229E*, а также вирус острого гастроэнтерита свиней, кошачьего перитонита, острой диареи свиней; 2-ю группу составляют человеческий коронавирус — *OC43*, а также вирус гепатита мышей, энцефаломиелита свиней, бычий; к 3-й группе серотипа относят коронавирусы бронхита птиц, уток. Таким образом, из многочисленных видов коронавирусов у человека патогенетическую роль играют *HCoV-229E* и *OC43*. С ними связывают вспышки острых вирусных заболеваний верхнего отдела дыхательных путей и остро возникающую диарею. Как правило, активность коронавирусов, поражающих человека, приходится на ранний осенний период. Наиболее характерным проявлением острого вирусного заболевания является клиническая картина острого ринита. Однако не они явились причиной пандемии.

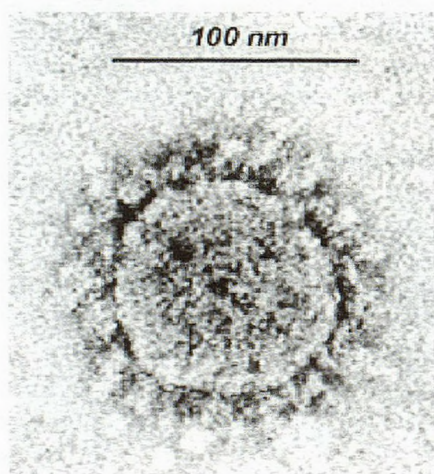


Рис.4. Электронная микроскопия коронавируса.

На рис.4 представлены данные электронной микроскопии. Вирус имеет сферическую форму за счет шиповидных отростков, которые образуют подобие "солнечной короны"; образное сравнение взято за основу названия — коронавирус (*coronavirus*).

Вирион, как это видно при электронной микроскопии, представляет сферическую форму, его размеры колеблются от 60 до 220 нм. Геном представлен одонитевой РНК. Морфологическая структура представлена шиповидными отростками ("солнечная корона"), нуклеокапсидом, липидсодержащей оболочкой, белковой мембраной. На рис.5 схематично представлены основные морфологические образования коронавируса.

S — *spike glycoprotein*, большой гликопротеин шиповидных отростков. Коронавирусы имеют различные механизмы связи с рецепторами клеток хозяина. Более изученным процессом является связь с рецепторами эпителиальных клеток посредством аминопептидазы. Ведущая роль в процессе связывания с рецепторами клеток хозяина принадлежит гликопротеину шиповидных отростков. Дальнейший процесс проникновения вируса в эндоплазматический ретикулум происходит с участием мембранного белка *M*. Большинство известных нейтрализующих антител, а также лимфоциты с цитотоксическим действием реагируют с гликопротеином шиповидных отростков. Его используют для приготовления вакцин против мышинного коронавируса.

Одним из отличий коронавирусов 1-го и 2-го серотипов является наличие у *OC43* гемагглютининэстеразы, что сближает с вирусом гриппа 2-й серотип коронавируса.

N обозначен фосфопротеин, ассоциированный с геномом вируса, *M* — трансмембранный протеин, *RNA* — одонитевая рибонуклеиновая кислота и нуклеокапсиды.

Таким образом, биологическая связь между коронавирусом и рецепторами эпителиальных клеток осуществляется через большой гликопротеин шиповидных отростков. Он совместно с трансмембранным

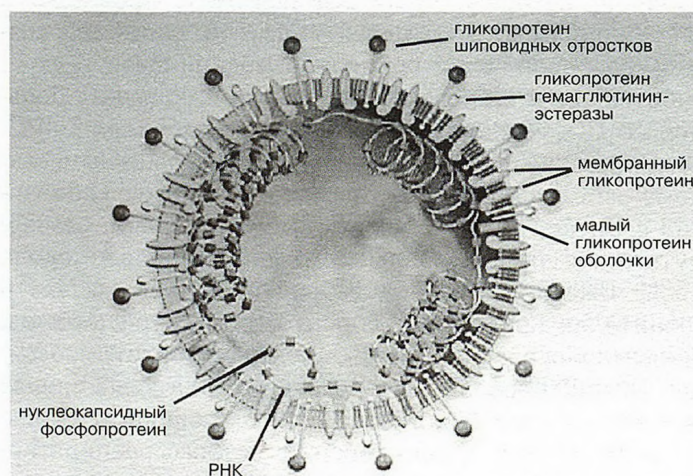


Рис.5. Схема основных морфологических образований коронавирусов.

белком *M* взаимодействует с эндоплазматическим ретикулом эпителиальных клеток. Следующий этап вирусной инвазии состоит в том, что происходит процесс встраивания этих белковых структур в аппарат Гольджи, копируется РНК по всей своей длине; в последующем нити РНК собираются в белки — нуклеокапсиды. Комплекс РНК в ассоциации с трансмембранным белком достигает мембраны эндоплазматического ретикула, в котором находятся в виде "почек". Вирус мигрирует через аппарат Гольджи и в конечном счете элиминируется из клетки посредством механизма экзоцитоза.

ВОЗ координировала работу молекулярных генетиков из разных стран мира. В Германии эту работу осуществляли в генетической лаборатории Гамбурга и в университетских лабораториях Франкфурта на Майне (*P.A.Rota и соавт., Ch. Drosten*) [2]; в Канаде — в Центре генетических исследований в Ванкувере (*M.A.Marra и соавт.*) [4], в США — в Центре по контролю за инфекционными заболеваниями (*T.G.Kziazek и соавт.*) [1]. Генетические исследования проводились в других странах, что позволило сделать географическое сопоставление штамма, полученного после смерти Карло Урбани. В настоящее время он известен как штамм Урбани. Сравнительный анализ проведен со штаммами, полученными в Торонто, Гонг-Конге, Гуангдонге и др. 14 апреля в 10 ч 50 мин по средневропейскому времени было завершено чтение нуклеотидных последовательностей нового коронавируса, который явился причиной ТОРС [1,3,6].

Он был маркирован, что выше уже обсуждалось, SARS-CoV. Его геномная организация схожа с известными видами коронавирусов. Однако филогенетический анализ и сравнение последовательностей позволяет утверждать, что SARS-CoV не имеет сродства ни с одним из ранее охарактеризованных коронавирусов. Секвенирование установило 29 727 нуклеотидных последовательностей, отличия касаются 24 позиций, найдены изменения также в полипротеинах (*ORF*). Большой гликопреин шиповидных отростков (*S*-протеин), с которым связывают вирулентность вируса, у нового коронавируса имеет короткий трансмембранный домен и цитоплазматическую часть, если его сравнить с другими известными коронавирусами (52 аминокислоты против 61 до 74 аминокислот). Различия установлены при исследовании *N*-протеина, который содержит 422 аминокислоты, в то время как у других 377–454 аминокислоты.

Общее заключение, к которому пришли независимо исследовательские группы: SARS-CoV не происходит от какого-либо другого вируса, и человек с ним встретился впервые.

Клиническая картина ТОРС характеризуется появлением признаков, которые напоминают начало гриппа. Инкубационный период длится несколько дней. Если человек заболел, контактируя с больным человеком, то инкубационный период не превышает 5 дней. Более продолжительные сроки инкубационного периода

характерны для передачи коронавируса от животных. В ноябре и декабре, когда только еще формировалась пандемия, высказывалось мнение, что инфекционное заболевание не передается от человека к человеку. При анализе эпидемиологических кластеров очень скоро была определена высокая контагиозность ТОРС именно при контакте с больным человеком. Медицинские работники стали группой высокого риска, а также клиническая картина болезни зависит от возраста. Острое начало, тяжелые осложнения и высокая летальность были характерны для пожилых людей. После 65 лет летальность достигала 40%, в то же самое время она была существенно ниже среди детей. Все авторы говорили о том, что у пациентов с ТОРС болезнь начиналась с высокой температуры, которая не спадала в течение нескольких дней. Температурная реакция сопровождалась появлением мышечных и головных болей. Выраженные признаки поражения нейромышечной системы, особенно подчеркивается головная боль, наводили на мысль, что вероятным возбудителем являются вирусы *Hendra* или *Nipah*, которые относятся к группе нейроинфекционных заболеваний. Температурная реакция наблюдалась, как уже отмечалось, у всех больных. На следующем месте по частоте встречаемости симптомов был кашель. Он характеризовался как сухой, непродуктивный; беспокоил особенно в ночные часы, нарушая сон заболевшего человека. Среди других признаков периода виремии следует обратить внимание на боли в горле, диарею. Однако эти симптомы не доминировали в клинической картине и встречались гораздо реже, чем температура и кашель. При физикальном обследовании выявляли появление влажных хрипов в базальных отделах легких с обеих сторон. Интенсивность хрипов возрастала к завершению инспираторного цикла, они не зависели от положения больного и не исчезали после возникновения кашля. Характеристика аускультативной картины напоминала ту, которая встречается при бронхитах. Не продолжительный по срокам инкубационный период заканчивался с появлением признаков вирусемии: высокая температура, нейромышечные боли, диарея, боль в горле; продолжительность этого периода составила 3–5 дней. Грозным признаком, который свидетельствовал о начале периода осложнений болезни, была одышка, которая носила смешанный характер и нарастала во время разговора больного, туалета, была особенно выраженной в ночные часы. С появлением одышки снижалась сатурация кислорода. Так, при проведении пульсоксиметрии сатурация была ниже 90%, у тяжелых больных показатели снижались до 70%. В этот период все больные, у которых выявлялись признаки гипоксемии, нуждались в респираторной поддержке. Ингаляции кислорода, как правило, не приносили облегчения, что являлось показанием к проведению неинвазивной вентилиации легких или у крайне тяжелых больных — к искусственной вентилиции. Таким образом, в клинической картине ТОРС можно выделить несколько этапов: начало болезни,

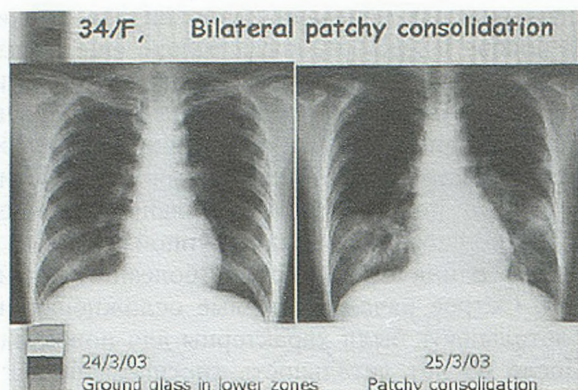


Рис.6. Рентгенографическая картина больной с ТОРС 34 лет.

которое знаменовало завершение инкубационного периода, характеризовалось гриппоподобными проявлениями. Однако следует обратить внимание на появление сухого, непродуктивного кашля, который нарушал сон и причинял большое беспокойство больному. Этот период виремии у тяжелых больных трансформировался в стадию острой дыхательной недостаточности, как проявление респираторного дистресс-синдрома. Среди этой категории больных возрастала летальность, они нуждались в проведении методов интенсивной терапии, включая респираторную поддержку. Наконец, необходимо выделить этап таких осложнений, как пневмония, сепсис, вызванный колонизацией грибами преимущественно *Aspergillus fumigatus*. Необходимо подчеркнуть особенности аускультативной картины у больных ТОРС. Влажные хрипы на высоте вдоха характерны для бронхоолита, изменения в аускультативной картине носили двусторонний характер. Возникновению пневмонии предшествовало развитие клинической картины дыхательной недостаточности (респираторный дистресс-синдром).

Из лабораторных методов диагностики ТОРС внимание привлекает лейкопения и лимфоцитопения; последняя, возможно, обусловлена терапией глюкокортикостероидами [9]. ВОЗ координировала работу клиницистов и провела несколько конференций в Интернете; в частности, обсуждались вопросы изменений на рентгенограммах органов грудной клетки и

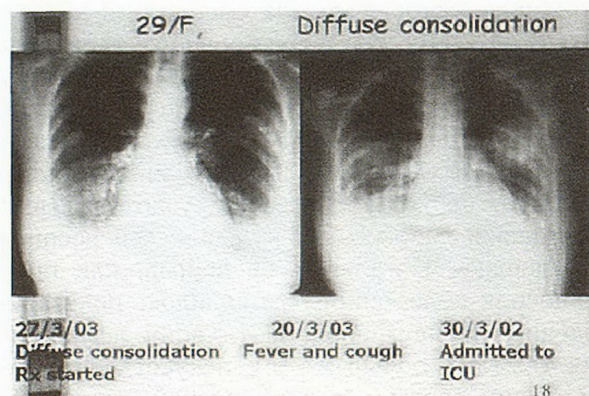


Рис.7. Рентгенограмма больной с ТОРС 29 лет.

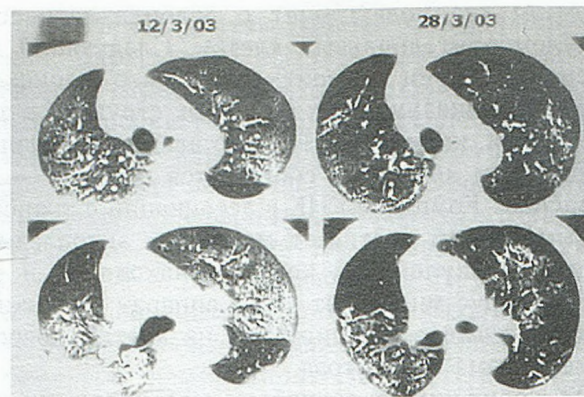


Рис.8. Серия компьютерных томограмм, на которых видны динамические изменения инфильтратов, расположенных в базальных отделах легких.

при проведении компьютерной томографии (рис.6). Ниже на рисунках приводится серия рентгенограмм из доклада *K.W.Tsang и соавт.*

На рис.6 рентгенограмма органов грудной клетки женщины 34 лет, которая наблюдалась в университетской клинике Гонг-Конга. На рентгенограмме слева представлены начальные проявления морфологических изменений при ТОРС, которые приобрели двусторонний характер и стремительно росли в течение суток, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Данное клиническое наблюдение подчеркивает стремительный характер изменений, которые могут происходить у больных ТОРС, т.е. в течение 1–2 дней их состояние может стать критически тяжелым.

На рис.7 представлены рентгенограммы женщины 29 лет, у которой 20 марта 2003 г. появилась температура и кашель. Через неделю она поступила в клинику в тяжелом состоянии; на рентгенограмме выявляется диффузная консолидация в нижних и средних зонах обоих легких. Состояние ее прогрессивно ухудшается, и на 2-й день госпитализации она в связи с развитием респираторного дистресс-синдрома поступает в блок интенсивной терапии.

На клинических конференциях, организованных ВОЗ и CDC, а в последующем Европейским респираторным и Американским торакальным обществами, в которых, в частности, приняли участие российские пульмонологи, особое внимание было уделено исходам ТОРС. Наибольший опыт по этим вопросам накопился у врачей из Гонг-Конга.

Три варианта разрешения пневмонии. Наиболее часто происходило полное обратное развитие воспалительных изменений в органах дыхания; у другой части больных в ближайшие 2–3 мес происходил рецидив пневмонии и, наконец, третью часть составили больные, у которых наметились признаки фиброза легких (рис.8).

J.M.Nicolas и соавт. опубликовали данные о морфологических изменениях легочной ткани, полученной при аутопсии умерших больных. Необходимо сразу сказать, что установить специфические изменения в легких, которые были патогномоничны для ТОРС, не удалось.

Для ранней стадии патологических изменений у умерших больных явилось диффузное повреждение альвеол, но эти изменения отмечались не у всех умерших больных. Выражены изменения со стороны эпителиальных клеток, в цитоплазме которых обнаруживался коронавирус: они теряли реснички, происходила их гибель, в ряде случаев выявлялась выраженная метаплазия. Особое внимание было обращено на появление гигантских клеток в интерстиции. Вторичные изменения касались развития пневмонических инфильтратов. В большом проценте случаев у умерших выявлялись грибковые поражения как морфологических структур легких, так и других органов и систем организма.

На рис.9 представлены гистологические исследования легочной ткани, которые относятся к ранним проявлениям ТОРС. Они характеризуются диффузным повреждением альвеол и их отеком.

На рис.10 представлены гистологические исследования легочной ткани, умершего больного. Внимание было привлечено к появлению мультинуклеарных клеток с выраженной клеточной атипией.

У большинства умерших больных выявлялись изменения, характерные для бактериального инфекционного процесса. Эта проблема дискутировалась, так как оставалось не понятным: связаны ли бактериальные воспалительные процессы в легких с естественным течением болезни или же они носят ятрогенный характер и появляются вследствие терапии антибиотиками и стероидными гормональными препаратами?

На рис.11 представлены данные гистологического исследования умершего больного от ТОРС.

Характер изменений свидетельствует о диффузном повреждении альвеол, развитии бронхопневмонии и нейтрофильной инфильтрации.

Выше уже обсуждалась проблема грибкового поражения дыхательных путей. Ниже приводится наблюдение проф. *N.Zhong* больного, умершего от ТОРС, который длительное время находился в реанимационном отделении, где ему проводились искусственная вентиляция легких и массивная терапия антибиотиками. На рис.12 приводится гистограмма легочных альвеол, заполненных грибами рода *Aspergilla fumigates*.

Таким образом, морфологические изменения в определенной степени зависят от стадии развития ТОРС. Если больной умирал в ранние сроки развития ТОРС, то морфологические изменения были более характерными для проявлений острой дыхательной недостаточности. К ним следует отнести морфологические проявления диффузного повреждения альвеол, появление гиалиновых мембран, мультинуклеарных клеток, отек интерстициальной ткани. В более поздние сроки от начала заболевания, когда наступала смерть, присоединялись морфологические признаки пневмонической инфильтрации. Грубые изменения в легочной паренхиме наблюдались с присоединением грибковых поражений дыхательных путей. Однако, как уже обсуждалось выше, специфических мор-

фологических изменений в бронхолегочной системе не установлено.

В проведенных конференциях в Интернете было обращено особое внимание на эффективные методы лечения, многие из которых были подвергнуты критическому анализу. Так, особое внимание было обра-



Рис.9. Гистологические изменения легочной ткани, раннее проявление ТОРС.

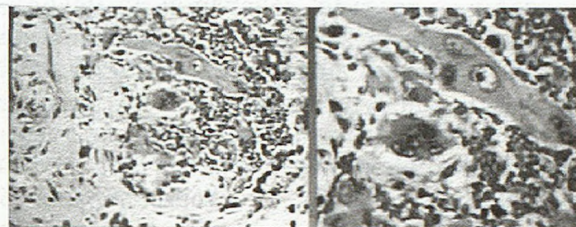


Рис.10. Мультинуклеарные клетки с выраженной клеточной атипией.

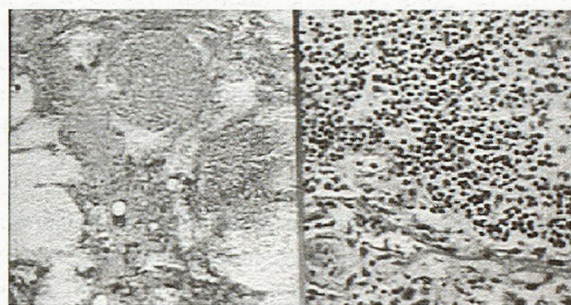


Рис.11. Морфологическая картина у умершего от ТОРС.



Рис.12. Гистограмма легочных альвеол, заполненных грибами.

щено на применение кортикостероидов и рибавирина у больных ТОРС. Дискуссия была основана на том, что при применении кортикостероидов наблюдалась лимфоцитопения, которая, как полагают, возникала не вследствие вирусного заболевания, а вследствие их назначения. В отношении оценке эффективности рибавирина также были высказаны противоречивые мнения. Большинство больных с ТОРС получали рибавирин, который не проявил своей биологической активности против коронавируса при исследовании *in vitro*. В этой связи обсуждается оценка эффективности по данным *in vitro* и *in vivo*. Дискуссию не вызвали мероприятия, которые были направлены на организацию лечения больных ТОРС. За стандарт был принят опыт клиники университета Гонг-Конг. Ниже приводится алгоритм ведения больных с пневмонией. Больные, которые поступали в университетскую клинику, госпитализировались в отдельную палату. Они подвергались тщательному клиническому осмотру, им проводилось рентгенографическое исследование органов грудной клетки. Больным, которым был поставлен диагноз пневмонии, назначали цефалоспорины третьей генерации и макролиды. Действовало правило 2-го дня от назначения комбинированной терапии антибиотиком. Если терапия была эффективной, что оценивалось по температурной реакции и общим клиническим проявлениям, то больной с пневмонией продолжал лечение в обычной палате. Однако у больных, у которых терапия была неэффективна, вновь собирался эпидемиологический анамнез, проводилось тщательное клиническое обследование повторно, и если возникало подозрение на ТОРС, то больные помещались в блоки для инфекционных больных. В тех клинических наблюдениях, когда диагноз ТОРС подтверждался, эти больные переводились для продолжения лечения в специализированные блоки для лечения больных ТОРС. Эти блоки должны быть оборудованы по техническим принципам палат для больных с особо опасными инфекционными заболеваниями (чума, холера, сибирская язва и др.). Придерживаясь этих условий организации лечебного процесса для больных с ТОРС и строго выполняя протоколы ведения больных с атипичной пневмонией, удалось приостановить распространение ТОРС в начале в Вьетнаме, а в последующем и в других странах Юго-Восточной Азии.

Критическому анализу были подвергнуты назначения рибавирина, глюкокортикостероидов, а также антибиотиков. Исследования, которые были проведены в вирусологических лабораториях, показали, что рибавирин не обладает выраженной активностью, направленной на снижение репликации коронавируса. Дискуссия по этому вопросу отложена до проведения рандомизированных клинических испытаний рибавирина, что осуществить достаточно сложно. Назначение глюкокортикостероидов вызвало острую дискуссию, так как сама болезнь вызывает выраженную иммуносупрессию, которая гипотетически мо-

жет усугубляться назначением стероидных гормональных препаратов. Наконец, антибактериальная терапия включала режимы, когда назначались цефалоспорины третьей генерации и макролиды или же фторхинолоны. Необходимо подчеркнуть, что назначение антибиотиков не оказывало противовоспалительного эффекта у больных ТОРС. Высокий процент грибковых осложнений при комбинированном назначении глюкокортикостероидов и антибиотиков диктует необходимость их назначения лишь только по строгим показаниям, к ним относятся пневмония, гнойные деструктивные легочные осложнения. Координирующая роль ВОЗ и Института по контролю распространения инфекционных заболеваний (США) позволила в предельно короткий срок провести сравнительный анализ лечебных программ, которые осуществлялись в различных странах у больных ТОРС. Высокая летальность больных ТОРС отмечена в китайских больницах и госпиталях Торонто. В старших возрастных группах летальность превысила 40%, в то время как в общей популяции она составила 5–8%, т.е. показатели с какими врачи встречаются при ведении больных с приобретенной пневмонией. В Западной Европе и США не умерло ни одного больного с ТОРС. Возникает вопрос о методах лечения, которые были применены и позволили добиться таких высоких показателей. Необходимо сказать, что большую роль играет строгое выполнение клинических рекомендаций по ведению больных с ТОРС. Это положение необходимо поставить не первое место. Решающую роль сыграли реанимационные мероприятия, потребовавшие проведения искусственной вентиляции легких и профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития вентиляционной пневмонии, ограниченное назначение лекарственных препаратов. Внимание было привлечено к назначению комбинированной терапии двумя противовирусными препаратами: рибавирин и озелтамивир (*Ozeltamivir* — ингибитор нейраминидазы).

Доктор *E.B. Wu* в марте 2003 г. работал в университетской клинике Гонг-Конга с больными ТОРС. Сам заболел 10 марта. Особенностью течения его болезни было развитие синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии, который предшествовал развитию пневмонического инфильтрата и совпал с периодом виремии [8]. Доктор получал рибавирин 1–2 г *per os*, озелтамивир 75 мг ежедневно, внутривенно вводили метилпреднизолон; с соединением пневмонии был назначен левофлоксацин. Тяжелое течение ТОРС удалось успешно контролировать.

Критический анализ проводимых лечебных программ носил конструктивный характер, в определенной степени стимулируя активный поиск антикоронавирусных препаратов. В этой связи внимание привлекли ингибиторы аминопептидазы и протеиназ [14].

Однако эти гипотетические предположения не получили клинического подтверждения. Большое внимание привлекли вирусологические исследования



Доктор Wu.

группы *J.Cinatl* и соавт. [15]. Они провели сравнительный анализ нескольких соединений с известной антивирусной активностью: рибавирин, 6-ацауридин, пирарифурин, микофеноловая кислота и глицирхицин (*glycyrrhizin*). На изолятах коронавируса *FFM-1* и *FFM-2* была продемонстрирована высокая антивирусная активность глицирхицина. Он влиял на процесс абсорбции вируса к мембране клеток, предотвращал пенетрацию вируса в цитоплазму клетки хозяина и вызывал депрессивный эффект на репликацию вируса. Подобный универсальный антивирусный эффект, возможно, связан со способностью глицирхицина стимулировать синтез нитратных соединений. В клинической практике глицирхицин уже применялся: в исследовании при гепатите С и у больных, инфицированных вирусом СПИД.

Таким образом, бурная история с пандемией, вызванной *SARS-CoV*, имела целый ряд драматических событий, в первую очередь связанных со смертью людей, среди которых оказался и доктор Карло Урбани. Координирующая роль ВОЗ была продемонстрирована на всех этапах борьбы с новым инфекционным заболеванием у человека. Важным этапом оказались эпидемиологическое исследование, разработка эффективных мер карантина, установление источников возникновения пандемии. ВОЗ сыграла большую роль в разработке клинических рекомендаций, позволивших в предельно короткий срок уста-

новить эффективные программы лечения больных с ТОРС и наметить перспективные пути создания вакцины против нового вида коронавируса. Захватывающей по своему научному содержанию оказалась работа молекулярных биологов, генетиков, вирусологов, которые секвенировали нуклеотидные последовательности и смогли показать, с одной стороны, принадлежность нового вируса к коронавирусам и, с другой, найти особенности геномной организации *SARS-CoV*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anand K., Ziebuhr J., Wadhwani P. et al. Coronavirus main proteinase (3C_lpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003; 300: 1763–1767.
2. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G. et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361: 2045–2046.
3. Cyranoski D., Abbot A. Virus detectives seek source of SARS in China's wild animals. *Nature* 2003; 423: 467.
4. Drosten Ch., Gunther S., Preiser W. et al. Identification of novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1967–1976.
5. Kontoyiannis D.P., Pasqualini R. Aminopeptidase N inhibitors and SARS. *Lancet* 2003; 361: 1558.
6. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (20): 1953–1966.
7. Lee N., Hui D., Wu A. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ibid.* 1986–1994.
8. Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R. et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003; 300: 1399–1404.
9. Oba Y. The use of corticosteroids in SARS. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (20): 2934–2936.
10. Poutanen S.M., Low D.E., Henry B. et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *Ibid.* 1995–2005.
11. Reilley B., Van Herp M., Sermand D., Dentico N. SARS and Carlo Urbani. *Ibid.* 1951–1953.
12. Rota P.A., Oberste M.S., Monroe S.S. et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300: 1394–1398.
13. Tsang K.W., Ho P.L., Ooi G.C. et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (20): 1977–1985.
14. Wu E.B., Sung J.J.Y. Haemorrhagic-fever-like changes and normal chest radiograph in doctor with SARS. *Lancet* 2003; 361: 1520–1522.

Поступила 04.09.03