

© Ничик Н.А., Завіднюк Н.Г., Федчишин Н.Ф., 2014
УДК 616.21/24-022.6(5-15)

Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Н.Ф. Федчишин

БЛИЗЬКОСХІДНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено дані про новий коронавірус, який було виявлено в 2012 році в Йорданії. Він отримав назву – вірус Близькосхідного респіраторного синдрому чи англійською – Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Описано новітні дослідження по епідеміології та клініці захворювання. Потрібно наголосити, що лікування та профілактика цього захворювання не розроблені.

Ключові слова: коронавірус, Близькосхідний респіраторний синдром, епідеміологія, клініка.

*«Будь-яка нова хвороба,
яка розвивається швидше,
ніж наші знання про неї,
виходить з-під контролю».*

*Маргарет Чен,
голова Всесвітньої організації охорони здоров'я*

Ці слова прозвучали на закритті 66- сесії асамблеї ВООЗ в травні 2013 року і стосувалися нового коронавірусу MERS-CoV, який на той час являв собою «глобальну загрозу людству». «Це тривожний дзвінок, і ми повинні на нього відповісти, – заявила Маргарет Чен. – Ми знаємо занадто мало про цей вірус». Що ж нам відомо про цього небезпечного збудника і захворювання, зумовлене ним?

Близькосхідний респіраторний синдром або англійською – Middle East respiratory syndrome (MERS) – це респіраторне захворювання, спричинене недавнім виявленим коронавірусом (MERS-CoV).

MERS-CoV вперше був виявлений у квітні 2012 р. в Йорданії у пацієнта з невідомим захворюванням дихальних шляхів, яке поєднувало у собі ознаки грипу і пневмонії. Другий випадок трапився у Катарі того ж року. Найтривожнішим став той факт, що смертність від Близькосхідного респіраторного синдрому склала 30 %. Поширення вірусу торкнулося також інших країн Близького Сходу, Тунісу, країн Європи – Німеччини, Великобританії і Франції. Як зазначає ВООЗ, всі європейські випадки зараження прямо або опосередковано пов'язані з відвідуванням країн Близького Сходу, зокрема Аравійського півострова (ОАЕ, Катар, Оман, Йорданія, Кувейт, Ємен і Ліван) (мал. 1).

Вчені дуже швидко (у 2012 р.) виділили вірус з легень першого пацієнта і встановили, що він належить до родини Коронавірусів (Coronaviridae). Назвали його MERS-CoV – вірус Близькосхідного респіраторного синдрому. ВООЗ та інші члени Міжнародного комітету з таксономії вірусів настійно рекомендують використовувати цю назву в наукових повідомленнях та інших видах комунікації. Однак у цього вірусу є й інші назви: вчені у своїх публікаціях іменують його hCoV-EMC, а ще одну назву – Human Coronavirus-Erasmus Medical Center – він отримав за місцем, де вперше був досліджений, – це Медичний центр Еразма Роттердамського в Нідерландах.

Підтверджено, що MERS-CoV передається від людини до людини через тісний контакт, але без стійко передачі в колективі [2]. Зараження відбувається через близький контакт з інфікованою особою, в тому числі до груп ризику відносять медичний персонал [3].

На даний момент не існує вакцини проти MERS і немає етіотропних препаратів. Лікування лише патогенетичне та симптоматичне. Проте, принаймні одну схему вчені рекомендують – альфа2b-інтерферон плюс рибавірин, так як спостерігається позитивний ефект у макак-резус із MERS [4].

Усім подорожуючим, які нещодавно були в країнах Аравійського півострова і у яких протягом 14 днів після подорожі розвинулись симптоми MERS (лихоманка, кашель, задишка), рекомендовано звертатися до лікаря. Особи, які контактували з підозрілим на MERS пацієнтом, також повинні бути обов'язково обстежені.

Хворого з підтвердженою чи підозрюваною MERS-CoV інфекцією необхідно якомога швидше помістити в боксовану палату. Під час огляду рекомендовано стандартні засоби безпеки – рукавички, халат, окуляри, маска-респіратор.

Для діагностики негайно після появи клінічних симптомів проводять забір матеріалу з нижніх відділів дихальних шляхів, рото- і носоглотки, досліджують кров та кал в різні періоди захворювання, особливо, якщо хвороба триває більше 1 тижня [5].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ



Мал. 1. Розповсюдження вірусу MERS-CoV [1].

Для хворих з MERS характерна клініка тяжкого гострого респіраторного захворювання, у частини розвивається поліорганна недостатність. На сьогодні серед зареєстрованих випадків летальність складає 30 % [6]. Високий рівень смертності пов'язаний з пізньою діагностикою та відсутністю ефективних методів лікування.

На відміну від інших пневмотропних вірусів, MERS-CoV уражає клітини невідчайого епітелію бронхів, де з легкістю уникає імунно реакції і блокує синтез інтерферону. Вірусологи вважають, що вірус з'явився між 2007-м і 2012-м роками. Сиквенс білкових рецепторів на поверхні капсиду MERS-CoV виявив дипептидилпептидазу-4 (DPP4), яка не є необхідною для зараження людини, але відіграє ключову роль у розмноженні вірусів у кажанів. Сучасні дослідження якраз і намагаються виявити, як MERS-CoV і інші коронавіруси кажанів взаємодіють із DPP4. Тож вчені дійшли логічного висновку, що до перетворення на людський патоген, вірус паразитував на кажанах, зокрема на єгипетському могильному кажані (*Taphozous perforatus* E. Geoffroy, 1818). Згодом подібні віруси були виявлені у кажанів з Європи і Гани. Проте, найсвіжіші дослідження свідчать, що ідентичний до MERS-CoV вірус заражає одnogорбих верблюдів (*Camelus dromedarius*), яких розводять на Аравійському півострові. Подальші дослідження 2013-го року підтвердили, що близько 90 % усіх

протестованих верблюдів заражені вірусом MERS-CoV, але ознак самої хвороби у них не виявлено. Кажани є хазяном для багатьох коронавірусів, які можуть стати загрозою для людського здоров'я, якщо м вдасться подолати видовий бар'єр. Для того, щоб передбачити можливість цих коронавірусів заражати людину, потрібно зрозуміти, як вони «перескакують» видовий бар'єр, адаптуються до людських клітин і стають заразними. В цьому відношенні дослідження MERS-CoV може надати цінну інформацію [7].

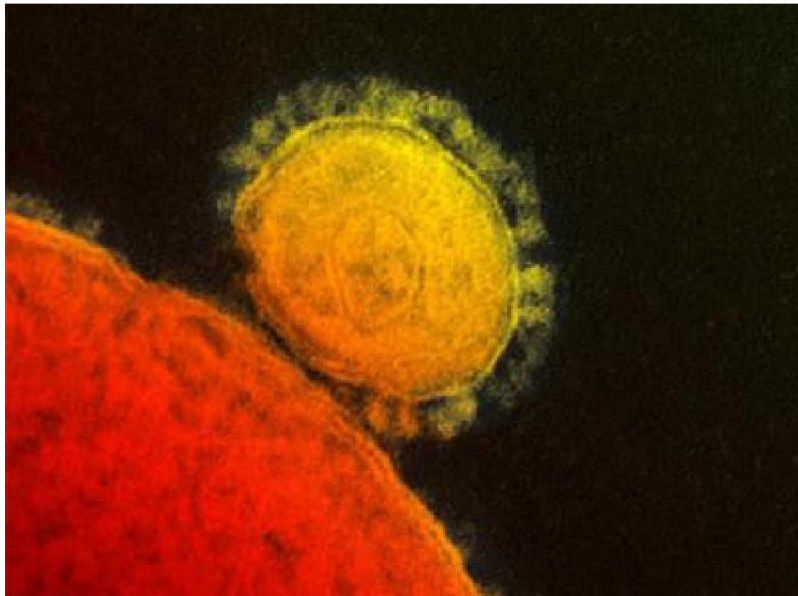
Науковці вважають, що верблюди заразилися від кажанів, а мутуючи, вірус передався людині. Цікаво, що вірус у інших свійських тварин поки що не виявлено. MERS – «родич» вірусу атипово пневмонії (SARS), вперше виявленого в 2003 році в Азії.

Порівняно з SARS-CoV, MERS продуктивно інфікують моноцити і макрофаги, що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, веде до серйозного запалення і пошкодження тканин, яке може маніфестувати клінічно як пневмонія і дихальна недостатність. Ендотеліальні клітини, розташовані в легеневому інтерстиці, також можуть інфікуватися MERS-CoV, а оскільки рецептори DPP4 MERS-CoV представлені в різних клітинах і тканинах організму, може відбутися дисемінація інфекції. Це пояснює тяжкість і вищу летальність, порівняно з SARS-CoV інфекцією.

Цікаво, що у більшості пацієнтів, як і при SARS-інфекції, відмічається лімфопенія. Це відбувається тому, що цитокін-індуковані імунні клітини ізолюються, індукують і вивільняють моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1) та γ -інтерферон-індукований білок-10 (IP-10), які пригнічують проліферацію мієлоцитів клітин-попередників людини [8].

Коронавіруси є найбільшими з усіх РНК-вірусів, з позитивною одноланцюговою РНК. Вони діляться на 4 роди: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammapicornavirus і Deltacoronavirus [9]. Вірусом, який вперше визначив потенційно патогенні властивості коронавірусів для людини, став SARS-коронавірус (β -coronavirus), відповідальний за спалах SARS у 2002-2003 рр. Свою назву родина коронавірусів отри-

мала у зв'язку з наявністю ворсинок на оболонці, які за формою нагадують сонячну корону під час затемнення (мал. 2). Родина включає в себе кілька коронавірусів птахів, тварин і людини. Основні збудники, що викликають ураження респіраторного тракту у людини – штами 229E і OC-43. Найчастіше вони спричиняють спорадичні випадки захворювання, але можуть бути причиною спалахів у дитячих колективах, особливо в стаціонарах. Описано участь коронавірусів у гастроентеропатології, при гепатитах та інших ураженнях органів шлунково-кишкового тракту. Є повідомлення про виділення коронавірусів з тканини мозку у хворих на розсіяний склероз. Однак питання про дійсну участь коронавірусів ще далеко від остаточного рішення.



Мал. 2. Зображення коронавірусу MERS-CoV (hCoV-EMC) в електронному мікроскопі [10].

Коронавіруси розмножуються в цитоплазмі інфікованих клітин (дочірні віріони з'являються вже через 4-6 годин після інфікування). У зовнішньому середовищі вони нестійкі, руйнуються при температурі 56 °C за 10-15 хв.

На жаль, до цього часу достовірно невідомо, яким чином інфікуються люди – вживаючи в жу верблюже м'ясо чи молоко, через кров чи інші біологічні рідини, чи просто перебуваючи поряд з хворими тваринами. MERS-CoV від людини до людини може передаватися за допомогою крапельного механізму, однак для цього потрібне близьке і тривале спілкування. Конкретні механізми передачі між людиною і тваринами як можливим джерелом інфекції невідомі, і хоча передача від людини до людини була продемонст-

рована, фактори передачі не можуть підтримуватися самостійно, що робить можливою стратегію ранньої діагностики та ізоляції для обмеження поширення вірусу [11].

Встановлено, що середній інкубаційний період MERS приблизно 5,2 доби [12], але найдовший відмічено до 12 діб. Період заразливості: пацієнти можуть виділяти віруси після появи симптомів, однак тривалість інфективності невідома. Пацієнти не є заразливими протягом інкубаційного періоду [13]. ВООЗ в квітні 2014 р. повідомляла, що 75 % випадків MERS, здається, є вторинними (тобто джерелом стала інфікована людина) [14].

Пацієнти з лихоманкою, ознобом, міалгіями, нежитем і ознаками пневмонії, з гострим респіратор-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

ним дистрес-синдромом, в анамнезі яких є подорожі до країн в межах або поблизу Аравійського півострова протягом останніх 14 днів повинні бути обстежені на MERS-CoV-інфекцію. Окрім того, пацієнти, у яких були тісні контакти з мандрівниками (у яких є симптоматика) з цього регіону чи з підтвердженим або ймовірним випадком, повинні бути обстежені на MERS-CoV-інфекцію.

Для запобігання захворюванню слід уникати близьких контактів з хворими, утримуватись від відвідування верблюжих ферм, споживання верблюжого м'яса та молока. Обов'язковим є дотримання правил особистої гігієни, уникання поцілунків з хворими та користування їх посудом. Слід пам'ятати, що вакцини чи цільових ліків проти MERS немає.

Потрібно відмітити, що поява нових вірусних захворювань з ураженням дихальних шляхів людини, залишається загрозою для всесвітньої безпеки охорони здоров'я. Пригадаємо, що у березні 2003 р. ВООЗ випустила глобальне сповіщення про виникнення до того часу ще не відомого захворювання, яке згодом отримало назву тяжкий гострий респіраторний синдром, або англійською *severe acute respiratory syndrom (SARS)*, спричинене новим коронавірусом (*SARS-CoV*). Було зареєстровано більше як 8000 випадків захворювання і 800 смертей в більш як 30 країнах. Так і MERS став одним із, на цей час вже багатьох, небезпечних респіраторних вірусів. Відтоді не припиняються повідомлення про появу нових вірусів чи про зміну вже відомих з більш патогенними властивостями (табл. 1).

Таблиця 1

Нові респіраторні віруси

Назва вірусу	Рік	Регіон
SARS coronavirus	2003	Гонконг
Human coronavirus NL63	2004	Нідерланди
Грип А H7N7	2004	Нідерланди
Human coronavirus HKU1	2005	Китай
Грип А, H1 потрійний реасортант	2005	США
Грип А H3N2, потрійний реасортант	2005	Канада
Vocavirus	2005	Швеція
Грип А H1N1 pdm09	2009	Мексика
Adenovirus 14	2010	США
MERS-coronavirus	2012	Саудівська Аравія
Грип А H7N9	2013	Китай

Основними проблемами у випадку виникнення будь-якого нового респіраторного вірусу, особливо на початку спалаху, є труднощі в ідентифікації збудника через велику кількість досліджуваних зразків [12]. В ідеалі рутинні аналізи можуть забезпечити ідентифікацію вірусу, але такі методи потребують додаткових заходів безпеки. Без використання високого рівня біобезпеки альтернативною є комплексна мультиплексна ПЛР.

Для того, щоб моніторингом охопити всі частини світу, безумовно, необхідне подальше вдосконалення систем вірусного нагляду. Потрібно, щоб була чітка координація та співпраця між багатогалузевими установами, які відповідають за здоров'я людини і тварини, урядами, міжнародними організаціями охорони здоров'я. Нові, однак перевірені, дані повинні негайно опубліковуватися в Інтернеті в режимі он-лайн і бути доступними для наукових медичних кіл і широких верств населення. Це допоможе запобігти поширенню нових інфекцій, оскільки медичні працівники

та епідеміологічні служби будуть підготовленішими до можливих епідемій.

Література

1. Mackay I.M. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) / I.M. Mackay // Health & Wellness. June 6, 2013; Available at <http://www.sott.net/article/262615-Middle-East-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-MERS-CoV>
2. McNeil D.G. Saudi Arabia: MERS Toll Revised / D.G. McNeil // The New York Times. June 4, 2014; Health: A6; Available at http://www.nytimes.com/2014/06/04/health/saudi-arabia-mers-toll-revised.html?emc=eta1&_r=0
3. CDC announces first case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infection (MERS) in the United States; Available at <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0502-US-MERS.html>
4. CDC. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Interim Guidance for Health Professionals; Available at <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/interim-guidance.html>
5. CDC. Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Frequently Asked Questions and Answers. CDC. Available at <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/faq.html>
6. Shalini S. How MERS jumped from bats to humans—and

whether other viruses might, too / S. Shalini // Scientific Method/ Science & Exploration. Aug 26, 2014; Available at <http://arstechnica.com/science/2014/08/how-mers-jumped-from-bats-to-humans-and-whether-other-viruses-might/>

7. Active replication of middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis / [J. Zhou, H. Chu, C. Li et al.] // J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 209, N 9. – P. 1331-1342.

8. Perlman S. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS / S. Perlman, A.A. Dandekar // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5, N 12. – P. 917-927.

9. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation / [B.L. Haagmans, S.H. Al Dhahiry, C.B. Reusken et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14, N 2. – P. 140-145.

10. Gerbert S. Be on the Lookout for MERS-CoV / S. Gerbert // CDC Expert Commentary. – 2014; Available at <http://www.microbeworld.org/component/jlibrary/?view=article&id=11454>

11. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus / [A. Assiri, A. McGeer, T.M. Perl et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, N 5. – P. 407-416.

12. MERS: emergence of a novel human coronavirus / V.S. Raj, A.D. Osterhaus, R.A. Fouchier, B.L. Haagmans // Curr. Opin. Virol. – 2014. – Vol. 5. – P. 58-62.

13. Brice G.T.1. Respiratory virus panels for global surveillance of emerging infectious diseases / G.T.1 Brice, S.J. Drews, D.E. Low // J. Clin. Virol. – 2007. – Vol. 40 (Suppl. 1). – P. 58-60.

14. Capacity building in response to pandemic influenza threats: Lao PDR case study / [B. Phommasack, A. Moen, P. Vongphrachanh et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2012. – Vol. 87. – P. 965-971.

MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME

N.A. Nychyk, N.H. Zavidnyuk, N.F. Fedchyshyn

SUMMARY. The data about new coronavirus, which was discovered in 2012 in Jordan are proposed. It was called – Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). We describe the latest research on the epidemiology and clinical symptoms of the disease. It should be accentuated that the treatment and prevention against the disease have not been developed yet.

Key words: coronavirus, Middle East respiratory syndrome, epidemiology, clinic.

Отримано 4.09.2014 р.