

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

цефалита по первичной структуре фрагмента гена белка оболочки E // Вопросы вирусологии. – 2001. – № 1. – С. 12-16.

11. Ecker M., Allison S.L., Meixner T., Heinz F.X. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // J. Virology. – 1999. – V. 80. – P. 179-185.

12. Виноград І.А., Морочковський Р.С., Андрейчин М.А. Варіанти клінічного перебігу кліщового енцефаліту на Волині // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 4. – С. 72-74.

13. Возіанова Ж.І. Інфекційні та паразитарні хвороби. – Київ: Здоров'я, 2002. – Т. 2. – 658 с.

14. Можейко Л.П., Можейко Е.Л. Семейная вспышка западного клещевого энцефалита // Здравоохранение Республики Беларусь. – 1997. – № 10. – С. 54-55.

15. Руднев В.А., Харламова Г.В., Ананьин Н.Н. и др. Первично прогрессивная форма клещевого энцефалита // Лечащий врач. – 2000. – № 9. – С. 22-24.

16. Диагностические критерии и особенности диспансеризации больных хроническим клещевым энцефалитом: Метод. реком. / Уманский К.Г., Коваленко В.Н., Субботина А.В., Деконенко Е.П.. – Кемерово, 1984. – 22 с.

© Ребенок Ж.О., 2005
УДК 616.24-002-022.6

Ж.О. Ребенок

АТИПОВА ПНЕВМОНИЯ, АБО ТЯЖКИЙ ГОСТРИЙ РЕСПИРАТОРНИЙ СИНДРОМ – «НОВОНАРОДЖЕНА» НЕБЕЗПЕЧНА ІНФЕКЦІЙНА ХВОРОБА

Республіканський науково-практичний центр гігієни, клінічний відділ, м. Мінськ (Білорусь)

З позицій клінічної інфектології основними подіями другої половини ХХ і початку ХХІ століть слід вважати появу і повсюдне поширення нових інфекційних хвороб: 60-ті роки – пандемія холери Ель-Тор, 70-ті роки – пандемія ВІЛ/СНІДу, 2002-2003 рр. – пандемія АП/ТГРС – атипової пневмонії, або тяжкого гострого респіраторного синдрому. Перераховані захворювання є саме новими, а не наново відкритими старими інфекційними хворобами, тому що вони спричиняються «новонародженими», а не «нововиявленими» видами збудників.

Поява нових інфекцій не є зловісним наслідком безрозсудної і гріховної поведінки людини, а природний хід подій.

Інфекційні хвороби, тобто паразитичне існування одноклітинних мікроорганізмів в організмах багатоклітинних як середовищі існування, є результатом еволюції.

Еволюційна позиція збудників інфекційних захворювань незрівнянно сильніша порівняно з людиною, тому що термін їх життя в тисячі разів коротший людського. Зміна поколінь – основний показник еволюційних можливостей – в одноклітинних паразитів здійснюється настільки швидко, що нові їх види можуть з'явитися протягом життя одного або декількох поколінь людини.

З появою нових патогенних видів виникають нові інфекційні хвороби.

Захворювання, яке згодом було назване атиповою пневмонією, або тяжким гострим респіраторним синдромом (АП/ТГРС, SARS), вперше зареєстровано 16-31.11.2002 р. на півдні Китаю в населеному пункті Шанлан провінції Гуань-дунь. Хворим виявився чиновник місцевої адміністрації. Другим хворим був родич, що від нього заразився. До 30.11.2002 р. вже було зареєстровано 39 хворих, 3 з яких – у Пекіні (відомості ВООЗ).

Китайські колеги не відразу здогадалися, що мають справу з новою хворобою, а коли такі припущення з'явилися, припустилися типової для тотальних режимів помилки: засекретили відомості про хворобу і не допустили фахівців ВООЗ на територію Китаю.

До лютого 2003 р. вони «варилися у власному соку»: втратили десятки хворих, упустили час і не змогли локалізувати епідемію – «джин вирвався з пляшки».

Наприкінці лютого 2003 р. в міжнародному готелі м. Гонконг від інфікованого лікаря заразилися не менше 16 людей. З постояльцями готелю хвороба розлетілася по всьому світу. Її пандемічному розповсюдженню вельми сприяли міжнародні, особливо трансконтинентальні, повітряні

шляхи. Коли в салоні повітряного лайнера опиняється хворий на АП/ТГРС, то він дихатиме одним повітрям з рештою пасажирів щонайменше тієї секції, де знаходиться його крісло, і багато кого з них, якщо не всіх, інфікує аерогенно.

Незабаром стало відомо, що хвороба з'явилася в Торонто, Сінгапурі, Ханой і далі в Малайзії, Індонезії, Таїланді, а потім в Австралії, Європі (Великобританія, Італія, Швейцарія, Франція, Німеччина та ін.) і Канаді, де мешкає велика китайська діаспора. Локальна епідемія перетворилася на пандемію.

На початку 2003 р. епідемія в Китаї була припинена загальними зусиллями, після того як до Китаю були запрошені фахівці ВООЗ.

Окремі випадки захворювання АП/ТГРС були зареєстровані також у США й інших країнах. В Росії, незважаючи на тісні контакти з Китаєм, епідемія АП/ТГРС не розповсюдилася.

Підсумок пандемії АП/ТГРС на 11.07.03 р., за матеріалами ВООЗ (офіційна дата припинення епідемії – 3.07.03): 8 465 випадків з 813 летальними вислідами в 30 країнах світу.

Збудником АП/ТГРС виявився новий представник коронавірусів (родина *Coronaviridae*, рід *Coronavirus*), який був виділений у 27 хворих на АП/ТГРС відповідно до класичної тріади Коха: 1) знайдений у всіх хворих з вказаним захворюванням; 2) отриманий у чистій культурі; 3) одержана культура відтворювала дане захворювання з подальшою появою і наростанням титру специфічних антитіл.

Знайдений вірус мав характерні для коронавірусів поверхневі рецептори (шипи), звужені в основі з розширенням до периферії, що додає їх загальному вигляду (при електронній мікроскопії) віддалену схожість із сонячною короною, яку спостерігають при затемненні сонця, звідки й пішла назва – коронавіруси.

Офіційна дата відкриття збудника АП/ТГРС – 16.04.03 р. Знайдено 4 штами вірусу. Родина коронавірусів складається з 3 груп, з яких 1-а і 2-а паразитують на ссавцях, 3-я – на птахів. Коронавіруси людини належать до перших двох груп. До епідемії АП/ТГРС коронавіруси були відомі як збудники безпечних респіраторних сезонних інфекцій, що в холодну пору року становлять до 30 % усіх ГРЗ. Описані також гострі кишкові діарейні інфекції, переважно у дітей, на кшталт гострого гастроентериту із сприятливими вислідами.

Геном вірусу представлений одноланцюговою РНК з 29 727 нуклеотидів. Ген S (*spike*) кодує білок шипів, ген E (*envelop*) – оболонки, ген M (*membrane*) – мембрани, ген N (*nucleocapsid*) –

нуклеокапсиду. Ген, що кодує фермент гемаглютинінестеразу коронавірусів 2-ї і частково 3-ї груп, у збудника АП/ТГРС відсутній.

Походження коронавірусу, асоційованого з АП/ТГРС, залишається нез'ясованим. Після численних дискусій і спекуляцій, найвірогіднішою є теорія спонтанної мутації коронавірусу тварин. Є відомості про генетичну спорідненість збудника АП/ТГРС і мишачого, пташиного і бичачого коронавірусів. Фахівці Шеньдженського філіалу CDC і Гонконгського університету виявили, що геном коронавірусу гімалайської цивети (*Paguma larvata*) на 99 % виявився ідентичним збуднику АП/ТГРС, проте дослідники китайського аграрного університету вказану схожість змогли підтвердити тільки на 77,7 %. Таким чином, теорія спонтанної мутації коронавірусу тваринного походження залишається дискутабельною, хоча і є найвірогіднішою. Перший хворий на АП/ТГРС епідемічного зв'язку з тваринами не мав.

Джерелом збудника є хвора людина. Можливості здорового і реконвалесцентного вірусоносійства уточнюються. У доквілля збудник АП/ТГРС потрапляє з респіраторними виділеннями, слиною, сечею і фекаліями хворих.

Провідним є аерогенний спосіб передачі з повітряно-краплинним (аерозольним) і повітряно-пиловим механізмами зараження. Можливості аліментарного способу передачі з водним і харчовим механізмами зараження вивчаються.

Аерогенний спосіб передачі припускає наявність сезонності, пов'язаної з холодною порою року. У літній час, як указувалося, епідемія припинилася. Відомості з Китаю (провінція Гуань-дунь) про відновлення епідемії в холодну пору року (перші випадки в грудні 2003 р.) добре узгоджуються із сезонним характером епіпроцесу при АП/ТГРС.

Знищення у зв'язку з цим тисяч цивет як можливого природного резервуару інфекції, про що повідомляють ЗМІ, щоб зменшити розповсюдження епідемії, мабуть, передчасне. Напрошується порівняння з тотальним знищенням горобців (з вельми негативними наслідками), яке відбувалося (за моєї пам'яті) за часів Великої китайської культурної революції.

Резистентність збудника АП/ТГРС у доквіллі невисока: на пластикових поверхнях при кімнатній температурі він зберігається до 48 год, у фекаліях – до 2 діб, при підвищенні рН фекалій – до 4 діб, у сечі – до 2 діб. Таким чином, максимальний термін заразності виділень хворого становить біля 4 діб. Ультрафіолетове опромінення і температура 75 °С і вище інактивують вірус.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Розвитку захворювання сприяють обтяжливі фактори: тривалий контакт з джерелом збудника, штучна вентиляція легень, немолодий вік і низький соціальний статус.

Симптоматика АП/ТГРС описана досить детально на підставі спостережень фахівців Китаю, Гонконгу, Тайваню, Сінгапура, Великобританії, Канади, США й експертів ВООЗ. Вона не має специфічних (патогномонічних) ознак, але в цілому може вважатися характерною.

Хворіють переважно дорослі віком 24-70 років.

Інкубаційний період коливається від 2 до 7, рідше до 10 днів.

Характерною особливістю є наростаючий характер хвороби, у зв'язку з чим дещо умовно виділяється три стадії (фази) хвороби.

Перша, початкова, стадія проявляється гостро виникаючою гарячкою, ознобом, міалгією, болем голови, нездужанням, слабкістю, тобто загальноінфекційним синдромом. Респіраторні ознаки виражені слабо (закладеність носа, біль у горлі) і є, по суті, додатковим компонентом. Непродуктивний кашель з'являється на 2-у добу і пізніше. Нежить і чхання у більшості хворих відсутні. Перша стадія хвороби може тривати від 2 до 7 днів і в сприятливих випадках закінчитися самовільним одужанням.

Якщо одужання не відбулось, хвороба прогресує і переходить у другу стадію. Наростають респіраторні симптоми: посилюється кашель, з'являється утруднення дихання і задишка у зв'язку з наростаючою гіпоксією. Зберігається і може зростати гарячка. Можуть вислуховуватися крепітуючі хрипи переважно в базальних відділах легень. Тоді ж можлива поява рентгенологічних ознак пневмонії у вигляді одно- або двобічних вогнищевих запальних змін у легенях.

Прогресування процесу може призвести до дистрес-синдрому, через що в 10-20 % випадків може знадобитися інтенсивна терапія зі штучною вентиляцією легень, оскільки приблизно у 50 % таких хворих розвивається гостра дихальна недостатність.

Вік старше 60 років і супутній хронічний гепатит В, особливо лікований ламівудином (Південний Китай – зона підвищеної захворюваності гепатитом В), виявилися чинниками ризику розвитку гострої дихальної недостатності.

На 8-10-й день хвороби, якщо процес прогресує, розвивається третя стадія хвороби. У 85 % хворих виникає нова хвиля гарячки і погіршення (посилення) рентгенологічних змін з появою додаткових запальних вогнищ, у тому числі з но-

вою локалізацією. Приблизно у половини (45 %) хворих відзначається прогресування респіраторних симптомів.

Пневмонічні вогнища локалізуються в нижніх і периферичних відділах легень з одно- або двобічними багатофокусними затемненнями і прогресуючою динамікою. Плевральний випіт і деструктивні процеси в легенях не розвиваються. При комп'ютерній томографії переважно в субплевральних відділах виявляються зміни на кшталт «матового скла». У 75 % хворих розвивається діарея. В цілому перебіг хвороби вельми варіабельний – від мало виражених загальноінфекційних і респіраторних проявів до наростаючої дихальної недостатності з летальним вислідом.

Особливістю АП/ТГРС є розвиток і прогресування саме вірусної пневмонії, а не бактерійних легеневих ускладнень, як це властиво іншим вірусним респіраторним інфекціям, у тому числі з абсцедуванням і кавітацією легеневої тканини. Найменування «атипова пневмонія» значною мірою зобов'язано вказаній особливості. Смертельний результат настає при тривалості хвороби в декілька тижнів. Ймовірність летального висліді збільшується за наявності супутніх захворювань: туберкульоз легень, злоякісні пухлини, а також при низькому рівні надання медичної допомоги. Термін одужання від декількох тижнів до декількох місяців, особливо у тяжко хворих.

Зміни лейкограми досить характерні: у 80 % хворих абсолютна лімфопенія на фоні нормо- або лейкопенії. На піку захворювання можлива тромбоцитопенія. Зниження рівня CD4 лімфоцитів відзначено у 98,1 % хворих.

У дітей АП/ТГРС спостерігається набагато рідше і перебігає значно легше порівняно з дорослими, що поки не знаходить задовільного наукового пояснення. За всю пандемію під нагляд потрапили всього декілька десятків хворих на АП/ТГРС дітей. Летальні випадки АП/ТГРС у дитячому віці не описані. Прикладом може бути спостереження за 10 хворими дітьми віком від 18 міс. до 16 років у госпіталях Гонконгу.

Усі хворі перебували в тісному контакті з інфікованими дорослими. Захворювання у дітей перебігало однаково з дорослими, але інтенсивність і тривалість процесу були помітно меншими. Після розвитку загальноінфекційного синдрому з гарячкою і загальним нездужанням з'являлися респіраторні симптоми, а потім і рентгенологічна симптоматика, яка спочатку мала наростаючу тенденцію. На фоні гарячки, що тривала від 3 до 11 днів, у

9 дітей відзначалось затемнення легеневої тканини. У 4 з 5 хворих віком до 12 років рентгенологічно знайдені незначні ділянки затемнення, в 1 – більше вогнищеве затемнення. Після короткочасного наростання рентгенологічних змін, настав їх повний зворотний розвиток. Одуjuanня у всіх дітей відбулося в межах 14 діб. Клінічні прояви АП/ТГРС у дітей молодшого віку були слабшими і менш тривалими, ніж у підлітків. Частина дітей продовжувала відвідувати школу з наявністю у них симптомів АП/ТГРС. Проте чітких ознак інфікування однокласників не було. Можливо, що не тільки інтенсивність хвороби, але й контагіозність АП/ТГРС у дитячому віці нижчі, ніж у дорослих.

На 3-7-й день хвороби у всіх дітей спостерігалася лейкопенія: 0,3-3,0 Г/л. У підлітків вона була значніша, ніж у дітей молодшого віку. Коронавірус знайдений (виділений) у 2 дітей, позитивна ПЛР – у 4 з 6 обстежених. Діти одержували таке ж лікування, як і дорослі: рибавірин, преднізолон або метилпреднізолон, цефотаксим і кларитроміцин, киснева терапія була потрібна 4 підліткам, з них 2 проводилася респіраторна підтримка.

У цілому вікова залежність клінічного перебігу АП/ТГРС виявляється вельми демонстративно. Так, при середній летальності біля 10 %, в осіб від 15 років і менше вона була відсутня, від 16 до 24 років – склала 1 %, 25-44 роки – 6 %, 45-64 роки – 15 %, 65 років і старше – 50 % і більше.

Діагностика АП/ТГРС здійснюється шляхом клінічної підозри з подальшим лабораторним етіологічним уточненням. Підозрілим може вважатися випадок хвороби, що гостро почалася, з провідним загальноінфекційним синдромом (гарячка, міалгії, біль голови, нездужання) з подальшим розвитком незначних респіраторних ознак (непродуктивний кашель без вираженої нежиті, закладеність носа, біль у горлі) і наростанням симптомів ураження нижніх дихальних шляхів (посилення кашлю, утруднення дихання, задишка).

Діагностично значущим є підтвердження контакту з хворим на АП/ТГРС або недавнє перебування в ендемічних з АП/ТГРС регіонах – епідеміологічні критерії.

Лабораторне підтвердження: 1) виявлення антитіл до збудника в гостру фазу хвороби з наростанням їх титру через 21 день від початку хвороби в ІФА (ELISA) або НРІФ (непряма реакція імунофлюоресценції); 2) виявлення РНК збудника в двох узятих від хворих зразках за допомогою ПЛР; 3) виділення коронавірусу, асоційованого з АП/ТГРС, із заморожених або фіксованих

автопсій або біопсійних зразків тканин, рідини бронхіального лаважу, назофарингеальних змивів, сироватки крові, мазків периферичної крові й інших матеріалів, у тому числі сечі й калу.

Перераховані лабораторні тести є високоспецифічними, але недостатньо чутливими, тому їх негативні результати не виключають наявності хвороби.

Лікування АП/ТГРС здійснюється відповідно до рекомендацій (протокол лікування) експертів ВООЗ, які включають антибіотики, противірусні засоби, глюкокортикоїди і синдромальну підтримку.

Антибактерійні засоби (антибіотики): левофлоксацин по 500 мг 1 раз/добу внутрішньовенно або всередину, або кларитроміцин по 500 мг 2 рази/добу всередину + амоксицилін/клавулат (амоксиклав) по 375 мг 3 рази/добу всередину, за індивідуальними показаннями можливі й інші антибіотики. Тривалість вживання антибіотиків не уточнюється.

Антивірусні засоби: рибавірин по 400 мг 3 рази/добу внутрішньовенно 3 доби або до поліпшення стану чи 1200 мг 2 рази/добу протягом 7-11 діб; можливий інтерферон- α по 2-3 млн МО/добу парентерально протягом 10 діб.

Глюкокортикоїди (при наростанні тяжкості стану – двобічне або тотальне ураження легень, уточнене рентгенологічно, постійна висока температура тіла не менше 2 днів і обширне ураження легень на рентгенограмі, наростаюче погіршення відповідно до клінічних, рентгенологічних або лабораторних даних): метилпреднізолон по 1 мг/кг 3 рази/добу внутрішньовенно протягом 5 діб; потім преднізолон по 0,5 мг/кг 2 рази/добу протягом 5 діб; потім по 0,5 мг/кг 1 раз/добу ще 3 доби; потім по 0,25 мг/кг/добу одноразово протягом 3 діб; а також пульс-терапія метилпреднізолоном по 500 мг 2 рази/добу внутрішньовенно не менше 3 діб, потім стандартна терапія глюкокортикоїдами, при прогресуючому погіршенні клінічних, рентгенологічних і лабораторних ознак (погіршення насичення крові киснем, тривала лімфопенія).

Синдромальна підтримка: ШВЛ при насиченні крові киснем нижче 96 %, хвилинному об'ємі дихання понад 6 л/хв і/чи наростаючій задишці.

Представлений терапевтичний комплекс небездоганий.

1. Терапія, що проводиться, супроводжується високою летальністю, особливо в осіб похилого віку.

2. Пропоноване вживання антибіотиків, не обмежене ні клінічними показаннями, ні термінами, виглядає як надмірна і перестраховочна антибіотикотерапія, що давно викликає осуд. Симптоми

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

АП/ТГРС відповідають вірусній респіраторній інфекції, на збудника якої вплив антибіотиків не розповсюджується, а т.з. «профілактичне» вживання антибіотиків у подібній ситуації, як відомо, не виправдане. Необхідне уточнення показань і термінів вживання антибіотиків при АП/ТГРС.

3. Пропоноване вживання глюкокортикоїдів, особливо в підвищених дозах у вигляді пульс-терапії, викликає сумнів, оскільки при АП/ТГРС простежуються клінічні ознаки імунної недостатності: наростаючий характер хвороби, лейкопенія, лімфопенія і зниження числа CD4 клітин у 98,1 % хворих, тісна залежність летальності від збільшення віку. Тобто при АП/ТГРС за клінічними показаннями доцільні не імуносупресанти-глюкокортикоїди, а імунореставраційні засоби: ронколейкін (ІЛ-2) по 0,5 млн МО внутрішньовенно, з інтервалом 36 год 2-3-5 разів залежно від тяжкості і термінів хвороби.

Можна сподіватися, що раннє використання ронколейкіну може сприяти абортивному перебігу хвороби з швидким і повним одужанням.

Заходи обмеження розповсюдження АП/ТГРС (згідно з рекомендаціями CDC) такі.

1. Для житлових приміщень

Члена сім'ї, хворого на ГРЗ з підозрою на АП/ТГРС, слід ізолювати в окремій добре вентиляваній кімнаті. Якщо такого приміщення немає, направити його в спецвідділення інфекційної лікарні. Йому й оточуючим необхідно користуватися разовими респіраторами № 95 або хірургічними марлевими масками. Хворого щодня повинен відвідувати лікар.

2. Для амбулаторних відділень

Для всіх осіб з ознаками ГРЗ, які звертаються за допомогою, необхідно уточнити контакт з можливими випадками АП/ТГРС і/чи недавні відвідини ендемічних з АП/ТГРС регіонів, а також оцінювати наявні симптоми хвороби щодо АП/ТГРС. Підозрілий на АП/ТГРС пацієнт повинен бути ізолюваний у спеціальному приміщенні поліклініки з подальшим його спрямуванням в інфекційний стаціонар. З появою підозрілого на АП/ТГРС випадку медичний персонал поліклініки (амбула-

торії) повинен використовувати разові респіратори або хірургічні маски, а при безпосередньому контакті з хворим – гумові рукавички і дотримуватися гігієни рук. Медичний персонал може опинитися в числі жертв АП/ТГРС.

3. Для лікарняних стаціонарів

Термінове повідомлення всіх співробітників лікарні при госпіталізації випадку, підозрілого на АП/ТГРС. Дотримання заходів безпеки – захист рук, очей, рота і носа за допомогою рукавичок, окулярів, хірургічних масок або респіраторів при контакті з хворим. У відділенні, де перебуває хворий з підозрою на АП/ТГРС, носіння масок необхідне всім співробітникам.

АП/ТГРС – нова і небезпечна переважно респіраторна коронавірусна інфекція. Її розповсюдження характеризується сезонністю, пов'язаною з холодною порою року. До з'ясування можливого впливу на епідемічне розповсюдження АП/ТГРС передбачуваного природного тваринного резервуару вірусу, основна надія покладається на найшвидше створення ефективної вакцини. Терапія АП/ТГРС повинна бути вдосконалена патогенетично.

Література

1. Дроздов С.Г. Вирусные гастроэнтериты // Вестн. АМН СССР. – 1983. – № 12. – С. 40-49.
2. Лихопоеико В.П. Коронавирусная инфекция // Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2000. – 308 с.
3. Ребенко Ж.А. Своеобразие эволюции инфекционных болезней // IV съезд врачей-инфекционистов Республики Беларусь (17-18 сентября 1997 г.): Сб. науч. трудов. – Витебск, 1997. – С. 3-4.
4. Ребенко Ж.А. Антибиотикотерапия: международный опыт – итоги IV Международной конференции // Здоровоохранение. – 2002. – № 6. – С. 51-54.
5. Синопальников А.И., Воробьев А.В., Белоцерковская Ю.Г., Андреева И.В. Тяжелый острый респираторный синдром // Воен.-мед. журн. – 2003. – № 11. – С. 42-53.
6. www.who.org. -World Health Organization.