

Г. Н. Чистенко, И. Н. Вальчук, Т. С. Васюк, Е. Г. Квятковская

## **БЛИЖНЕВОСТОЧНЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В публикации представлен аналитический обзор научной литературы по проблеме ближневосточного респираторного синдрома. Охарактеризованы эпидемиологические свойства возбудителя инфекции, изложен механизм развития эпидемического процесса, показан зоонозный характер этой инфекции. Рассмотрен источник и природный резервуар возбудителя ближневосточного респираторного синдрома, изложены механизм и пути заражения при данном заболевании, представлены основные параметры восприимчивости и иммунитета. Охарактеризованы ведущие клинические проявления и методы лабораторной диагностики ближневосточного респираторного синдрома. В статье изложены временные и пространственные характеристики проявлений эпидемического процесса, указаны группы высокого риска заражения и развития заболевания. Представлены меры профилактики и рекомендации по предотвращению распространения этой инфекции в отношении лиц, посещающих эндемичные страны. Приведены основные группы противоэпидемических мероприятий, проводимых в случае возникновения ближневосточного респираторного синдрома.*

**Ключевые слова:** Ближневосточный респираторный синдром, источник инфекции, механизм заражения, проявления эпидемического процесса, профилактика.

**G. N. Chistenko, I. N. Valchuk, T. S. Vasyuk, E. G. Kwiatkowski**

### **MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME**

*The publication presents an analytical review of the scientific literature on the middle East respiratory syndrome. Epidemiological properties of the causative agent of the infection are characterized, the mechanism of epidemic process development is stated, zoonotic character of this infection is shown. The source and natural reservoir of the middle East respiratory syndrome causative agent are considered, the mechanism and ways of infection at this disease are stated, the basic parameters of susceptibility and immunity are presented. The leading clinical manifestations and methods of laboratory diagnostics of middle East respiratory syndrome are characterized. The article presents the temporal and territorial characteristics of the epidemic process, the groups of high risk of infection and disease development. Prevention measures and recommendations to prevent the spread of this infection to people visiting endemic countries are presented. The main groups of anti-epidemic measures taken in case of middle East respiratory syndrome are presented.*

**Key words:** middle East respiratory syndrome, source of infection, mechanism of infection, manifestations of epidemic process, prevention.

**Б**лижневосточный респираторный синдром – зоонозная инфекционная болезнь, характеризующаяся деструктивными изменениями эпителиальных клеток дыхательных путей, поражением печени, почек, кишечника, других органов и систем и проявляющаяся лихорадкой, ознобом, кашлем, болью в горле, миалгией, артралгией, с последующей одышкой и быстрым развитием пневмонии.

**Этиология.** Возбудителем является новый вид коронавируса из семейства Coronaviridae, рода Betacoronavirus, подрода С. Коронавирусы относятся к РНК-содержащим плеоморфным вирусам средней величины – диаметр варьирует от 80 до 220 нм. Для них характерно наличие оболочки с редкими ворсинками, которые прикрепляются к вириону посредством узкого стебля и расширяются к дистальному концу, напоминая солнечную корону во время затмения (отсюда название семейства). Размножение коронавируса происходит в цитоплазме инфицированных клеток. При этом дочерние вирионы появляются через 4–6 часов после инфицирования [2]

Коронавирусы обладают высокой частотой мутаций и изменчивости и способностью инфицировать животных различных видов. Полипатогенность наиболее ярко проявилась во время эпидемии (2002–2003 гг.) тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), когда коронавирусы распространялись от китайских подковоносых летучих мышей к человеку. Другие коронавирусы, такие как бычьи коронавирусы, кошачьи коронавирусы-II, собачьи коронавирусы-II, и трансмиссивные коронавирусы-II (свиной вирус), также характеризуются способностью передаваться от одного вида к другому. Способность коронавируса хорошо адаптироваться к новым условиям вызвала опасения, что возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ) может приобрести более высокую степень вирулентности и выраженную способность передаваться от человека к человеку, но этого пока не произошло [4].

Всем коронавирусам присуща способность фиксировать комплемент в присутствии гипериммунных сывороток или сывороток, полученных от переболевших.

Во внешней среде нестойки, разрушаются при температуре 56 °C за 10–15 мин [2].

#### **Механизм развития эпидемического процесса.**

Источник инфекции. Точный источник инфекции и резервуар возбудителя ближневосточного респираторного синдрома окончательно не установлены. Первоначальные исследования дали основания полагать, что БВРС-КоВ происходит от летучих мышей, так как в нескольких их видах были обнаружены последовательности, связанные с вирусом. Однако вирионы БВРС-КоВ до сих пор не удалось выделить от летучих мышей, поэтому вопрос о том, имеет ли значение прямая или косвенная передача от летучих мышей к людям, пока остается открытым [4].

Некоторые другие виды животных на Аравийском полуострове имеют серологические маркеры БВРС-КоВ-инфекции. В ранних исследованиях 100% одногорбых верблюдов (*Camelus dromedarius*) в Омане и 14% на Канарских островах (Испания) были положительными по антителам к БВРС-КоВ. Последующие исследования подтвердили высокий уровень сероположительных верблюдов на Аравийском полуострове, но не представили доказательств об инфицировании других видов сельскохозяйственных животных (коров, коз или овец) [8, 10].

Один из ключевых вопросов в изучении вируса – появился ли БВРС-КоВ в популяциях верблюдов и людей недавно или же он присутствовал в течение многих лет, но до этого времени не был обнаружен. Ретроспективный анализ проб крови, взятых в 2012 году в Саудовской Аравии у доноров крови и работников, связанных с уходом скота, дал отрицательные результаты на наличие антител к БВРС-КоВ [3]. В противопоставление этому, антитела к БВРС-КоВ были обнаружены в образцах сыворотки крови, взятой у одногорбых верблюдов в Саудовской Аравии в 1993 году и в Объединенных Арабских Эмиратах в 2003 году. Многие верблюды в Саудовскую Аравию были завезены из Восточной Африки. Исследования показали, что образцы сыворотки крови, взятые от верблюдов в Восточной, Западной и Северной Африке, были положительными по антителам к БВРС-КоВ еще в 1992 году, что указывает на широкую распространенность БВРС-КоВ в популяции верблюдов в течение многих лет [9, 10].

Высокий процент взрослых верблюдов, сероположительных по антителам к БВРС-КоВ, и высокий титр антител у отдельных животных позволили с высокой вероятностью предположить, что инфицирование происходит в молодом возрасте. В дальнейшем около трети молодых верблюдов становятся бессимптомными носителями данной инфекции [4, 8–10].

В последнее время на основании филогенетических исследований показано, что БВРС-КоВ проник в популяцию человека примерно в середине 2011 года. Также установлено, что его ближайший родственник встречается у отдельного рода летучих мышей – нетопырей.

Таким образом, в настоящее время наиболее убедительная гипотеза гласит, что одногорбые верблюды являются основным резервуарным хозяином для БВРС-КоВ и источником заражения людей БВРС-КоВ [4].

**Механизм заражения.** Механизм заражения БВРС-КоВ окончательно не установлен, однако результаты последних исследований свидетельствуют, что вирус передается через слюну, а также посредством молока и мяса верблюдов. На эпидемическую значимость слюны верблюдов эксперты указывали изначально [4]. Недавние опыты подтвердили эпидемическую значимость верблю-

жьего молока, в котором вирус БВРС-КоВ сохраняет жизнеспособность длительное время. Эпидемиологические наблюдения свидетельствуют, что не все люди, находившиеся в контакте с больными верблюдами, заболели БВРС-КоВ. Из этого следует, что для эффективного заражения БВРС-КоВ необходимо достаточно большое количество вируса, что предполагает очень тесный контакт с инфицированными животными [7].

В настоящее время документирована передача вируса БВРС-КоВ от человека к человеку. Для реализации подобной передачи необходим тесный и продолжительный контакт с пациентом, больным БВРС-КоВ. Чаще всего заражение происходит при оказании инфицированному пациенту медицинской помощи без средств защиты. Также наблюдались случаи заражения членов семьи, осуществляющих уход за больными БВРС-КоВ в домашних условиях. В целом передача инфекции от человека человеку в настоящее время носит ограниченный характер и устойчивой передачи инфекции среди людей на сегодняшний день документально нигде не зарегистрировано [5, 6, 11].

**Восприимчивость и иммунитет.** К вирусу БВРС-КоВ восприимчивы все люди. Особую опасность этот возбудитель представляет для пожилых людей, а также для пациентов, страдающих сахарным диабетом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и болезнями печени. О механизмах формирования иммунитета к вирусу БВРС-КоВ известно очень мало. На клеточных культурах и *in vivo* показано, что БВРС-КоВ вызывает ослабленный естественный иммунный ответ с замедленной индукцией провоспалительных цитокинов, что может быть одной из причин собственно неуправляемой иммунной реакции [4].

**Основные клинические проявления.** Инкубационный период варьирует от 2 до 14 дней, в среднем 5 дней. В начале заболевания появляется лихорадка (38–39 °C), отмечается недомогание и легкий озноб. Затем возникает потливость, пациент жалуется на головную боль, першение в горле, сухой кашель, усиливающийся к вечеру. Иногда наблюдается тошнота, небольшая рвота, дисфункция кишечника. В разгар заболевания возникает одышка, чувство нехватки воздуха, учащенное сердцебиение, стеснение в области грудной клетки. У пациентов с тяжелым течением заболевания, как правило, на первой неделе заболевания развивается пневмония. В легких с обеих сторон выслушиваются влажные крепитирующие, мелкопузырчатые хрипы. Перкуторно – притупление легочного звука. На рентгенограмме выявляется инфильтрация в периферических отделах легочной ткани. При прогрессировании процесса происходит увеличение размеров инфильтрации [2].

Одним из тяжелых проявлений БВРС-КоВ является острый респираторный дистресс-синдром. Для него характерны признаки поражения нижних дыхательных путей – прогрессирующая одышка, чувство нехватки воздуха, усиление кашля, значительные физикальные изменения в легких с появлением большого количества хрипов, нарастающая гипоксия и гипоксемия. Летальные исходы наблюдались примерно у 35% зарегистрированных больных [2].

У лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, ослабленным иммунитетом и у людей старших возрастных групп БВРС-КоВ инфекция течет тяжелее и чаще приводит к летальному исходу. Так к группам риска развития тяжелой формы БВРС-КоВ инфекции относятся па-

циенты с сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, почечной недостаточностью и иммуносупрессией [2, 4, 11].

**Лабораторная диагностика.** Основными методами лабораторной диагностики БВРС-КоВ являются двухэтапная обратнo-транскриптазная полимеразная цепная реакция в реальном времени и иммуноферментный анализ. Материалом для исследования являются мазки из носа, носоглотки и/или горла, мокрота, аспират из трахеи, бронхоальвеолярный лаваж. Наибольшая концентрация вируса БВРС-КоВ содержится в секрете нижних дыхательных путей [4, 11]. Для улучшения этиологической диагностики исследования клинического материала из разных отделов дыхательных путей проводят в динамике через каждые 2–3 дня. Вирус БВРС-КоВ может содержаться в крови, моче и кале пациентов, но в более низких концентрациях, чем в дыхательных путях.

Материалы для исследования отправляют в лабораторию как можно раньше. В случае задержки необходимо замораживание с применением сухого льда. Транспортировку осуществляют в соответствии с международными правилами транспортировки материалов, содержащих особо опасные вирусы (в индивидуальных контейнерах с нанесением специальной маркировки) [2].

Метод иммуноферментного анализа применяется для определения наличия вирусоспецифических антител в сыворотках крови реконвалесцентов. Иммуноферментный анализ следует проводить двукратно: на первой неделе заболевания и через 2–3 недели. Если имеется возможность только однократного исследования сыворотки в иммуноферментном анализе, то сыворотка крови берется не ранее 14-го дня от начала заболевания. При постановке иммуноферментного анализа следует учитывать возможность перекрестных реакций с другими коронавирусами [4].

**Проявления эпидемического процесса.** Впервые заболевание БВРС-КоВ было зарегистрировано в июне 2012 года в Саудовской Аравии. Однако на основании результатов эпидемиологического анализа было установлено, что вспышка этого заболевания, охватившая 13 пациентов, наблюдалась в Иордании в апреле 2012 года. В последующие годы случаи заболевания постоянно регистрировались в странах Ближнего Востока. При этом подавляющее большинство заболеваний БВРС-КоВ выявлено, прежде всего, в Саудовской Аравии. Вторую часть мировой заболеваемости составляют случаи заболевания БВРС-КоВ, выявленные за пределами Ближнего Востока в таких странах, как Алжир, Тунис, Австрия, Франция, Германия, Греция, Италия, Нидерланды, Турция, Соединенное Королевство, Китай, Малайзия, Филиппины, США. Все пациенты с БВРС-КоВ, выявленные за пределами Ближнего Востока, имели историю недавнего путешествия на Аравийский полуостров или тесный контакт с первичными случаями болезни.

Имели место небольшие вспышки заболевания в медицинских учреждениях, где передача БВРС-КоВ происходила между людьми. Внутрибольничному распространению БВРС-КоВ способствовали недостаточное соблюдение мер профилактики и нарушения противоэпидемического режима при оказании медицинской помощи пациентам в стационарах [5].

С мая 2015 г. болезнью была затронута новая страна – Республика Корея. По данным ВОЗ, первый заболевший БВРС-КоВ в Южной Корее прибыл в страну

после путешествия на Ближний Восток (Бахрейн, ОАЭ, Саудовская Аравия, Катар). Дальнейшее распространение БВРС-КоВ произошло в медицинских учреждениях и к сентябрю 2015 г. количество заболевших БВРС-КоВ составило 185 человек, включая 36 случаев (19,5%) с летальным исходом. 26 случаев (14%) было зарегистрировано среди медработников.

Чаще всего БВРС-КоВ-инфекция регистрируется у взрослых (98%), средний возраст заболевших – 50 лет [11, 12].

Хотя случаи заболевания БВРС-КоВ наблюдаются и в течение года, заболевание является сезонным. Первые случаи БВРС-КоВ были идентифицированы в апреле и июне 2012 года, за ними последовал рост количества случаев в апреле и мае 2013 года и подобное учащение в мае 2014 года. Небольшое повышение так же отмечалось в сентябре и ноябре 2013 и 2014 годов. Повышение частоты в марте и мае может частично отражать передачу от впервые инфицированных молодых верблюдов. Рост случаев БВРС-КоВ в Саудовской Аравии в апреле и мае 2014 года в основном объяснялся нарушениями контроля за инфекцией, улучшением отчетности и высокой степенью осведомленности о необходимости широкого скрининга [4, 11, 12].

Эксперты ВОЗ выделяют следующие группы высокого риска заражения и развития заболевания БВРС-КоВ:

- жители Аравийского полуострова или лица, посещающие эту территорию (Саудовская Аравия, Объединенные Арабские Эмираты, Катар, Оман, Йемен, Кувейт, Ирак, Иордания, Сирия, Бахрейн, Израиль, Западный берег реки Иордан, Сектор Газа, Ливан);

- лица, имеющие тесные контакты с больными (лихорадка, кашель, одышка) пассажирами или гостями, приезжающими из стран Аравийского полуострова или сопредельных стран;

- лица, тесно контактировавшие с больным БВРС-КоВ или с больными, у которых подозревают БВРС-КоВ (медработники, члены семьи больного) [11].

**Профилактика.** Специфической профилактики (вакцинации) не разработано. На территории стран, неблагополучных по БВРС-КоВ, рекомендуется:

- соблюдать меры личной гигиены (мытьё рук) после посещения рынков, ферм, хлебов и других мест, где находятся верблюды;

- избегать любых контактов с больными животными;
- не употреблять в пищу сырое верблюжье молоко и мясо (молоко должно проходить процесс пастеризации, а мясо – достаточную термическую обработку).

ВОЗ не регламентирует ограничения на посещения неблагополучных по БВРС-КоВ территорий, на торговлю и на мониторинг лиц, прибывающих из стран Ближнего Востока, однако рекомендует проявлять бдительность, усилить меры по эпидемиологическому надзору за острыми респираторными инфекциями среди пассажиров или мигрантов – рабочих из стран Ближнего Востока [12]. В связи с этим для предупреждения заражения БВРС-КоВ следует руководствоваться следующими рекомендациями:

- воздержаться от поездок в неблагополучные страны Ближнего Востока без особой необходимости;

- медицинские работники, оказывающие помощь заболевшим БВРС-КоВ, должны применять средства индивидуальной защиты для профилактики воздушно-капельного и контактно-бытового пути заражения (индивидуальная маска, халат, перчатки, средства для защиты глаз);

– лица, прибывшие из стран Ближнего Востока, должны сохранять бдительность в течение 2-х недель с момента приезда и при возникновении симптомов острой респираторной инфекции срочно обратиться к врачу, обязательно сообщив о факте такой поездки;

– медицинским работникам в случае оказания помощи пациентам с симптомами острых респираторных инфекций, особенно протекающих в тяжелой форме, следует обязательно собирать эпидемиологический анамнез о факте выезда в страны Ближнего Востока в предыдущие от заболевания две недели [2, 12].

**Противоэпидемические мероприятия.** Пациент, заболевший БВРС-КоВ, подлежит немедленной госпитализации. Лица, бывшие в общении с больным или находившиеся с ним в условиях, одинаковых по риску заражения БВРС-КоВ, подвергаются медицинскому наблюдению в течение двух недель.

При госпитализации больного с подозрением на БВРС-КоВ предусмотрена профилактика внутрибольничного распространения инфекции:

– пациент должен быть изолирован в бокс инфекционного стационара (при перемещении пациентов необходимо применять маски-респираторы);

– медперсонал должен применять средства индивидуальной защиты (перчатки, халат, очки для защиты глаз, средства защиты органов дыхания), должна соблюдаться гигиена рук (мыть с мылом под проточной водой или с помощью антисептических средств на спиртовой основе);

– за состоянием здоровья медицинских работников должен осуществляться контроль в течение 14 дней после последнего контакта с больным;

– посещения больного родственниками и знакомыми должны быть ограничены, а также должно быть сокращено количество персонала, имеющего прямой контакт с пациентом [2].

### Литература

1. Большая Медицинская Энциклопедия; под редакцией Б. В. Петровского; 3-е изд. [Электронный ресурс]. – 2018. – Т. 11. – Режим доступа: <http://bmэ.орг/index.php/КОРОНОВИРУСЫ>. – Дата доступа: 15.04.2018.

2. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ближневосточного респираторного синдрома, обусловленного коронавирусной инфекцией (MERS-CoV); под ред. О. И. Киселева. – СПб., 2014.

3. *Aburizaiza, A.* Investigation of anti-middle East respiratory syndrome antibodies in blood donors and slaughterhouse workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia, S. / A. Aburizaiza [et al.] // *The J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 209. – P. 243–246.

4. *Zumla, A.* Middle East respiratory syndrome. A. / A. Zumla, D. S. Hui, S. Perlman // *The Lancet.* – 2015. – № 13. – [cited 2018 April 15]. – Available: from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60454-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60454-8).

5. *Assiri, A.* Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus / A. McGeer, N. T. M. Perl, and the KSA MERS-CoV Investigation Team // *The Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P.407–416.

6. CDC. Interim infection prevention and control recommendations for hospitalized patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). – Available: <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/infection-prevention-control.html>. – Date of access: 16.04.2018.

7. *Hemida, M. G.* Lack of Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission from infected camels / M. G. Hemida [et al.] // *The J. Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 2. – P. 699–701.

8. *Reusken, C. B.* Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) serology in major livestock species in an affected region in Jordan / C. B. Reusken, M. R. Ababneh // *Euro Surveill.* June to September. – 2013. – № 18. – P. 20662.

9. *Reusken, C. B.* Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) RNA and neutralising antibodies in milk collected according to local customs from dromedary camels / E. A. Farag, M. Jonges, // *Euro Surveill.* April 2014. – 2014. – № 19, – P. 20829.

10. *Reusken, C. B.* Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study / C. B. Reusken, B. L. Haagmans, M. A. Müller // *The J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 859–866.

11. *Surveillance* for human infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) Interim guidance // WHO. – 2015.

12. WHO: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – update, 2 July 2014. – Available: [http://www.who.int/csr/don/2014\\_07\\_02\\_mers/en/](http://www.who.int/csr/don/2014_07_02_mers/en/). – Date of access: 09.04.2018.