

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Всероссийское научное общество пульмонологов  
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)  
Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов

## **ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ**

---

Пособие для врачей

---

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Всероссийское научное общество пульмонологов  
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)  
Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов

## ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ

---

Пособие для врачей

---

## СОДЕРЖАНИЕ

Хроника событий, связанных с эпидемией ТОРС [1–12] .....	6
Этиология ТОРС .....	17
Эпидемиология ТОРС .....	19
Источник возбудителя .....	19
Механизмы передачи вируса .....	20
Факторы, способствующие передаче вируса .....	20
Устойчивость вируса в окружающей среде .....	20
Клиническая картина ТОРС .....	21
Этиологическая диагностика ТОРС .....	28
Молекулярные тесты .....	28
Серологические тесты .....	29
Выделение вируса в клеточной культуре .....	30
Лечение ТОРС .....	30
Стандарты лечения взрослых пациентов с вероятным и подтвержденным диагнозом ТОРС .....	30
Меры по контролю за распространением ТОРС .....	34
Заключение .....	35
Литература .....	37

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) – новое инфекционное заболевание впервые возникшее в ноябре 2002 года в Южном Китае и распространившееся на территории 29 государств Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Африки и Австралии. Официально сообщается о 8422 заболевших и более чем 900 умерших от ТОРС.

Авторы настоящей статьи попытались обобщить имеющиеся данные по истории эпидемии, этиологии, эпидемиологии, вариантам клинической картины ТОРС, а также существующим стандартам терапии этого заболевания.

2003 год продемонстрировал мировой общественности, в какой степени интеграция общественной и деловой жизни в сочетании с продолжающимся ростом населения земного шара могут способствовать распространению эпидемий инфекционных заболеваний. Развитие эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) потребовало от представителей медицинского сообщества экстраординарных по интенсивности и напряженности усилий для выявления возбудителя и контроля роста эпидемии этого опаснейшего заболевания.

Каким же образом появилась эта совершенно новая для человеческой популяции болезнь? Как распространялся ТОРС? В каких областях мировое здравоохранение проявило себя с сильной стороны и, напротив, в чем предпринятые меры оказались недостаточными? Каковы перспективы поиска эффективных способов профилактики и лечения ТОРС?

В настоящей статье на основе данных, полученных специалистами-экспертами *Центров по контролю и профилактике заболеваний* (CDC) США и ВОЗ, дана попытка ответить на эти и другие вопросы. Ниже сжато изложена последовательность событий, связанных с развитием эпидемии. Далее следует обобщение современных представлений об эпидемиологии, клинической картине, лечении и профилактике ТОРС.

### **Хроника событий, связанных с эпидемией ТОРС [1-12]**

**16-30 ноября 2002 г.** Первый заболевший ТОРС появился в Шанлане (Shanglang), населенном пункте, расположенном в нескольких минутах езды от г. Фошань (Foshan) провинции Гуандун (Guangdong) на юге Китая. Заболевший – чиновник, занимающийся административной работой. Очевидной эпидемиологической связи развития заболевания с содержанием домашних животных выявлено не было. Второй заразившийся – его дядя; в последующем он инфицирует 4 медицинских работников.

Дальнейшее распространение возбудителя ТОРС происходило, по видимому, из Шанлана в Фошань, город с населением 3,5 млн. жителей, и далее – в другие города провинции Гуандун.

К 30 ноября 2002 г. возникли по меньшей мере еще 34 случая заболевания на юге Китая и 3 в Пекине (согласно оценке экспертов ВОЗ).

**30 ноября – 15 декабря 2002 г.** Вспышка заболевания в г. Хайань (Heuyan) в 200 км северо-восточнее г. Гуанчжоу (Guangzhou), столицы провинции Гуандун. В Хайаньский муниципальный госпиталь поступают 2 пациента; данные обследования указывают на необходимость антибактериальной терапии, однако эффекта от применения антибиотиков не наблюдается. Вскоре заболевают 5 сотрудников госпиталя. Местные власти сообщают об отсутствии причин для беспокойства.

На средства массовой информации оказывается давление с целью предотвратить огласку деталей, связанных с распространением ТОРС.

**15 декабря – конец декабря 2002 г.** Согласно отчетам, в провинции Гуандун заболели по меньшей мере 300 человек.

**Январь 2003 г.** Су Котян (Su Quoqiang), 37-летний рыбак, становится переносчиком возбудителя болезни из г. Хайань в г. Гуанчжоу. Обратившись к врачу по поводу лихорадки, сопровождаемой респираторной симптоматикой, он последовательно получает стационарное лечение во 2-м Жонсяньском госпитале в Гуанчжоу (Zhongshan N 2 Hospital in Guangzhou), в городских больницах № 3 и 8. Во 2-м Жонсяньском госпитале пациента лечил 64-летний доктор Лю Дзяньлунь (Liu Jianlun), который в феврале 2003 г., во время пребывания в отеле «Метрополь» в Гонконге, инфицировал несколько иностранцев. С этого момента эпидемия ТОРС выходит за пределы КНР.

Через 8 дней после перевода в 8-ю городскую больницу Гуанчжоу Су Котян умирает.

**1-11 февраля 2003 г.** В Главный военный госпиталь Гуанчжоу из Хайаньского муниципального госпиталя переведен фермер Ден (с юга провинции Гуандун), обследовавшийся по поводу остролихорадочного заболевания, сопровождавшегося приступообразным кашлем. В его лечении участвовал доктор Лю Дзяньлунь.

В пульмонологическое отделение городской больницы № 3 Гуанчжоу поступил торговец рыбой с жалобами на кашель и лихорадку, который заразил лечащего врача и медицинскую сестру. В последующем суммарно он инфицировал около 90 человек; в истории эпидемии ТОРС он считается первым «суперинфектором».

**10 февраля 2003 г.** Посещение провинции Гуандун группой медицинских экспертов во главе с вице-министром здравоохранения КНР Ма Ксяовой (Ma Xiaowei), после чего следует заявление об обладании полным арсеналом средств для борьбы с этим заболеванием и отсутствии поводов для чрезмерного беспокойства.

Согласно официальным данным, с 16 ноября 2002 г. по 9 февраля 2003 г. было зарегистрировано 305 случаев заболевания, из них 5 с ле-

тальным исходом (10-летний мальчик, 36-летняя учительница и трое мужчин в возрасте от 45 до 56 лет). Из этого числа 226 заболевших и 2 умерших являлись жителями Гуанчжоу. Примечательно, что в тот период среди пациентов 105 являлись медицинскими работниками.

**12 февраля 2003 г.** В газете «Синь Куай Дейли» («Xin Kuai Daily») опубликовано интервью с профессором Цай Лихуй (Cai Lihui), в котором подчеркивалась опасность нового заболевания и критиковалось правительство КНР за медленное и недостаточно оперативное реагирование на развитие эпидемии. Данная статья, посвященная эпидемии ТОРС, считается единственной в китайской прессе до марта 2003 г. Это весьма примечательное обстоятельство, поскольку до конца февраля – начала марта 2003 г. китайское правительство жестко ограничивало любую утечку сведений в средства массовой информации относительно эпидемии ТОРС в Китае.

**14 февраля 2003 г.** Министерство здравоохранения КНР информирует ВОЗ, что новая болезнь по клиническим признакам соответствует «атипичной пневмонии», и эпидемиологическая ситуация в стране находится под контролем.

**21 февраля 2003 г.** Доктор Лю Дзяньлунь, непосредственно лечивший пациентов с новым заболеванием, прилетает в Гонконг и останавливается в отеле «Метрополь». К этому моменту его уже 5 дней беспокоят высокая лихорадка и сухой кашель. Контактировавшие в отеле с доктором Лю сестра и ее муж, а также 2 жителей Канады и рабочий аэропорта Гонконга инфицируются.

Граждане Канады – 78-летняя Кван Су-Чу (Kwan Sui-Chu) и ее 44-летний сын Тзе Чи Кваи (Tse Chi Kwai) – позже умрут в госпиталях Торонто соответственно 5 и 13 марта 2003 г., явившись одним из источников вспышки ТОРС в этом городе.

26-летний рабочий аэропорта Гонконга помещается в Госпиталь принца Уэльского, ставший вскоре эпицентром эпидемии ТОРС в Азии.

**22 февраля 2003 г.** Доктор Лю госпитализируется в Госпиталь Квон Ва, где умирает несколькими днями позже (4 марта 2003 г.). Причиной смерти признается пневмония, возбудитель которой выявить не удалось.

**23 февраля 2003 г.** Джонни Чен (Johnny Cheng), 49-летний американский бизнесмен китайского происхождения, проживающий в Шанхае, вылетает с деловой целью в Ханой. Пересадка происходит в Гонконге.

**25 февраля 2003 г.** Проживавшие на том же этаже отеля «Метрополь» 3 человека, что и доктор Лю, покидают Гонконг и вылетают в Сингапур, где вскоре госпитализируются. Основные проявления болезни – высокая температура тела и кашель. Развитие сходных симптомов у значительного числа медицинских работников этого госпиталя связывают с госпитализацией именно этих пациентов.

**26 февраля 2003 г.** Джонни Чен госпитализирован во французский госпиталь в Ханое. Предварительный диагноз – птичий грипп.

**28 февраля 2003 г.** Состояние Джонни Чена продолжает ухудшаться. Специалисты обращаются с просьбой о консультации в региональное отделение ВОЗ. Доктор Карло Урбани (Carlo Urbani), занимающий должность специалиста по малярии и другим паразитарным болезням в отделе ВОЗ в Ханое, прибывает в госпиталь для осмотра пациента.

В лабораториях Пекина возбудитель ТОРС ошибочно идентифицируется как *Mycoplasma pneumoniae*.

**30 февраля 2003 г.** Состояние Джонни Чена остается тяжелым. У нескольких сотрудников госпиталя развивается сходная симптоматика.

**3-4 марта 2003 г.** Карло Урбани настаивает на изоляции пациентов и медицинского персонала с симптомами неизвестной болезни.

**7-11 марта 2003 г.** Прибывшая в Ханой по запросу Карло Урбани комиссия экспертов ВОЗ и Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США приступает к идентификации возбудителя новой болезни.

**12 марта 2003 г.** ВОЗ официально заявляет о неизвестной инфекционной болезни, распространяющейся в Гонконге и Вьетнаме.

**13 марта 2003 г.** Джонни Чен умирает, а спустя несколько дней погибают его лечащий врач и медицинская сестра, ухаживавшая за ним. Общее число инфицированных Джонни Ченом во время его пребывания во французском госпитале составило более 30 человек.

**15 марта 2003 г.** С учетом новых случаев заболевания в Канаде и Сингапуре ВОЗ официально заявила о чрезвычайной опасности неизвестной формы пневмонии. В тексте обращения впервые появляется официальное название новой болезни – SARS – *severe acute respiratory syndrome* (*тяжелый острый респираторный синдром* – ТОРС).

Гражданин Китая, 72-летний больной ТОРС, во время перелета рейсом CA112 авиакомпании «Air China» из Гонконга в Пекин инфицирует нескольких пассажиров и членов экипажа, в том числе 2 стюардесс, которые, вернувшись домой, стали источниками заболевания более чем 280 жителей севера автономного района Внутренняя Монголия.

Врач, участвовавший в лечении первых пациентов с ТОРС в Сингапуре, вместе с женой и матерью вылетает в Нью-Йорк для участия в научной конференции. На обратном пути при пересадке в Германии их подвергают карантину. Именно этот врач в последующем будет считаться источником распространения эпидемии ТОРС на территориях Франции, Великобритании и Японии (всего более 100 заболевших).

**16 марта 2003 г.** Эксперты CDC США предупреждают о нежелательности поездок в пораженные эпидемией ТОРС страны – Гонконг, Сингапур, Вьетнам и Китай.

**17 марта 2003 г.** В 11 ведущих лабораториях различных стран мира начинаются идентификация возбудителя ТОРС и поиск методов специфического лечения заболевших.

**18 марта 2003 г.** Один из пассажиров рейса CA112 (Гонконг – Пекин) заражает 53-летнего чиновника из Финляндии Пекка Аро (Pekka Aro), смерть которого (5 апреля 2003 г.) «открыла» скорбный список летальных исходов у иностранцев, умерших от ТОРС на территории Китая.

**19 марта 2003 г.** Сообщается о 145 случаях ТОРС в Гонконге, из них 5 с летальным исходом.

**20 марта 2003 г.** Сообщается о первом вероятном случае заболевания ТОРС в США.

**21 марта 2003 г.** В Госпитале Скарборо Грейс (Scarborough Grace) в Торонто от ТОРС погибает 76-летний канадец, находившийся в одной палате с Тзе Чи Квай, впоследствии вторым умершим от ТОРС в Канаде.

**24 марта 2003 г.** Эксперты CDC официально заявляют о получении первых доказательств, с высокой вероятностью свидетельствующих о принадлежности возбудителя ТОРС к семейству *Coronaviridae*.

Министерство здравоохранения Сингапура предлагает ввести 10-дневный карантин для лиц, контактировавших с больными ТОРС.

**25 марта 2003 г.** Госпиталь Скарборо Грейс (Торонто) закрывается на карантин. Объявляется карантин также и для семей сотрудников госпиталя.

**27 марта 2003 г.** ВОЗ настоятельно рекомендует авиакомпаниям предлагать все возможные усилия по выявлению среди пассажиров, покидающих регионы, эндемичные по ТОРС, лиц с симптомами респираторной инфекции (формализованные анкеты, термосканеры).

**29 марта 2003 г.** Умирает доктор Карло Урбани, чья деятельность значительно способствовала ограничению распространения эпидемии ТОРС.

**31 марта 2003 г.** В Гонконге закрыто на карантин несколько корпусов жилого комплекса Амои Гарденс (Amoi Gardens Estate) в связи с большим (более 200) числом случаев заболевания ТОРС на его территории.

В Сингапуре зарегистрирован 4-й летальный исход вследствие ТОРС.

**1 апреля 2003 г.** В Австралии появился первый заболевший ТОРС – турист, гражданин Великобритании.

В Торонто выявлены случаи ТОРС у детей.

Из Малайзии поступает сообщение о смерти пациента, заболевшего ТОРС.

В Таиланде зарегистрирован 2-й летальный исход вследствие ТОРС.

**2 апреля 2003 г.** ВОЗ официально рекомендует воздержаться от любых поездок в Гонконг и провинцию Гуандун (КНР).

Эпидемия в провинции Гуандун достигает пика: с 31 марта по 1 апреля там зарегистрированы более 360 новых случаев ТОРС и 9 леталь-

ных исходов. Правительство КНР предлагает представителям ВОЗ «немедленно» приступить к работе на месте (в провинции Гуандун).

**3 апреля 2003 г.** В соответствии с запросом китайской стороны в провинцию Гуандун для изучения эпидемии прибывает Международная комиссия экспертов ВОЗ по инфекционным заболеваниям.

Министр здравоохранения КНР выступает по центральному телевидению Китая с информационным сообщением относительно ТОРС.

Медицинская сестра Адела Каталон (Adela Catalan) «перевозит» возбудителя ТОРС из Торонто на территорию Филиппин, куда направляется для ухода за больным отцом.

**4 апреля 2003 г.** 6-й случай смерти от ТОРС в Сингапуре, 6 новых заболевших ТОРС в Малайзии, 27 – в Гонконге.

**5 апреля 2003 г.** После отказа женщины, прилетевшей в США из Китая, пройти медицинское обследование сотрудники CDC получают полномочия, позволяющие задерживать для карантина всех лиц с подозрением на ТОРС.

**6 апреля 2003 г.** 8-й случай смерти от ТОРС в Канаде.

**7 апреля 2003 г.** Еще 2 летальных исхода ТОРС в Сингапуре.

Произведен приблизительный подсчет средств, требуемых для выполнения комплекса мер по борьбе с эпидемией. Размер суммы составляет около 30 млрд. долларов США.

**8 апреля 2003 г.** Индия сообщает о первом вероятном случае ТОРС; 9-й случай смерти вследствие ТОРС в Канаде.

**9 апреля 2003 г.** Первый отчет комиссии ВОЗ по результатам исследования эпидемии ТОРС в провинции Гуандун. В нем приводятся доказательства существования «суперинфекторов» и их роль в развитии эпидемии.

В Гонконге в комплексе зданий Ngau Tau Kok объявляется карантин.

Число госпиталей в Сингапуре, пребывание в которых связано с риском инфицирования ТОРС, достигает 5.



**Доктор Карло Урбани**  
(19.10.1956 – 29.03.2003) [13]

**10 апреля 2003 г.** 61 новый случай ТОРС в Гонконге; еще 2 смерти в результате этого заболевания.

Исследователи из Вашингтона сообщают об идентификации инфекционного агента, ассоциированного с ТОРС: им является новая разновидность вируса семейства *Coronaviridae*. Предлагается назвать его *ТОРС-ассоциированным коронавирусом* (ТОРС-АКВ) Урбани.

**11 апреля 2003 г.** Сообщается о случаях ТОРС в автономном районе Внутренняя Монголия (КНР).

Из Канады приходит сообщение о 13 новых случаях заболевания.

**13 апреля 2003 г.** Центр исследований генома (Ванкувер, Канада) стал первым научным центром, успешно секвенировавшим РНК вируса, вероятно, являющегося возбудителем ТОРС.

**14 апреля 2003 г.** Сотрудники Института Бернгарда Нохта (Гамбург, Германия) сообщают о разработке и тестировании нескольких вариантов *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) для выявления ТОРС-АКВ.

Еще 7 случаев летального исхода вследствие ТОРС в Гонконге; общее число умерших от этого заболевания в Гонконге составляет 47.

**15 апреля 2003 г.** Число жертв ТОРС во всем мире составляет 150 человек.

**16 апреля 2003 г.** Роль ТОРС-АКВ как возбудителя ТОРС доказана в соответствии с известными постулатами Коха.

**17 апреля 2003 г.** Из Гонконга сообщается о возможной новой разновидности коронавируса, вызывающего ТОРС.

**18 апреля 2003 г.** 48 новых случаев ТОРС в Китае.

Исследователи из Гонконга сообщают о результатах исследования вспышки ТОРС в жилом комплексе Амои Гарденс: по-видимому, инфекция распространялась через канализационную систему зданий.

При обобщении клинической картины в группе заболевших отмечена необычно высокая частота диареи – 66%, тогда как при типичном течении ТОРС этот симптом отмечали 2-7% пациентов.

**19 апреля 2003 г.** В рамках противоэпидемических мероприятий Вьетнам закрывает границу с Китаем на всем ее протяжении (1130 км).

**20 апреля 2003 г.** Травматологическое отделение Госпиталя Саннибрук в Торонто (Sunnybrook Hospital) закрыто для приема больных в связи с карантином по ТОРС, объявленным после выявления среди пациентов 12 возможных случаев ТОРС.

Министр здравоохранения КНР Чжан Венькан (Zhan Wenkang) и мэр Пекина Мен Сюконг (Meng Xuekong) освобождены от занимаемых должностей, в том числе партийных, за просчеты, допущенные при проведении мероприятий в борьбе с эпидемией ТОРС. Всего в апреле-мае 2003 г. в Китае за ошибки в борьбе с эпидемией, в том числе и за сокрытие информации, были наказаны более 120 должностных лиц.

Сообщено о 300 новых случаях заболевания ТОРС и 12 летальных исходах. Майские праздники в КНР объявлены рабочими днями.

**21 апреля 2003 г.** Сохраняются высокие темпы распространения эпидемии в Китае: сообщается о 194 новых случаях ТОРС и 13 летальных исходах.

**22 апреля 2003 г.** Еще 17 смертей от ТОРС в Азии, из них в Китае 11, «доводят» суммарное число летальных исходов от этой инфекции до 235.

Первые случаи заболевания ТОРС в Великобритании.

Сотрудники Пекинского института генетических исследований (Beijing Genomics Institute) свидетельствуют о высокой скорости мутации вируса ТОРС.

Эксперты CDC официально предупреждают об опасности поездок в Торонто.

**23 апреля 2003 г.** В перечень областей, нежелательных для посещения ввиду опасности инфицирования возбудителем ТОРС, помимо провинции Гуандун ВОЗ включены провинция Шаньси (Shanxi, КНР), Пекин и Торонто. Срок действия предупреждения – минимум 3 нед.

В связи с эпидемиологически опасным ростом заболеваемости ТОРС школы в Пекине закрываются до 7 мая 2003 г. Массовая паника в Пекине: тысячи жителей пытаются покинуть город в надежде избежать инфицирования.

**25 апреля 2003 г.** Проведен промежуточный статистический анализ исходов ТОРС, согласно которому летальность заболевших достигает 10%.

Из Филиппин сообщается о первых 2 случаях смерти вследствие ТОРС.

**26 апреля 2003 г.** В Куала-Лумпур (Малайзия) состоялась встреча министров здравоохранения стран Азии, на которой обсуждалась выработка эффективных мер контроля эпидемии ТОРС в регионе. Достигнута договоренность об усилении контроля в местах прибытия граждан из областей, пораженных ТОРС, и о необходимости декларации о состоянии здоровья приезжающих из стран с зарегистрированными случаями ТОРС.

**27 апреля 2003 г.** На Тайване зарегистрирован первый случай ТОРС: 56-летний мужчина, госпитализированный еще 3 апреля. Пациент заразился, по-видимому, от своего брата, проживавшего в жилищном комплексе Амои Гарденс, Гонконг.

Сообщается о 6-м заболевшем ТОРС в Индии.

**28 апреля 2003 г.** Авиакомпания «Air India» отменяет 37 рейсов из-за забастовки пилотов. Причина забастовки – опасение бастующих заразиться возбудителем ТОРС.

Китай заявляет еще о 203 новых случаях ТОРС и о 8 летальных исходах.

Вьетнам становится первым государством, взявшим контроль над эпидемией ТОРС.

В Гонконге по-новому стали распределять должности врачей в отделениях с пациентами, инфицированными вирусом ТОРС: из конкурса были исключены старшие специалисты, а участвовали лишь молодые доктора.

**29 апреля 2003 г.** Монголия, Южная Корея и Новая Зеландия сообщают о первых вероятных случаях ТОРС. ВОЗ заявляет, что пик заболеваемости миновал во всех странах, кроме Китая.

ВОЗ отзывает предупреждение о нежелательности посещения Торонто в связи с отсутствием в этом городе новых случаев ТОРС в последние 20 дней.

**30 апреля 2003 г.** Общее число смертей вследствие ТОРС в 20 государствах, сообщивших о случаях заболевания, достигает 373, а количество инфицированных – 5400.

Число жителей Пекина, подвергнутых карантину по ТОРС, превышает 10 000.

Число случаев ТОРС в Индии удваивается и достигает 19 (за счет групповых случаев заболевания сотрудников госпиталя, в котором лечились больные ТОРС).

Компания «GlaxoSmithKline» заявляет о сотрудничестве с другими фармацевтическими компаниями и Институтом Пастера во Франции в области разработки вакцины против ТОРС.

**1 мая 2003 г.** Из Китая и Гонконга сообщают о 187 и 11 новых случаях ТОРС и 11 и 5 летальных исходах соответственно. Число случаев ТОРС во всем мире превышает 5600. Ряд общественных мероприятий на Тайване и в Сингапуре отменен.

**2 мая 2003 г.** ВОЗ исключает США и Великобританию из списка стран с продолжающейся передачей вируса. Китай сообщает еще о 11 летальных исходах вследствие ТОРС.

Еще одно сообщение о мутации вируса ТОРС из Гонконга. Получены также доказательства носительства вируса (до 1 мес.) после клинического выздоровления.

**3 мая 2003 г.** Число случаев ТОРС во всем мире достигло 6000, летальных исходов – 436.

Карантин в школах Пекина продлен еще на 2 нед.

**4 мая 2003 г.** В реанимационное отделение инфекционной больницы Благовещенска госпитализирован 25-летний гражданин РФ Денис Сойников с подозрением на ТОРС. Из анамнеза известно, что он жил в гостинице вместе с 47 гражданами КНР. 28 мая на основе данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований, в том числе ПЦР и серологического исследования (титр специфических антител – 1:26 000), окончательно подтвержден диагноз ТОРС.

**8 мая 2003 г.** За нарушение карантина в Сингапуре наказан 50-летний Чуа Хок Сен (Chua Hock Sen); мера наказания – 6-месячное тюремное заключение.

В Китае (провинция Цзянси) толпой забит до смерти человек, плюнувший на землю на автобусной остановке.

**12 мая 2003 г.** Число жертв ТОРС в мире достигает 550.

Из Греции приходит сообщение о первом вероятном случае заболевания ТОРС.

**15 мая 2003 г.** ВОЗ исключает Торонто из списка областей, нежелательных для посещения ввиду опасности инфицирования возбудителем ТОРС.

В Китае законодательно утверждается постановление, согласно которому лица, нарушившие карантин по ТОРС, будут подвергнуты жестокому наказанию, вплоть до смертной казни.

CDC исключает Вьетнам из списка мест, нежелательных для посещения из-за опасности заражения ТОРС.

**17 мая 2003 г.** ВОЗ продлевает действие предупреждения о нежелательности посещения Гонконга, Тайваня, в том числе Тайбэя, некоторых городов и областей материкового Китая, включая Пекин, провинции Гуандун, Шаньси и Цзянси, автономный район Внутренняя Монголия; в список внесена провинция Хэбэй.

**20 мая 2003 г.** CDC приостанавливает действие предупреждения для путешествующих в Торонто.

**23 мая 2003 г.** ВОЗ приостанавливает действие предупреждения о нежелательности посещения Гонконга и провинции Гуандун ввиду существенного улучшения эпидемиологической ситуации.

Из Китая и Гонконга сообщается о выделении исследователями ТОРС-подобного вируса у циветт (разновидность хищных млекопитающих в Юго-Восточной Азии) и енотовидных собак, традиционно используемых в Южном Китае для приготовления деликатесов.

**26 мая 2003 г.** После выявления 26 предполагаемых и 8 вероятных случаев ТОРС в 4 госпиталях Торонто город вновь включен в список мест, нежелательных для посещения ввиду опасности заражения возбудителем ТОРС.

**31 мая 2003 г.** Сингапур заявляет о взятии под контроль распространение ТОРС.

**2 июня 2003 г.** ВОЗ сообщает о задержке разработки диагностических тестов, связанной с особенностями патогенеза ТОРС: существующие тесты не способны выявить в биологических образцах характерные для начального периода болезни малые концентрации коронавируса.

В КНР под руководством экспертов ВОЗ продолжается реорганизация деятельности лабораторий в целях повышения эффективности диагностики ТОРС.

**3 июня 2003 г.** Сохраняется тенденция к снижению заболеваемости ТОРС в Китае: в сравнении с первой неделей мая, когда среднесуточное число новых случаев этой инфекции составило 166, к первой неделе июня этот показатель снизился до 2,2 случая, то есть более чем в 75 раз.

**5 июня 2003 г.** Власти Гонконга заявляют о намерении продолжать строгий контроль за состоянием здоровья приезжающих (с использованием температурных сканеров, деклараций о состоянии здоровья, заполняемых при въезде на территорию Гонконга) на протяжении не менее одного года.

**6 июня 2003 г.** В Вудландсе (Woodlands, Сингапур) состоялась встреча представителей властей Сингапура и Малайзии. Ее цель – координация совместных усилий по предотвращению распространения ТОРС.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ Международная организация гражданской авиации (*International Civil Aviation Organization – ICAO*) устанавливает порядок сертификации аэропортов. Получение сертификата предусматривает установку температурных сканеров для выявления повышенной температуры тела как у прилетающих, так и у отбывающих пассажиров, а также выполнение других мер для профилактики распространения ТОРС. Международный аэропорт Чанги в Сингапуре – первый, применивший новые стандарты контроля за состоянием здоровья авиапассажиров.

**9 июня 2003 г.** С 6 июня в Китае не выявлено ни одного вероятного случая ТОРС.

**10 июня 2003 г.** Китай посещает делегация экспертов ВОЗ во главе с исполнительным директором по инфекционным заболеваниям Дэвидом Хейманном (David Heumann). Цель визита – уточнение эпидемиологической ситуации по ТОРС на территории КНР и определение объема и характера помощи со стороны ВОЗ. В ходе визита представители делегации ВОЗ отметили исключительную эффективность предпринимаемых китайской стороной мер контроля за распространением ТОРС ассоциированной коронавирусной инфекции.

**13 июня 2003 г.** ВОЗ отменяются рекомендации о нежелательности поездок в провинции Хэбэй, Шаньси, Цзянси и автономный район Внутренняя Монголия.

**17 июня 2003 г.** В Куала-Лумпур под эгидой ВОЗ началась I Всемирная конференция, посвященная проблемам ТОРС. В течение 2 дней ведущие специалисты в области диагностики и лечения инфекционных болезней обсуждали различные аспекты диагностики, лечения и профилактики этой инфекции.

Тайвань исключен из перечня мест, нежелательных для посещения ввиду опасности заражения возбудителем ТОРС.

**21 июня 2003 г.** Учитывая стабилизацию эпидемиологической обстановки в мире, Министерство здравоохранения РФ информирует Минобрразования России о возможности выезда иностранных студентов за пре-

делы нашей страны на каникулы с последующим возвращением для продолжения обучения. Кроме того, министерства и ведомства поставлены в известность о возможности участия российских специалистов в международных мероприятиях.

**23 июня 2003 г.** Гонконг исключен из списка мест с продолжающейся передачей вируса ТОРС: последний выявленный больной с ТОРС был изолирован более 20 дней назад – 2 июня.

**24 июня 2003 г.** ВОЗ исключает Пекин, оставшийся последним из регионов с продолжающимся распространением вируса, из списка мест, нежелательных для посещения.

**2 июля 2003 г.** Торонто исключен из списка регионов с продолжающейся передачей вируса.

**3 июля 2003 г.** В соответствии с данными региональных представительств ВОЗ «реабилитирован» последний в списке регионов с продолжающейся передачей вируса – Тайвань.

Таким образом, 3 июля 2003 г. можно считать официальной датой прекращения распространения эпидемии ТОРС-ассоциированной коронавирусной инфекции.

Итог мировой эпидемии (пандемии) ТОРС, по данным официальной статистики ВОЗ, таков: на 11 июля 2003 г. отмечены 8465 случаев заболевания и 813 смертельных исходов (летальность –  $9,60 \pm 0,32\%$ ) в 30 странах мира [14].

## Этиология ТОРС

Данные китайских исследователей, опубликованные в феврале 2003 г. свидетельствовали о том, что возбудителем ТОРС является *Mycoplasma pneumoniae*, в последующем не подтвердилось.

В результате дальнейших работ 2 группы исследователей выделили новый штамм коронавируса у 27 человек с диагнозом ТОРС [15, 16]. 16 апреля 2003 г. было объявлено о подтверждении роли ТОРС-ассоциированного коронавируса (ТОРС-АКВ) как возбудителя ТОРС в соответствии с постулатами Коха:

- возбудитель выделен у всех больных с данным заболеванием;
- штамм выделялся от хозяина и культивировался в чистой культуре;
- полученная культура возбудителя воспроизводила заболевание у других организмов с последующим после заражения подъемом уровня специфических антител.

Коронавирусы (подкласс *Nidovirales*, семейство *Coronaviridae*, род *Coronavirus*) – род, объединяющий РНК-содержащие вирусы, отличительным признаком которых являются особые периферические корноподобные выросты, визуализируемые при исследовании под электронным микроскопом.

До эпидемии ТОРС представители семейства *Coronaviridae* считались одними из наиболее частых возбудителей нетяжелых заболеваний верхних дыхательных путей (до 30% случаев), хотя описывались случаи коронавирусной пневмонии при некоторых иммунодефицитных состояниях [17].

Напротив, у животных коронавирусы могут вызывать такие серьезные заболевания, как инфекционный перитонит, гепатит, гастроэнтерит и др.

Коронавирусы объединены в три группы: 1-я и 2-я группы представлены вирусами, вызывающими заболевания у млекопитающих, 3-я группа — у птиц. В каждой группе вирусы классифицируются в зависимости от поражаемого организма, антигенных взаимодействий и особенностей строения генома. Коронавирусы, вызывающие заболевания у человека (HCoV), включены в 1-ю (HCoV-229E) и 2-ю (HCoV-OC43) группы [18-20].

Строение ТОРС-АКВ сходно с таковым у изученных прежде коронавирусов. Нуклеокапсид окружен белковой мембраной и липидосодержащей внешней оболочкой с многочисленными шипообразными выростами, в совокупности напоминающими солнечную корону (рис. 1).

Геном вируса представлен одноцепочечной плюс-РНК, насчитывающей 29 727 нуклеотидов и 11 рамок считывания (ORF). Геномы 4 известных штаммов ТОРС-АКВ различаются по 24 позициям нуклеотидов. ORF располагаются в характерном для коронавирусов порядке и включают гены, кодирующие белки: функциональные (ферменты вируса) и структурные. В их числе гены: *S* (*spike*), кодирующий белок шипов, *E* (*envelope*) — оболочки, *M* (*membrane*) — мембраны и *N* (*nucleocapsid*) — нуклеокапсида. Входящий в геном коронавирусов 2-й, а в некоторых случаях и 3-й группы ген, кодирующий фермент гемагглютининэстеразу, в геноме ТОРС-АКВ отсутствует [21].

До окончания поиска источника ТОРС-АКВ этиология и эпидемиология этой инфекции будет оставаться предметом оживленной дискуссии и спекуляции. Среди гипотез возникновения первого случая ТОРС встречаются и весьма спорные, такие, например, как гипотезы биологического оружия, формирования мутантного штамма в верхних слоях атмосферы под действием ионизирующей радиации.

Впрочем, пока наиболее популярной является теория возникновения вируса путем спонтанной мутации. Согласно этой теории одна из разновидностей коронавирусов, вызывающих различные заболевания у животных, мутировала в патогенный для человека штамм. Подтверждением состоятельности этой теории являются данные сравнительного анализа РНК ТОРС-АКВ и РНК известных коронавирусов.

Результаты исследования показали, что однозначного вывода о предшественнике ТОРС-АКВ на основании имеющихся данных сделать нельзя,

однако благодаря высокой степени сродства возбудителя ТОРС и некоторых представителей семейства *Coronaviridae* эта гипотеза происхождения вируса весьма вероятна [15, 16].

Говоря о данной теории возникновения вируса, нельзя не упомянуть о ранее возникавших вспышках заболевания, вызванных вирусами птичьего гриппа (Гонконг, 1997), Нанта (США, 1993); Нендра (Австралия, 1994), Нипах (Малайзия, 1999). Первоначально выделенные у животных возбудители со временем стали вызывать тяжелое заболевание и у человека. Впрочем, в отличие от ТОРС эти инфекции характеризовались значительно меньшей контагиозностью, что не обуславливало их эпидемическое распространение.

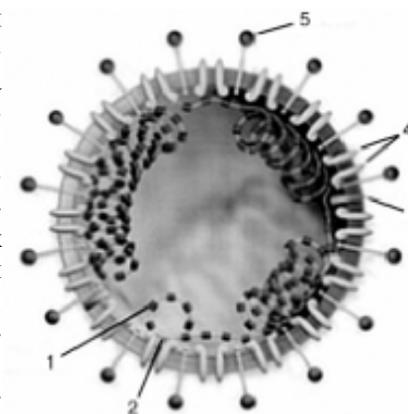


Рис. 1. Строение вириона ТОРС-АКВ (по K.V. Holmes, 2003 [22], с изменениями):

1 — ассоциированный с РНК фосфопротеин; 2 — РНК; 3 — гликопротеин оболочки; 4 — гликопротеин мембраны; 5 — гликопротеин шипа

## Эпидемиология ТОРС

Ряд вопросов, касающихся эпидемиологии ТОРС, безусловно, требует дальнейшего изучения.

### Источник возбудителя

Источником возбудителя ТОРС, то есть ТОРСАКВ, является больной этой инфекцией.

Существование животного как источника инфекции для человека не доказано, однако данная теория возникновения эпидемии является основной. Получена информация, свидетельствующая о родственности ТОРС-АКВ, бычьего, птичьего и мышинного коронавирусов.

Таким образом, источниками коронавируса могли оказаться грызуны, птицы, мелкие хищные животные (кошки, циветты, енотовидные собаки и пр.) или крупный рогатый скот. Особый интерес вызывают результаты совместного исследования специалистов Шеньдженского филиала CDC и Гонконгского университета. При изучении препаратов тканей *Paguma larvata* (гималайская циветта) был выявлен штамм коронавируса, геном которого на 99% оказался идентичным таковому штамму, вызывающего ТОРС у человека<sup>1</sup>. Однако результаты исследования специалистов Китайского сельскохозяйственного университета

<sup>1</sup> People's Daily, 24.05.2003

оказались менее определенными: последовательность нуклеотидов коронавируса, выделенного у циветт, и ТОРС-АКВ совпадали в 77,7%.

Безусловно, после секвенирования генома большего числа штаммов вируса, вызывающего ТОРС, и генома ряда коронавирусов животных, а также после исследований в человеческой популяции будет получена информация, которая даст возможность более точно оценить роль животных в развитии эпидемии ТОРС, а именно выяснить, где произошло формирование мутантного, патогенного для людей, штамма ТОРС-АКВ: у человека, ставшего первым заболевшим ТОРС, или в организме животного.

В случае подтверждения первого предположения предстоит уточнить, какие факторы способствовали мутации. Во втором случае ключевыми в предотвращении последующих эпидемических вспышек ТОРС окажутся поиск и обнаружение природного резервуара инфекции.

До сих пор не утончен вопрос о возможном носительстве ТОРС-АКВ у реконвалесцентов, в том числе бессимптомного.

### **Механизмы передачи вируса**

Возбудитель ТОРС способен попадать в окружающую среду вместе с респираторными секретами, слюной, мочой и фекалиями больного. Передача ТОРС-АКВ реализуется посредством аэрозольного механизма: помимо воздушно-капельного пути вирус, по-видимому, передается и воздушно-пылевым путем.

Работы по уточнению возможности фекально-орального механизма передачи ТОРС-АКВ продолжаются. Некоторые разновидности коронавирусов, вызывающих заболевания у животных, способны передаваться посредством как аэрозольного, так и фекально-орального механизмов.

Итак, существование двух эффективных механизмов передачи ТОРС-АКВ весьма вероятно. Инфицирующая доза ТОРС-АКВ не установлена.

### **Факторы, способствующие передаче вируса**

С учетом воздушно-капельного пути передачи как основного при ТОРС развитию заболевания после контакта с инфекционным агентом могут способствовать экспозиция высокой дозы ТОРС-АКВ, длительный контакт с источником инфекции, пожилой возраст пациента, пребывание его на *искусственной* (ИВЛ) или вспомогательной *вентиляции легких*, а также низкий социальный статус.

Роль сезонности в динамике заболеваемости ТОРС, как и вирулентность различных штаммов ТОРС-АКВ, по-видимому, выяснится в ходе дальнейших исследований.

### **Устойчивость вируса в окружающей среде**

Данных об устойчивости вируса в окружающей среде недостаточно. Известно, что при комнатной температуре вирус способен сохранять жизнеспособность на пластиковых поверхностях до 48 ч, в фекалиях —

до 2 сут, а при повышении pH последних — до 4 сут. Моча больного ТОРС может служить источником инфекции по крайней мере 24 ч.

Таким образом, максимальный срок, на протяжении которого вирус вне организма способен вызывать заболевание, составляет по крайней мере 96 ч [23].

Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению, а также к действию высоких температур: при 24° С, 56° С и 75° С он инактивируется соответственно через 120, 1,5 и 0,5 ч.

В дальнейших исследованиях, очевидно, будут определены особенности выживания ТОРС-АКВ на различных поверхностях, а также чувствительность вируса к различным дезинфектантам.

Кроме того, учитывая различия в структуре геномов 4 известных штаммов ТОРС-АКВ, не исключено, что каждой разновидности вируса будут присущи некоторые особенности; пока же систематизированных данных об этом нет.

### **Клиническая картина ТОРС**

При описании клинической картины ТОРС невозможно выделить признак, позволяющий с высокой точностью исключить альтернативный диагноз. В соответствии с определением ВОЗ случаем, подозрительным на ТОРС, считается документированное выявление лихорадки (более 38° С) и симптомов поражения нижних дыхательных путей.

Вероятность диагноза повышается при сочетании рентгенологических признаков пневмонии с проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома или неизвестного заболевания дыхательных путей, которое может привести к смерти пациента. Ключевым фактором в дальнейших диагностических поисках может стать подтверждение контактов пациента с больным ТОРС или недавнее пребывание в эндемичных по этой болезни регионах [23].

Описание клинической картины ТОРС основывается на данных, получаемых экспертами ВОЗ с февраля 2003 г. при сотрудничестве с органами здравоохранения и врачами Гонконга, Тайваня, Сингапура, Великобритании, Канады, Словении и США.

Возраст большинства заболевших варьировал от 25 до 70 лет. Несколько случаев, подозрительных на ТОРС, отмечены у детей в возрасте до 15 лет.

Инкубационный период болезни длится от 2-7 до 10 дней. Симптомы начинаются внезапно с повышения температуры тела более 38° С.

В клиническом течении ТОРС можно выделить *три* фазы.

1-я фаза (период продрома) продолжается 3-7 сут и характеризуется лихорадкой, ознобом, миалгией, слабостью, головной болью, недомоганием. Респираторные симптомы в начале болезни выражены слабо. Как правило, на 2-7-е сутки появляется непродуктивный кашель.

Особенность ТОРС — отсутствие чихания и насморка у большинства больных.

2-я фаза (спустя 3-7 дней от начала болезни) характеризуется нарастанием выраженности респираторных симптомов: усиливается кашель, появляются одышка и затрудненное дыхание, прогрессирует гипоксемия.

При осмотре у абсолютного большинства больных регистрируется повышенная температура тела.

Нередко при аускультации выслушивается крепитация, преимущественно в базальных отделах легких.

Напротив, практически не встречается такой симптом, как свистящее дыхание.

У ряда больных все перечисленные симптомы разрешаются самопроизвольно. Однако к концу 1-й недели болезни состояние пациента может прогрессивно ухудшаться с развитием острого респираторного дистресс-синдрома взрослых.

В 10-20% случаев возникает необходимость проведения интенсивной терапии. У половины таких пациентов развивается тяжелая острая дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ.

Независимыми факторами риска развития острого респираторного дистресс-синдрома являются возраст старше 60 лет и хронический гепатит В, особенно леченный ламивудином ( $p = 0,001$ ). Влиянием последнего фактора отчасти можно объяснить высокую летальность при ТОРС в Южном Китае, где широко распространен хронический гепатит В.

3-я фаза начинается после 7-8-х суток болезни и в 85% случаев характеризуется новым пиком лихорадки. У 73% пациентов отмечается водянистая диарея, у 80% — ухудшение рентгенологической картины, у 45% — прогрессирование респираторных симптомов. У 45% больных положительная динамика начальных повреждений легочной ткани сопровождается появлением рентгенологических признаков новых очагов иной локализации [24].

Для ТОРС не характерны кожная сыпь, в частности пурпура, а также периферическая лимфаденопатия.

Изменения в легких также не типичны и варьируют от интактной рентгенологической картины до распространенной двусторонней многофокусной инфильтрации легочной ткани. Примерно в половине случаев наблюдается одностороннее монофокусное затемнение, в остальных случаях — одностороннее многофокусное или двустороннее поражение.

Пневмонические фокусы локализуются преимущественно в периферических участках легких. Характерно отсутствие плеврального выпота, кавитации (деструкции легочной ткани) и внутригрудной лимфаденопатии.

У пациентов с клиническим ухудшением, как правило, отмечаются признаки рентгенологического прогрессирования (увеличение фокусов инфильтрации, появление новых пневмонических очагов) на 7-10-й день после госпитализации.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки визуализируются патологические изменения по типу «матового стекла», локализующиеся преимущественно в субплевральных отделах легких. Подобная КТ-картина напоминает изменения при облитерирующем бронхолите с организуемой пневмонией.

Лабораторные изменения на ранней стадии болезни характеризуются абсолютной лимфоцитопенией (81,1%) на фоне нормального или сниженного количества лейкоцитов (у 34% пациентов) и повышением активности КФК (более 3000 МЕ/л) и аминотрансфераз (в 2-3 раза) — у 7,6% больных. На пике заболевания могут присоединиться тромбоцитопения — до 50 000-150 000 в 1 мкл (у 3,8% пациентов) и снижение уровня CD4-лимфоцитов (у 98,1%) [25].

Тяжесть течения болезни весьма вариабельна: от минимальных продромальных или респираторных проявлений до прогрессирующей дыхательной недостаточности, приводящей к летальному исходу.

История возникновения и распространения ТОРС не насчитывает и года. В связи с этим врачи и ученые скрупулезно изучают каждый случай заболевания. В этом контексте уместно привести описание наиболее крупной эпидемической вспышки ТОРС в Сингапуре в марте 2003 г.

Источником вспышки (так называемый *index patient*) стала 23-летняя китаянка, проводившая 20-25 февраля 2003 г. в Гонконге отпуск [26]. Она, в свою очередь, была заражена врачом из Китая, находившемся в Гонконге в тот же период и ставшим причиной вспышек заболевания во Вьетнаме и Канаде.

Итак, 25 февраля пациентка почувствовала лихорадку и головную боль; 28 февраля присоединился сухой кашель, а 1 марта она была госпитализирована в больницу *Tan Tock Seng* (Сингапур).

При поступлении: температура тела 37,6° С, каких-либо отклонений при физическом обследовании не выявлено; количество лейкоцитов —  $2,7 \times 10^9$ /л, лимфоцитов —  $0,9 \times 10^9$ /л, тромбоцитов —  $102 \times 10^9$ /л.

Результаты микробиологического и иммунологических исследований (посев крови, определение антигена *Legionella pneumophila* в моче, антител в сыворотке крови к *Mycoplasma pneumoniae* и к *Chlamydia pneumoniae*, иммунофлюоресцентный анализ назофарингеального аспирата на наличие антигенов вирусов гриппа А и В, парагриппа, респираторного синцитиального вируса и аденовируса) оказались отрицательными.

На рентгенограмме органов грудной клетки визуализировалось неоднородное уплотнение легочной ткани в проекции верхней и нижней долей правого легкого.

Клиническая и рентгенологическая картина болезни определила выбор терапии: больной был назначен левофлоксацин внутривенно однократно в дозе

500 мг/сут. Однако на фоне лечения прогрессировала лихорадка, усиливалась дыхательная недостаточность.

При повторной рентгенографии легких на 5-е сутки после госпитализации отмечено распространение очагово-инфильтративных изменений в правом легком и вовлечение в процесс левого легкого (рис. 2).

Обращали на себя внимание повышение активности АлАТ до 200 Е/л (норма – 7-36 Е/л), АсАТ – до 208 Е/л (в норма 15-33 Е/л), ЛДГ – до 1518 Е/л (норма – 200-500 Е/л).

К терапии левофлоксацином были добавлены ванкомицин (1 г 2 раза в день внутривенно) и озелтамивир (75 мг 2 раза в день внутрь). На 9-е сутки после госпитализации наметился регресс клинических, рентгенологических и лабораторных проявлений болезни. В последующем больная выздоровела.

При электронной микроскопии образцов назофарингеального аспирата на 7-е сутки госпитального лечения подтверждено наличие вирусных частиц сходных с коронавирусами. Последующее распространение инфекции обусловливалось отсутствием противоэпидемических мероприятий в первые 6 дней после госпитализации пациентки, ставшей источником вспышки ТОРС.

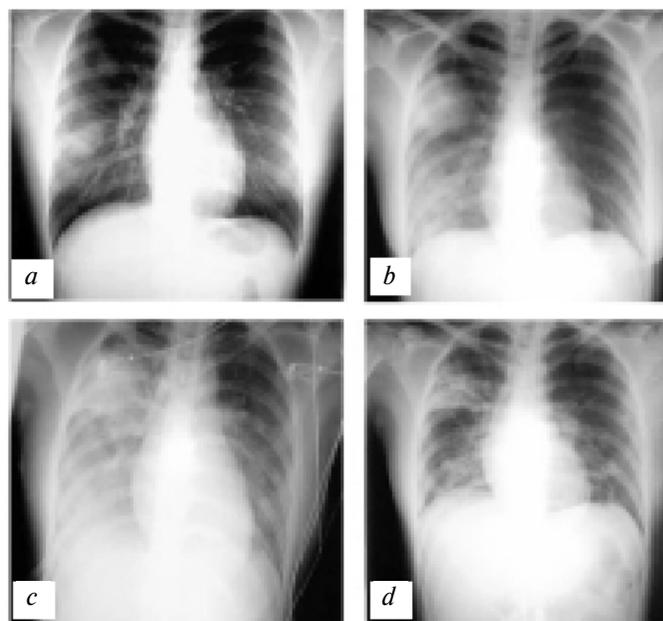


Рис. 2. Рентгенограммы органов грудной клетки пациентки (*index patient*), ставшей источником вспышки ТОРС в Гонконге, выполненные в различные периоды болезни после появления симптомов:

*a* – 5-й день, *b* – 10-й день, *c* – 13-й день, *d* – 15-й день [26]

Всего заболели 20 человек, половина из них – сотрудники больницы; 9 человек заразились в результате многократного общения (при посещении) с пациенткой в стационаре; еще один – во время лечения в больнице.

Частота клинических признаков ТОРС, выявленных у контактных пациентов, представлена в таблице.

Лимфопения выявлена у 18 (90,0±6,9%) из 20 больных. Другие лабораторные изменения включали лейкопению, тромбоцитопению, повышение активности аминотрансфераз и ЛДГ, умеренные гипонатриемию и гипокалиемию. Рентгенологические изменения в легких выявлены у 14 (70,0±10,5%) пациентов (в момент госпитализации) и у 6 (30,0±10,5%) – в первые 11 дней от начала болезни. В большинстве случаев обнаружена интерстициальная инфильтрация в базальных отделах правого легкого (55,0±11,4%); у 4 пациентов была поражена верхняя доля правого легкого, у 3 – верхняя и нижняя доли правого легкого, у 1 – нижняя доля левого легкого, у 1 – базальные отделы левого и правого легкого. У 6 (30,0±10,5%) пациентов развились признаки острого респираторного дистресс-синдрома, потребовавшие ИВЛ.

При электронной микроскопии аспирата из дыхательных путей у 4 из 10 обследованных пациентов были выявлены вирусные частицы с характеристиками коронавируса.

Все пациенты получали комбинированную антибактериальную и противовирусную терапию. Кроме того, 5 больных получали внутривенно глюкокортикоиды в связи с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. В большинстве случаев разрешение признаков болезни наблюдалось с 10-го дня от ее начала. Однако у 3 из 6 пациентов, у которых ТОРС осложнился острым респираторным дистресс-синдромом, наступил летальный исход в связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Приведенные данные касались только взрослых пациентов. Однако нельзя забывать, что пути передачи инфекции, вероятность тесного контакта с больными родственниками и посетителями амбулаторных медицинских учреждений создают немалый риск заражения коронавирусной инфекцией и детей. Впрочем, за весь период эпидемии ТОРС выявлен только у нескольких десятков детей. В марте 2003 г. в Госпиталях принца Уэльского и принцессы Маргариты (Гонконг) лечились 10 пациентов в возрасте от 1,5 до 16 лет с вероятным диагнозом ТОРС [27].

**Частота клинических признаков тяжелого респираторного синдрома (n=20)\***

Симптомы	Абс. число	% ( $p \pm m_p$ )
Лихорадка	20	100,0
Сухой кашель	15	75,0±9,9
Миалгия	9	45,0±11,4
Недомогание	9	45,0±11,4
Анорексия	9	45,0±11,4
Одышка	8	40,0±11,2
Тошнота (рвота)	7	35,0±10,9
Першение в горле	5	25,0±9,9
Диарея	5	25,0±9,9
Головная боль	4	20,0±9,2
Озноб	3	15,0±8,2
Ринит	3	15,0±8,2

\* Адаптировано из: L.-Y. Hsu, et al., 2003 [26].

До появления клинических признаков болезни все дети тесно контактировали с инфицированными взрослыми. Лихорадка явилась характерным симптомом у всех пациентов и продолжалась в среднем 6 дней (от 3 до 11 дней). У 9 детей при рентгенографическом исследовании отмечено диффузное затемнение легочной ткани. У 4 из 5 пациентов в возрасте до 12 лет на рентгенограммах обнаружены локальные участки затемнения, у 1 — очаговое затемнение.

У всех пациентов первоначально нарастала выраженность рентгенологической симптоматики; полное же рентгенологическое «выздоровление» наступало в течение 14 дней. У всех детей на 3-7-й день от начала остролихорадочного заболевания развивалась лейкопения: число лейкоцитов периферической крови —  $(0,3-3,0) \times 10^9/\text{л}$ . У подростков она была выражена больше, чем у детей младшего возраста. При вирусологическом исследовании коронавируса в назофарингеальных аспиратах выявлен у 2 пациентов. В 4 из 6 случаев оказалась положительной ПЦР.

После установления вероятного диагноза ТОРС все дети получали комбинированную терапию, включавшую противовирусные препараты (рибавирин), глюкокортикоиды (преднизолон или метилпреднизолон внутривенно) и антибиотики (цефотаксим внутривенно, кларитромицин внутрь). Дополнительная кислородотерапия в связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью потребовалась 4 подросткам, из них 2 проводилась респираторная поддержка.

В ходе наблюдения и лечения отмечено, что клинические проявления ТОРС у детей младшего возраста были менее выраженными и продолжительными, чем у подростков, а рентгенологическое «выздоровление» наступало в более короткие сроки.

Таким образом, данное наблюдение позволило сделать вывод о том, что у детей младшего возраста характерно менее агрессивное течение ТОРС, чем у детей старшего возраста и взрослых.

Некоторые дети продолжали посещать школу, когда у них уже возникли симптомы ТОРС. Тем не менее никаких признаков инфицирования их одноклассников не выявлено, то есть, возможно, существуют отличия в контагиозности у детей от установленного очень высокого уровня контагиозности, характерного для взрослых больных с ТОРС. Сведения о случаях смерти детей, заболевших ТОРС, отсутствуют.

Описанные клинические случаи ТОРС у детей и взрослых подтверждают, что данное заболевание не имеет специфических клинических признаков. Эксперты CDC и ВОЗ опубликовали критерии, позволяющие при подозрении на ТОРС сузить диагностический поиск [5, 23].

#### *Клинические критерии*

- Бессимптомное течение или слабо выраженные признаки респираторного заболевания.

- Умеренные признаки респираторного заболевания:
  - температура тела выше  $38^\circ\text{C}$ ;
  - и один или более из числа клинических признаков респираторного заболевания (кашель, одышка или гипоксемия).
- Признаки тяжелого респираторного заболевания:
  - температура тела выше  $38^\circ\text{C}$ ;
  - и один или более из числа клинических признаков респираторного заболевания (кашель, одышка или гипоксемия);
  - и рентгенологические признаки пневмонии;
  - или острый респираторный дистресс-синдром;
  - или подтвержденные при аутопсии признаки пневмонии или респираторного дистресс-синдрома в отсутствие определенной причины.

#### *Эпидемиологические критерии:*

- связь появления симптомов с недавним пребыванием заболевшего в регионах предполагаемого распространения ТОРС (Китай, Гонконг, Вьетнам, Сингапур, Тайвань, Торонто);
- или тесный контакт с пациентами с симптомами, подозрительными в отношении ТОРС.

#### *Лабораторные критерии*

- Подтверждающие:
  - обнаружение антител к ТОРС-АКВ в образцах, полученных в острую фазу болезни или спустя 21 день и более с момента появления клинических симптомов;
  - или определение РНК ТОРС-АКВ в 2 образцах при проведении ПЦР с использованием различных методик;
  - или выделение ТОРС-АКВ.
- Отрицательные:
  - отсутствие антител к ТОРС-АКВ в сыворотке крови, полученной спустя 21 день и более с момента появления клинических симптомов.
- Неопределенные:
  - исследование не проводилось или было неполным.

#### *Критерии исключения*

- Респираторные симптомы полностью объясняются альтернативным диагнозом.
- Случай заболевания после контакта с пациентом с подозрением на ТОРС, у которого в дальнейшем диагноз полностью исключается (например, при уточнении альтернативной этиологии инфекции).

Разработанные диагностические критерии позволили разделить случаи неясных инфекционных заболеваний по степени вероятности ТОРС:

- вероятный случай ТОРС – наличие клинических критериев тяжелого респираторного заболевания неизвестной этиологии и эпидемиологических критериев; лабораторные критерии могут быть подтверждающими, отрицательными или неопределенными;
- случай, подозрительный на ТОРС, – наличие клинических критериев заболевания неизвестной этиологии с умеренными респираторными проявлениями, а также эпидемиологических критериев; лабораторные критерии могут быть подтверждающими, отрицательными или неопределенными.

### Этиологическая диагностика ТОРС

В различных странах продолжается работа по стандартизации методов выделения ТОРС-АКВ и определения уровня специфических антител. Вместе с тем остается актуальной клинико-эпидемиологическая диагностика ТОРС, основанная на учете таких признаков, как фебрильная лихорадка, респираторные симптомы, отсутствие известной причины заболевания, контакт с пациентом с подозрением на ТОРС.

Первичная лабораторная оценка должна основываться на исключении возможных возбудителей вирусных респираторных инфекций, прежде всего вирусов гриппа А и В, респираторного синцитиального вируса. При исключении альтернативных диагнозов проводится специфическая диагностика коронавирусной инфекции.

С целью выделения возбудителя или определения специфических антител могут использоваться следующие биологические материалы:

- замороженные или фиксированные в формалине фрагменты тканей, полученные при аутопсии;
- фиксированные в формалине фрагменты тканей, полученные при трансбронхиальной или плевральной биопсии;
- жидкость бронхоальвеолярного лаважа;
- сыворотка крови пациента с острыми проявлениями болезни или в стадии реконвалесценции;
- мазки периферической крови;
- назофарингеальные смывы.

### Молекулярные тесты

Проведение ПЦР с обратной транскриптазой, специфичной в отношении вирусной РНК, позволяет определять наличие вируса у некоторых пациентов в первые 10 дней после возникновения лихорадки.

Благодаря применению этого метода можно выявлять генетический

вирусный материал в различных образцах (кровь, кал, респираторный секрет, фрагменты тканей). Однако он не дает возможности определить продолжительность вирусемии и сроки элиминации вируса.

ПЦР является высокоспецифичным, но слабочувствительным тестом. Это означает, что отрицательный результат не может достоверно исключить у пациента ТОРС. Кроме того, вероятность контаминации исследуемых образцов в лабораториях, имеющих недостаточный контроль качества, может приводить к ложноположительным результатам.

Положительный же результат теста означает, что в представленном материале присутствует РНК ТОРС-АКВ, однако это не позволяет определить живой вирус и дать количественную оценку.

Отрицательный результат теста не исключает ТОРС. Причины отрицательных результатов могут быть следующими:

- 1) пациент не инфицирован ТОРС-АКВ, а заболевание вызвано другими инфекционными патогенами (вирусы, бактерии, грибы) или неинфекционными причинами;
- 2) результат теста является ложноотрицательным из-за недостаточной чувствительности используемого метода;
- 3) в представленных образцах отсутствует вирус или его генетический материал; вирус в биологическом материале может присутствовать очень непродолжительный период, в зависимости от вида исследуемого биологического образца.

### Серологические тесты

Для лабораторной диагностики инфекции, вызванной ТОРС-АКВ, могут быть использованы различные серологические тесты:

- 1) иммуноферментный анализ (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), позволяющий определять уровни IgM и IgG в плазме крови;
- 2) *непрямая реакция иммунофлюоресценции* (НРИФ) – достоверно определяет содержание IgM в плазме крови пациентов ТОРС спустя 10 дней и более с момента появления симптомов.

Несмотря на то что у некоторых пациентов антитела уже могут определяться в острую фазу, то есть в первые 14 дней после появления симптомов, результаты серологического исследования можно окончательно интерпретировать только при работе с образцами, полученными после 21-го дня от начала болезни.

Положительный результат серологических тестов указывает на предшествующее инфицирование ТОРС-АКВ. Сероконверсия от отрицательного к положительному результату, или 4-кратное увеличение титра антител в пробах крови, взятых соответственно в острый период болезни и в период реконвалесценции, свидетельствует о только что перенесенной инфекции, вызванной ТОРС-АКВ.

Отрицательные результаты серологических исследований, то есть отсутствие специфических антител после 21-го дня от начала болезни, исключают ТОРС.

### **Выделение вируса в клеточной культуре**

Рост вируса можно получить при внедрении биологических образцов (респираторный секрет, кровь, кал) в культуру клеток.

Положительный результат исследования указывает на наличие в образцах живого коронавируса, ассоциированного с ТОРС. Однако отрицательный результат не исключает диагноз болезни.

### **Лечение ТОРС**

Первых пациентов с высокой вероятностью ТОРС лечили в соответствии со стандартами антимикробной химиотерапии внебольничной пневмонии неуточненной этиологии, то есть применяли антибиотики (или их комбинации), активные в отношении возможных типичных и «атипичных» возбудителей. При этом выбор того или иного варианта лечения определялся исходной степенью тяжести состояния больного.

В апреле 2003 г. эксперты Китайского центра по профилактике и лечению заболеваний выпустили даже методические указания, содержащие список антибиотиков, которые, согласно лабораторным данным, могли быть эффективными в лечении ТОРС. В их число вошли азитромицин, доксициклин, эритромицин, левофлоксацин, рифампицин и тетрациклин.

Одновременно осуществлялись многочисленные попытки лечения противовирусными (рибавирин внутривенно) и глюкокортикостероидными препаратами. В одном из исследований была показана способность человеческих интерферонов ингибировать репликацию ТОРС-АКВ *in vitro*. На основании результатов исследований был сделан вывод о том, что в комбинации с другими противовирусными препаратами  $\beta$ -интерферон может стать эффективным средством профилактики и лечения ТОРС [28].

В марте 2003 г. врачи Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital (Гонконг) обобщили опыт ведения 31 пациента с вероятным диагнозом ТОРС (диагностику проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ) и выработали протокол его лечения, включавший антибактериальные препараты и антиретровирусную терапию рибавирином и глюкокортикоидами [29].

### **Стандарты лечения взрослых пациентов с вероятным и подтвержденным диагнозом ТОРС**

#### *Антибактериальная терапия:*

- левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки внутривенно или внутрь;
- или кларитромицин 500 мг 2 раза в день внутрь + амоксициллин/клавуланат 375 мг 3 раза в день внутрь (детям, беременным, при подозрении на туберкулез).

#### *Глюкокортикоидная и противовирусная терапия*

Добавление к антибактериальной терапии комбинации рибавирина и метилпреднизолона осуществляется при наличии следующих условий:

- тотальное или двустороннее поражение легких на рентгенограмме;
- или обширное поражение легких на рентгенограмме и постоянно высокая температура тела в течение 2 дней;
- или клинические, рентгенологические или лабораторные данные, свидетельствующие об ухудшении состояния пациента;
- или насыщение крови кислородом менее 95%.

#### *Метилпреднизолон:*

- 1 мг/кг каждые 8 ч (3 мг/кг в сутки) внутривенно – 5 дней;
- затем 1 мг/кг каждые 12 ч (2 мг/кг в сутки) внутривенно – 5 дней.

#### *Затем преднизолон:*

- 0,5 мг/кг каждые 12 ч (1 мг/кг в сутки) внутрь
- 5 дней;
- затем 0,5 мг/кг каждые 24 ч внутрь – 3 дня;
- затем 0,25 мг/кг каждые 24 ч внутрь – 3 дня.

#### *Рибавирин:*

- 400 мг каждые 8 ч (1200 мг/сут), внутривенно
- не менее 3 дней (или до улучшения состояния);
- 1200 мг каждые 12 ч (2400 мг/сут), внутрь в течение 7-11 дней.

*Пульс-терапия метилпреднизолоном* (500 мг каждые 12 ч внутривенно в течение 2 дней, затем стандартная терапия глюкокортикоидами) осуществляется при наличии  $\geq 2$  признаков из числа следующих:

- прогрессивное ухудшение клинических симптомов;
- прогрессивное ухудшение рентгенологических данных;
- снижение насыщения крови кислородом;
- +
- длительная лимфопения.

#### *ИВЛ назначается при:*

- насыщении крови кислородом ниже 96% при минутном объеме дыхания свыше 6 л/мин;
- нарастающей одышке.

К апрелю 2003 г. в Гонконге было выявлено 842 случая ТОРС, 22 (2,60±0,55%) из которых завершились летальным исходом. Развитие эпидемии побудило группу экспертов совместно с департаментом здравоохранения выработать алгоритмы ведения пациентов при подозрении

на ТОРС с учетом степени его вероятности: при неподтвержденном и подтвержденном контактах с больными ТОРС (рис. 3, 4).



Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с подозрением на ТОРС при подтверждении контакте с больным ТОРС в последние 10 дней [30]

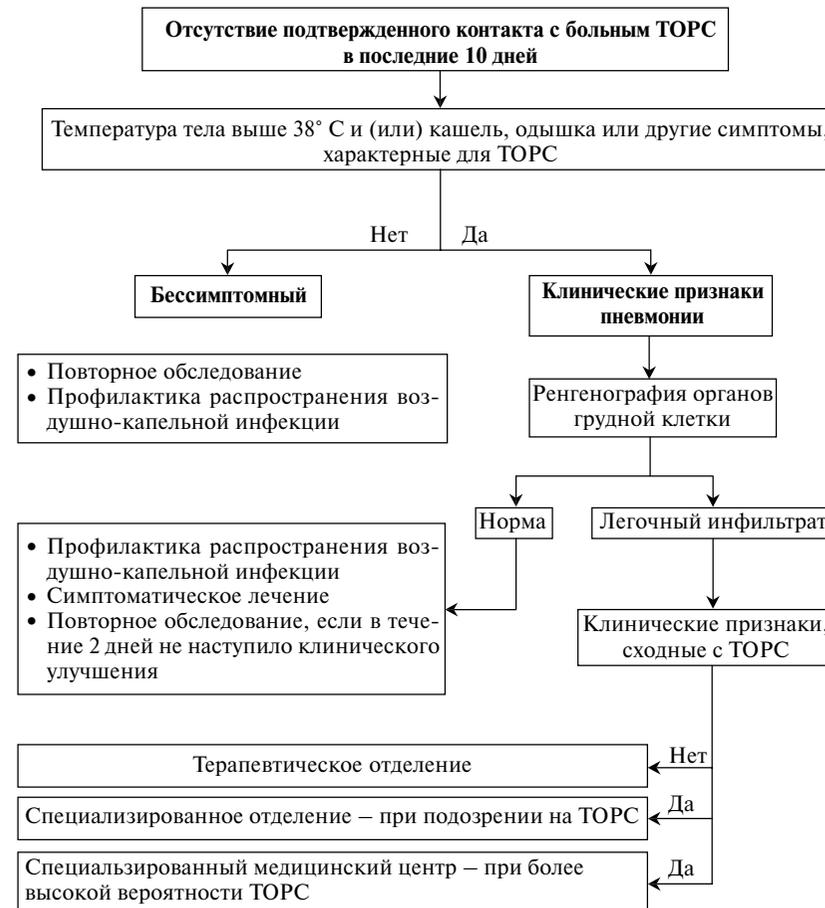


Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с подозрением на ТОРС при отсутствии контакта с больным ТОРС в последние 10 дней [30]

## Меры по контролю за распространением ТОРС

С учетом известных путей передачи инфекции эксперты CDC разработали следующие перечни ограничительных мер для медицинских и общественных учреждений с целью недопущения глобальной эпидемии ТОРС [5].

### *Для стационарных отделений*

- Немедленное оповещение персонала клиники при госпитализации пациента с подозрением на ТОРС.
- Стандартные меры предосторожности (гигиена рук, защита глаз и др.).
- Меры предосторожности при непосредственном контакте с пациентом и его окружением (использование защитных костюмов, перчаток).
- Ограничение воздушно-капельного распространения вируса (создание отрицательного давления в помещении, где находится пациент, по отношению к окружающим помещениям, использование одноразовых респираторов № 95). Все применяемые респираторы должны проходить соответствующий тест-контроль. При отсутствии респираторов № 95 могут применяться хирургические маски.

### *Для амбулаторных отделений*

- Все пациенты, посещающие амбулаторные отделения по поводу острого респираторного заболевания, должны быть опрошены на предмет возможного контакта с больным, подозрительным на ТОРС, или недавнего путешествия в эндемичный район. При подозрении на ТОРС пациенту должна быть предоставлена маска для защиты носа и рта. Пациентов с подозрительными симптомами необходимо выявлять в приемном отделении и изолировать в специализированные помещения.
- Во время нахождения подозрительного пациента на территории амбулаторного отделения всему персоналу следует применять стандартные меры предосторожности, использовать защитные респираторы № 95. При непосредственном контакте с пациентом необходимо работать в защитных костюмах, перчатках и очках.

### *Для жилых помещений*

- При развитии подозрительных симптомов у одного из членов семьи ему или окружающим его людям рекомендуется использовать хирургические маски. Кроме того, всем членам семьи необходимо соблюдать правила гигиены рук, включающие мытье с мылом или обработку спиртосодержащими жидкостями.

## Заключение

В редакционной статье, посвященной анализу предпринимаемых мер по контролю за распространением эпидемии ТОРС и опубликованной в мае 2003 г. в «*New England Journal of Medicine*», ее автор, J.L. Gerberding, писал: «Распространение ТОРС представляет собой угрозу мирового масштаба. Если мы окажемся очень удачливыми, эпидемия ТОРС будет взята под контроль, продемонстрирует сезонность или замедлит темпы развития. Если же вирус окажется быстрее научных работ и предпринимаемых для управления эпидемией мер, мы будем обречены на продолжительную изнурительную борьбу. В любом случае Гонка началась. Ставки высоки, и исход предугадать нельзя» [31].

Благодаря реализации исключительно строгих и скрупулезных мер эпидемиологического контроля мирового сообществу удалось добиться первой победы над эпидемией ТОРС. Тем не менее ряд вопросов, касающихся эпидемиологии и патогенеза ТОРС, остается неясным.

1. Каково биологическое происхождение вируса и кто является его окончательным хозяином: человек, дикие или домашние птицы или другие животные?
2. Какая доза вируса достаточна для того, чтобы вызвать заболевание?
3. В чем причина высокой контагиозности вируса?
4. Существует ли бессимптомное носительство? Если да, то представляют ли опасность для окружающих бессимптомные носители вируса?
5. Возможно ли инфицирование других людей до появления клинических симптомов заболевания (в период продрома) или же после их исчезновения? Возможно ли повторное заражение возбудителем ТОРС?
6. Существуют ли другие (не респираторные) проявления болезни, вызываемой новым коронавирусом?
7. Почему основная масса заболевших — люди среднего возраста, до того совершенно здоровые, с нормальным иммунитетом?
8. Только единичные случаи заболевания отмечались у детей, а ведь детская популяция является наиболее восприимчивой к ОРЗ? Почему у детей ТОРС протекает значительно легче?
9. Почему одни пациенты погибают, несмотря на лечение, а другие выздоравливают и без терапии?

Главные условия для победы над эпидемией ТОРС очевидны — это создание эффективной вакцины, разработка высокоспецифичных и чувствительных диагностических тестов и прерывание цепочки передачи инфекции. К сожалению, из-за отсутствия вакцины и эффективных диагностических тестов перспектива появления новых случаев заболевания весьма вероятна.

Рост численности населения Земли и увеличение степени интеграции социальной жизни — процессы, характеризующиеся способностью к непрекращающемуся ускорению. Соответственно высокая вероятность возникновения очагов инфекционных болезней будет сохраняться еще длительное время. В реализации программ, ставящих своей целью предотвращение распространения инфекций, важное значение имеют:

- а) внедрение в практику точных стандартов выполнения сельскохозяйственных работ и контроль за их реализацией;
- б) коррекция мер по санитарному контролю в сферах экономики, ассоциированных с вероятностью возникновения и распространения инфекционных болезней;
- в) повышение эпидемиологической настороженности структур, занимающихся профилактикой распространения инфекционных болезней как внутри государства, так и за его пределами;
- г) изменение законодательства, дающего право на реализацию мер, связанных с нарушением гражданских прав при развитии опасной эпидемиологической ситуации, одновременно с этим пропаганда идей ответственной гражданской позиции;
- д) популяризация правил личной гигиены, создание условий для их соблюдения.

В связи с этим любой дефект, допущенный при выполнении перечисленных мероприятий, будет сопряжен с опасностью возникновения эпидемий все большего масштаба.

В 1998 г. эксперты ВОЗ предсказывали возможность появления новых и возвращение «старых» инфекций в новом облике. В конце XX века население Земли впервые столкнулось с ВИЧ, болезнью Лайма, геморрагической лихорадкой Эбола, болезнью Крейтцфельдта-Якоба. Не исключено, что новые инфекции еще не раз будут поражать человечество.

## Литература

1. Pomfret J. «In Chinese Village, Few Clues to Illness». Washington Post Foreign Service 2003; Apr 9: Sect A:17.
2. Embassy of the People's Republic of China in the United Kingdom of the Great Britain and Northern Ireland: <http://www.chinese-embassy.org.uk>
3. National Center for Biotechnology Information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/SARS>
4. The Globe and Mail News Agency: <http://www.globeandmail.com/servlet/ArticleNews>
5. The Center for Disease Control (CDC) and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/>
6. World Health Organization: <http://www.who.int/csr/sars/en/index.html>
7. The health information service of VHA Inc: <http://www.laurushealth.com>
8. Washington Post Foreign service: <http://www.washingtonpost.com>
9. WebMD— National news service: <http://www.webmd.com>
10. China Daily Online Edition: <http://www1.chinadaily.com.cn/en/home/index.html>
11. People's Daily Online Edition: <http://english.peopledaily.com.cn/>
12. Xinhua News Agency: <http://www.xinhuanet.com/english/index.htm>
13. Reilley B., Van Herp M., Sermand D., Dentico N. SARS and Carlo Urbani. N Engl J Med 2003; 348:1951-2.
14. [http://www.who.int/csr/sars/country/2003\\_07\\_11/en/](http://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/)
15. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., et al. A Novel *Coronavirus* Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003;348:1953-66.
16. Drosten C., Gunther S., Preiser W., et al. Identification of a Novel *Coronavirus* in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003;348:1967-76.
17. Folz R.J., Elkordy M.A. *Coronavirus* pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. Chest 1999;115:901-5.
18. Lai M. M.C., Holmes K.V. In: Knipe D.M., Howley P.M., editors. Fields Virology. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. Ch. 35.
19. Enjuanes L. In: van Regenmortel M.H.V., Fauquet C.M., Bishop D.H.L., Carstens E.B., Estes M.K., Lemon S.M., Mayo M.A., McGeoch D.J., Pringle C.R., Wickner R.B., editors. Virus Taxonomy. New York: Academic Press; 2000. p. 835-49.
20. Holmes K.V. In: Knipe D.M., Howley P.M., editors. Fields Virology. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. Ch.36.
21. Rota P.A., Oberste S.M., Monroe S.S., et al. Characterization of a Novel *Coronavirus* Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. Science 2003; 300(5624): 1394-9.
22. Holmes K.V. SARS-Associated *Coronavirus*. N Engl J Med 2003;348:1948-51.
23. <http://www.who.int/csr/sarsarchive>
24. Peiris J.S.M., Chu C.M., Cheng V.C.C., et al., and members of the HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of *coronavirus*-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet 2003;361:1767.
25. Liu Z.Y., Li T.S., Wang Z., et al. Clinical features and therapy of 106 cases of severe acute respiratory syndrome. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2003;42:373-7 (abs).
26. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index

- patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* [serial online] 2003 Jun [date cited]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
27. Hon K.L.E., Leung C.W., Cheng W.T.F., et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003 (<http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>)
  28. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., et al. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003;362:293-4.
  29. So L.K., Lau A.C., Yam L.Y., et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361(9369):1615-7.
  30. Ho W. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361(9366):1313-5.
  31. Gerberding J.L. Faster ... but fast enough? Responding to the epidemic of severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2030-1.