Министерство здравоохранения
Российской Федерации
ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Федеральный центр по гриппу
Национальный центр по гриппу ВОЗ

Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ближневосточного респираторного синдрома, обусловленного коронавирусной инфекцией (MERS-CoV)

Санкт–Петербург
2014

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Департамента охраны
здоровья и санитарно-
эпидемиологического
благополучия человека
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

М.П. Шевырева

Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ближневосточного респираторного синдрома, обусловленного коронавирусной инфекцией (MERS-CoV)

под редакцией
академика РАН, профессора
О.И. Киселева

Санкт–Петербург
2014

УДК 616.988
ББК 55.142
М5-4

М85 **Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ближневосточного респираторного синдрома, обусловленного коронавирусной инфекцией (MERS-CoV)** / под редакцией академика РАН, профессора О.И. Киселева — СПб.: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», — 2014, — 38 с.

ISBN 978-5-91542-265-9

Настоящее издание включает в себя современные методы диагностики MERS-CoV с учетом текущей эпидемической ситуации и в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Издание подготовлено по заданию Правительственной комиссии по вопросам биологической и химической безопасности Российской Федерации.

УДК 616.988
ББК 54.142

ISBN 978-5-91542-265-9

© Коллектив авторов, 2014
© Оформление. Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт»
Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Учреждения-разработчики:

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России

Авторский коллектив:

Киселёв Олег Иванович	Директор ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, академик, руководитель Национального центра ВОЗ по гриппу
Сологуб Тамара Васильевна	Заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, заслуженный врач России, профессор
Цыбалова Людмила Марковна	Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Деева Элла Германовна	Заведующая Специализированной клиникой вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Цветков Валерий Владимирович	Младший научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России

Содержание

Введение 5
Этиология заболевания 6
Эпидемиология 8
Клиническая характеристика 11
Диагностика 13
Клиническое ведение и лечение
больных с MERS-CoV инфекцией 22
Профилактика 33
Литература 37

Введение

Появление в 2012 г. заболеваний, вызванных новым коронавирусом (MERS-CoV), поставило перед врачами трудные задачи, связанные с клиническим ведением больных с этой инфекцией. В настоящее время наши знания относительно клинических особенностей, профилактики и лечения этого заболевания ограничены. Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением этой инфекции является пневмония; у значительного количества пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Кроме того, неоднократно наблюдались случаи почечной недостаточности, перикардита и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома).

Рекомендации, представленные в документе, в значительной степени базируются на фактических данных, опубликованных специалистами ВОЗ и CDC в материалах по лечению и профилактике этой инфекции.

Методические рекомендации предназначены для врачей лечебно–профилактических учреждений инфекционного профиля, а также врачей–реаниматологов отделений интенсивной терапии инфекционного стационара.

Этиология заболевания

Коронавирусы — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и ряд видов животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний — от легких форм острой респираторной инфекции до ТОРС. В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые, как правило, вызывают заболевания верхних дыхательных путей легкой и средней тяжести. Вирусы этого семейства могут также вызывать ряд болезней у животных.

Начиная с сентября 2012 г. в ВОЗ в соответствии с Международными медико–санитарными правилами (ММСП) поступает информация о спорадических случаях инфицирования новым коронавирусом. Данный штамм ранее не выявлялся у человека, а определение полной последовательности генома вируса показало, что он принадлежит к новому виду коронавирусов рода Betacoronavirus, который отличается от других известных коронавирусов, в том числе, вызывающих тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). 15 мая 2013 года специалисты Международного комитета по таксономии вирусов приняли решение присвоить новому вирусу название Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ).

Вирус MERS-CoV более стабилен в условиях низкой температуры и низкой влажности. По имеющимся представлениям MERS-CoV способен вызывать тяжелую острую респираторную инфекцию, проявляющуюся в форме пневмонии. В организме человека вирус имеет выраженный

тропизм к клеткам бронхиального эпителия. Вероятно, вирус может ускользать от действия факторов врожденного иммунного ответа и способен блокировать систему интерферона. Установлено, что клеточным рецептором для MERS-CoV является CD26 (DPP4). А CD26 в организме человека экспрессируется преимущественно в клетках бронхиального эпителия и почек. Аминокислотная последовательность DPP4 высоко консервативна как у человека, так и у некоторых видов животных (летучие мыши, верблюды).

Эпидемиология

По состоянию на 2 июля 2014 г., с апреля 2012 г. ВОЗ было зарегистрировано 824 лабораторно подтвержденных случаев ближневосточного респираторного синдрома, обусловленного коронавирусной инфекцией, из них 286 — с летальным исходом. [WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – update, 2 July 2014.].

Первые случаи MERS-CoV были выявлены в апреле 2012 г в Иордании. В дальнейшем случаи MERS-CoV регистрировались как на Ближнем Востоке (Иордания, Кувейт, Оман, Катар, Йемен, Ливан, Иран, Саудовская Аравия и Объединенные Арабские Эмираты (ОАЭ)), так и в Европе(Франция, Германия, Греция, Италия, Великобритания и Нидерланды), а также в Северной Африке (Тунис, Алжир, Египет), в Азии (Малайзия и Филиппины) и в Северной Америке (США).

Подъем заболеваемости MERS-CoV носит сезонный характер с пиком в марте–апреле. Так с середины марта 2014 г. в ряде стран Аравийского полуострова резко возросло число случаев MERS-CoV, а уже в мае и июне было отмечено некоторое снижение заболеваемости. В Саудовской Аравии и ОАЭ, в марте 2014 г. были зарегистрированы 2 значимые для системы здравоохранения вспышки MERS-CoV, причем в 75 % случаев отмечалась передача инфекции от человека к человеку. [WHO: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), 24 April 2014]. Регистрировались также случаи передачи инфекции среди членов одной семьи. Однако специалисты ВОЗ считают, что в настоящее время вирус не способен к устойчивой передаче от человека к человеку.

Следует отметить, что завозные случаи инфекции, связанные с пребыванием на Аравийском полуострове, были обнаружены в странах Европы, Северной Африки, а также в 2014 г. в некоторых странах Азии и Северной Америки (США) [CDC: MERS in the US, updated May 29 2014].

В качестве основного источника инфекции для человека могут рассматриваться одногорбые верблюды и летучие мыши. Большинство верблюдов инфицируются новым коронавирусом при рождении и в первые месяцы жизни. Около трети молодых верблюдов впоследствии становятся бессимптомными носителями данной инфекции. Сезон рождения верблюдов приходится на весну, что, по мнению экспертов, может объяснять подъем заболеваемости в этот период.

Учитывая характер распространения MERS-CoV инфекции, специалисты ВОЗ выделяют группы риска, требующие особого внимания:

1. 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)

2. Лица, имеющие тесные контакты с больными (лихорадка, кашель, одышка) пассажирами или гостями, приезжающими из стран Аравийского полуострова или сопредельных стран

3. Лица, тесно контактировавшие с больным MERS-CoV или с больными, у которых подозревают MERS-CoV (медработники, члены семьи больного)

Опасения по поводу распространения и роста заболеваемости MERS-CoV связаны с риском развития тяжёлого респираторного заболевания, характеризующегося высоким

уровнем летальности (30%). У лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, ослабленным иммунитетом и у людей старших возрастных групп MERS-CoV инфекция течет тяжелее и чаще приводит к летальному исходу. Так к группам риска развития тяжелой формы MERS-Co инфекции относятся пациенты с сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, почечной недостаточностью и иммуносупрессией.

Клиническая характеристика MERS-CoV инфекции

MERS-CoV инфекция может протекать как практически бессимптомно, так и с поражением верхних дыхательных путей, с быстрым развитием пневмонии, дыхательной недостаточности, ОРДС, а также с развитием септического шока и полиорганной недостаточностью. Чаще всего MERS-CoV инфекция регистрируется у взрослых, хотя имеются случаи заболевания и детей. Большинство госпитализированных пациентов с MERS-CoV имели хронические сопутствующие заболевания. Инкубационный период, в случае передачи инфекции от человека к человеку, составляет в среднем 5 дней (от 2 до 14 дней). Болезнь, как правило, начинается с повышения температуры до 38–39°С, недомогания и легкого озноба. Появляется потливость, головная боль, першения в горле, сухой кашель. Кашель имеет тенденцию к усилению вечером и ночью. В некоторых случаях могут наблюдаться такие симптомы, как тошнота, диарея, необильная рвота. На пике заболевания температура сохраняется, появляется одышка, чувство нехватки воздуха, сердцебиение, стеснение в области грудной клетки. У абсолютного большинства пациентов с тяжелым течением MERS-CoV на первой неделе заболевания развивается пневмония. В легких с обеих сторон выслушиваются влажные крепитирующие, мелкопузырчатые хрипы. При перкуссии определяется притупление легочного звука. На высоте вдоха хрипы становятся более интенсивными, после кашля они не исчезают, не меняются в зависимости от положения тела больного (сидя, стоя, лежа). При рентгенографии отмечается инфильтрация в периферических отделах легочных полей. При

прогрессировании процесса инфильтрация нарастает, зоны поражения увеличиваются.

В периферической крови отмечается лейкопения, лимфопения, увеличение относительного числа нейтрофилов, тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови — повышение активности лактатдегидрогеназы.

Диагностика

Для диагностики MERS-CoV используют в первую очередь данные эпидемиологического анамнеза. Важно знать, посещал ли больной эндемичные районы Ближнего Востока и других стран, в которых были зафиксированы случаи MERS-CoV. Уточняют, имел ли место контакт с больными, которые посещали страны Аравийского полуострова, или с теми, у кого подозревали MERS-CoV.

Лабораторные исследования базируются на использовании метода ПЦР, а также РИФ (реакции иммунофлюоресценции). Перспективными считаются методы экспресс–диагностики коронавирусной инфекции — обнаружение антигена в клетках слизистой оболочки полости носа в РИФ и ПЦР.

Все пациенты, у которых подозревают MERS-CoV, в соответствии с указаниями по ведению пациентов с внебольничной пневмонией, обследуются на наличие бактериальной инфекции. Рекомендуется проводить забор проб до начала антибактериальной терапии. Материал для исследования берется как из верхних, так и из нижних дыхательных путей: мазок из носа, носоглотки и/или горла; мокрота , аспират из трахеи, бронхоальвеолярный лаваж. У всех больных методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) проводят исследования на все известные возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А (подтипы H1N1, H3N2 и на вирусы птичьего гриппа в тех странах, где в популяции домашних птиц была зарегистрирована циркуляция вирусов H5N1, H7N9 и др.), вирусы гриппа типа В, РСВ, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы и коронавирусы, не вызывающие ТОРС. Для улучшения этиологической

расшифровки заболевания исследования клинического материала из разных отделов дыхательных путей проводят в динамике через каждые 2–3 дня. Известно, что большая вероятность обнаружения вируса MERS-CoV имеет место при исследовании секрета нижних дыхательных путей на более поздних сроках заболевания. Вместе с тем MERS-CoV может быть обнаружен не только в секретах дыхательных путей, но и в кале, сыворотке крови и в моче. В этой связи осуществляют также заборы мочи и кала для проведения исследования на наличие MERS-CoV. В случае проведения люмбальной пункции изучают характер спинномозговой жидкости и ее также исследуют на наличие MERS-CoV.

Генодиагностика проводится по трем известным участкам генома вируса. Случай заболевания считается подтвержденным, если получены положительные результаты тестирования не менее чем по двум разным участкам вирусного генома или положительный результат по одному участку генома плюс данные секвенирования другого подходящего участка, выявившие соответствие известным последовательностям в геноме вируса. Вероятным случаем считается случай заболевания без однозначного лабораторного подтверждения при наличии в анамнезе контакта с больным MERS-CoV. Работа с образцами, которые предположительно содержат MERS-CoV, и экстракция РНК для постановки ПЦР проводится в лаборатории 2-го уровня биологической безопасности, имеющей ламинарный шкаф класса 1, 2 или 3 микробиологической безопасности.

Установлено, что вирус MERS-CoV размножается в культурах ряда распространенных клеточных линий. Однако культивирование этого вируса допустимо только в

специализированных лабораториях, в которых обеспечен 3-й уровень биологической безопасности.

Генетическое секвенирование следует проводить по всем образцам, положительным на MERS-CoV, а полученные результаты необходимо заносить в базы данных, находящиеся в открытом доступе. Если в лаборатории, проводящей исходное тестирование, отсутствуют возможности для генетического секвенирования, аликвоту образца следует направить в референс–центр. Эти центры должны пытаться выделить вирусы из образцов от всех случаев заболевания или подозрения на него, что будет способствовать секвенированию полного генома вируса на уровне национальной или международной референс-лаборатории. Секвенирование как части, так и полного генома вируса позволяет получить важнейшую информацию о происхождении и источнике заражения MERS-CoV. Следует отметить, что в ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ имеются все необходимые компоненты, а также положительные контроли для постановки ПЦР на наличие MERS-CoV. Согласно рекомендациям ВОЗ, забор, хранение и транспортировка материала должны проводиться строго в соответствии с инструкцией (табл.1).

Таблица 1. Типы клинических образцов для исследования на наличие нового коронавируса и рекомендации по обращению с образцами.

Тип образца	**Транспортная среда**	**Транспортировка в лабораторию**
Мокрота (при естественном отхаркивании)	не применяется	На льду. При транспортировке свыше 24 ч. — замораживание с помощью сухого льда
Бронхоальвеолярный смыв (полученный путем бронхо-альвеолярного лаважа)	не применяется	На льду. При транспортировке свыше 24 ч. — замораживание с помощью сухого льда
Трахеальный аспират	не применяется	На льду. При транспортировке свыше 24 ч. — замораживание с помощью сухого льда
Носоглоточный аспират	не применяется	На льду. При транспортировке свыше 24 ч. —

		замораживание с помощью сухого льда
Комбинированный мазок из носа и зева	Транспортная среда для вирусов	На льду
Носоглоточный мазок	Транспортная среда для вирусов	На льду
Тканевой образец (включая ткани легких), взятый путем биопсии или при вскрытии	Транспортная среда для вирусов или физ. раствор	На льду. При транспортировке свыше 24 ч. — замораживание с помощью сухого льда
Парные образцы сыворотки крови для серологического исследования или выявления вируса (Острый период — первая неделя заболевания; реконвалесценция — в идеале, 3–4 неделями позднее)	не применяется	На льду или в замороженном виде
Цельная кровь	ЭДТА антикоагулянт	На льду

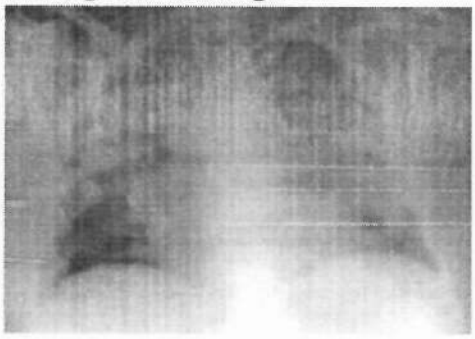
В обычных условиях подтверждение случаев инфекции, вызванной новым коронавирусом, будет основано на выявлении уникальных последовательностей вирусной РНК с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени с дальнейшим секвенированием. Следует также осуществлять забор парных проб сыворотки крови (первая проба в течение первой недели после начала заболевания, вторая — не ранее чем через 21 день после первой); пробы следует хранить до появления возможности провести серологическое исследование.

В комплекс лабораторного обследования пациентов должен быть включен также общеклинический анализ крови и ряд биохимических тестов с контролем газового состава крови. У больных с MERS-CoV инфекцией, как правило, имеют место лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения и повышенный уровень лактатдегидрогеназы.

Следует проводить дифференциальную диагностику со всеми заболеваниями, протекающими с респираторным синдромом. Идентификация возбудителей других ОРИ не должна исключать тестирование на MERS-CoV.

Эксперты ВОЗ предложили для ранней диагностики MERS-CoV инфекции и наличия у больного осложнений использование ряда клинико–эпидемиологических и лабораторных показателей (табл.2)

Таблица 2. Признаки острой и осложненной MERS-CoV инфекции

Пациент, в отношении которого проводится обследование на наличие коронавирусной инфекции	Пациент с острой респираторной инфекцией, лихорадкой (≥ 38 °C), кашлем, подозрением или рентгенологическим подтверждением пневмонии, проживающий на территории Аравийского полуострова или находящийся там или в любой соседней стране за 10 дней до появления клинических симптомов. Обследование пациента на наличие других ОРВИ и внебольничной пневмонии проводится в соответствии с действующими стандартами обследования. Для выполнения теста на новый коронавирус не обязательно ожидать результатов исследования на прочие ОРВИ.
Тяжелая пневмония	Подростки или взрослые пациенты с лихорадкой или подозрением на инфекцию, кашлем, с частотой дыхания > 30 вдох/мин, наличием ОРДС и сатурацией кислорода (SpO_2) < 90%.
Острый респираторный дистресс-синдром 	**Начало:** острое, в течение 1 недели от появления первых признаков заболевания или ухудшение респираторной симптоматики. **Рентгенография (рентген или КТ-сканирование):** Выявление двусторонних затемнений в легких, которые нельзя полностью объяснить выпотом, ателектазом (коллапсом) легкого или его долей или

	узелковыми образованиями. **Происхождение отека легких:** дыхательная недостаточность, которая не может быть объяснена сердечной недостаточностью, либо перегрузкой жидкостью. **Степень гипоксемии:** 200 мм рт. ст. < PaO2/FiO2 ≤ 300 мм рт. ст. при ПДКВ или ППДП ≥ 5 см вод.ст. (ОРДС легкой степени тяжести); 100 мм рт. ст. < PaO2/FiO2 ≤ 200 мм рт. ст. при ПДКВ ≥ 5 см вод.ст. (ОРДС средней степени тяжести); PaO2/FiO2 ≤ 100 мм рт. ст. при ПДКВ ≥ 5 см вод.ст. (тяжелый ОРДС). При невозможности оценить парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO2) на наличие ОРДС будет указывать соотношение SpO2/FiO2 ≤ 315.
Сепсис	Задокументированная или предполагаемая инфекция, которая сопровождается двумя или более из следующих состояний: температура тела > 38 °C (100,4 °F) или < 36 °C (96,8 °F), ЧСС > 90 уд./мин, ЧД > 20 дыханий/мин или PaCO2 < 32 мм рт. ст., лейкоциты > 12 000 или < 4000/мм3, или > 10% незрелых (палочкоядерных) форм.
Тяжелый сепсис	Сепсис, сопровождающийся органной дисфункцией, гипоперфузией (лактоацидозом) или гипотензией. Органная дисфункция может проявляться олигурией, острым

	нарушением функции почек, гипоксемией, повышением активности печеночных трансаминаз, коагулопатией, тромбоцитопенией, изменением психического состояния, кишечной непроходимостью или гипербилирубинемией.
Септический шок	Гипотензия, индуцированная сепсисом (САД < 90 мм рт. ст.), несмотря на инфузионную терапию адекватными объемами жидкостей в качестве реанимационного мероприятия, и признаки гипоперфузии.

Клиническое ведение и лечение больных с MERS-CoV инфекцией

При подозрении на MERS-CoV пациенты подлежат госпитализации в инфекционный стационар с соблюдением всех профилактических мероприятий.

Госпитализации подлежат:

1. Лица с лихорадкой и пневмонией или ОРДС (на основании клинических или рентгенологических данных), посещавшие страны Аравийского полуострова за 14 дней до появления первых симптомов заболевания, или имевшие тесный контакт с больным, который посещал Аравийский полуостров.

2. Лица с наличием лихорадки и симптомов респираторного заболевания при условии, если они находились в медицинском учреждении (в качестве пациента, работника или посетителя), где были выявлены эпидемиологически связанные случаи заболевания MERS-CoV.

Лечение больных легкой и среднетяжелой формой заболевания проводится по схеме лечения больных гриппом.

Госпитализированные больные с MERS-CoV инфекцией должны размещаться в боксы или одноместные палаты. При необходимости проведения интенсивной терапии больных доставляют в ближайшие ОРИТ или ПИТ. Все больные, не имеющие тяжелых сопутствующих метаболических заболеваний (напр., сахарный диабет) и иных острых состояний, должны получать питание согласно 15 диетическому столу. Больные без сознания и находящиеся на ИВЛ должны получать соответствующее парентеральное питание. В схему лечения больных MERS-CoV инфекцией должна быть включена

поддерживающая патогенетическая терапия, и проводиться профилактика осложнений и неблагоприятных исходов. Для предотвращения распространения заболевания должен соблюдаться жесткий контроль за соблюдением санэпидрежима.

1. Противовирусная терапия

Этиотропные лекарственные средства должны быть назначены как можно раньше (в первые часы/дни заболевания). В качестве противовирусного препарата широкого спектра действия может быть рекомендован **Рибавирин** как препарат, успешно применявшийся при лечении инфекции ТОРС в Китае, Сингапуре и др. странах.

Дозировка препарата зависит от клиренса креатинина:

при клиренсе креатинина > 60 мл/мин — по 400 мг в/в каждые 8 часов в течение 3 дней, затем перорально по 1200 мг два раза в день в течение еще 7 дней;

при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин — по 300 мг в/в каждые 12 часов в течение 3 дней, затем перорально по 600 мг два раза в день в течение еще 7 дней;

при клиренсе креатинина < 30 мл/мин — по 300 мг в/в каждые 24 часа в течение 3 дней, затем перорально по 600 мг один раз в день;

При отсутствии признаков дыхательной недостаточности и симптомов развивающегося ларингоспазма может быть использован ингаляционный раствор Рибавирина.

В экспериментальных исследованиях на модели макак-резус, инфицированных MERS-CoV, была показана эффективность применения комбинации Рибавирина и Интерферона-α2b (ИФН-α2b) [Falzarano D., et al., 2013], что позволило авторам сделать вывод о перспективности такого метода лечения MERS-CoV. Комбинированная терапия этими

двумя препаратами использовалась для лечения 5 больных с MERS-CoV [Al-Tawfiq J.A., et al., 2014]. Рибавирин применяли в дозах до 2000 мг в сутки (400-600 мг каждые 8 часов) в сочетании с введением ИФН-α2b в дозе 100 мкг 2 раза в день подкожно. Однако терапия рибавирином в сочетании с ИФН-α2b была начата на поздних сроках заболевания (в среднем - на 19 день от начала болезни), когда все 5 пациентов уже находились в крайне тяжелом состоянии с выраженной дыхательной недостаточностью. Несмотря на отсутствие эффекта от терапии, авторы высказывают предположение, что своевременно начатое лечение на ранних сроках заболевания может привести к позитивным терапевтическим результатам.

В 2004 г. в культуре клеток и на модели сирийских хомяков были получены данные об активности препарата Арбидол (Умифеновир) в отношении коронавируса — возбудителя атипичной пневмонии (ТОРС) [Хамитов Р.А. и др., 2004]. Поскольку новый коронавирус имеет сродство с коронавирусом, вызвавшим вспышку ТОРС, полученные результаты позволяют рассматривать Умифеновир как потенциальное средство профилактики и лечения MERS-CoV инфекции человека. Препарат рекомендуется применять 4 раза в сутки по 200 мг каждые 6 часов (суточная доза 800 мг).

На ранних стадиях заболевания могут использоваться ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир) и индукторы интерферона (меглюмина акридонацетат, тилорон).

Продукты протеолиза эластина легких являются индукторами терминальных стадий «цитокинового шторма». В этой связи целесообразно применение ингибиторов протеолиза/протеаз:

- **Апротинин (Аэрус)** — по 1 ингаляционной дозе (1 доза 85 КИЕ) в каждый носовой ход каждые 2–4 ч (800–2000

КИЕ/сут). Максимальная суточная доза — 50–65 КИЕ/сут/кг.

Базовый рекомендуемый курс ингаляций:

- при вирусном воспалении в носовой полости — вдох через нос, выдох через рот;

- при наличии симптомов вирусного воспаления в ротоглотке, трахее и бронхах — вдох через рот и выдох в нос;

Возможно комбинированное вдыхание по 1 дозе в носовые ходы и через рот; Длительность курса — от 3 до 8;

- **Апротинин (Контрикал)** — в/в (медленно), струйно или капельно по 10000–20000 АТрЕ (содержимое 1–2 ампул) в сутки в течение 5–7 дней;

- **Апротинин (Гордокс)** — в/в (медленно), струйно или капельно по 100000 ЕД 2-3 раза в сутки в течение 5–7 дней;

- **Аминометилбензойная кислота (Амбен)** — в/в, струйно 50–100 мг (5–10 мл 1% раствора) в сутки в течение 3–5 дней (максимальная разовая доза - 100 мг);

Для усиления противовирусного эффекта показано использование антиоксидантной терапии, которая может выполнять также цитопротективную функцию.

Рекомендуется назначение флавоноидов и витаминов:

- **Рутозид** (Рутин, Аскорутин) — по 1–2 таблетки 3–4 раза в день;
- **Дигидрокверцетин** — по 60 –100 мг/сут;
- **Витамин Е** — по 100–300 мг/сут;
- **Витамин С** — по 50–100 мг 3–5 раз в сутки после еды.

В настоящее время проводятся исследования по поиску потенциально эффективных препаратов в отношении MERS-CoV инфекции. В этой связи изучается противовирусное

действие ряда уже известных лекарственных средств, применяемых при других заболеваниях [de Wilde A.H., et. al., 2014].

Lauren Stockman, Richard Bellamy и Paul Garner еще в 2006 году в опытах на животных подтвердили эффективность Nitazoxanide в отношении SARS. Следовательно, этот препарат, который хорошо себя зарекомендовал и при ротавирусной инфекции, может использоваться и при подозрении на MERS-CoV.

2. Антибактериальная терапия

Больным с MERS-CoV инфекцией следует назначать такое же лечение, как и любому больному с пневмонией неизвестной этиологии. В схемы рекомендуется включать антибактериальные препараты с широким спектром действия (левофлоксацин, цефтриаксон) для гарантированного подавления известных бактериальных агентов. Кроме того рекомендуется использование антибактериальных препаратов, предусмотренных действующими стандартами для лечения внебольничной пневмонии.

3. Противовоспалительная и жаропонижающая терапия

Из группы нестероидных противовоспалительных препаратов рекомендуется назначение лекарственных форм, обладающих как выраженным жаропонижающим, так и выраженным противовоспалительным действием. Противовоспалительную терапию необходимо начинать в сочетании с этиотропной терапией с первых дней заболевания.

Показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств являются абсолютные цифры

термометрии (выше 38–38,5 С), выраженные мозговые и сердечно–сосудистые нарушения.

4. Дезинтоксикационная терапия:

- Растворы электролитов

- **Раствор глюкозы** (5% и 40%) в сочетании с аскорбиновой кислотой и панангином;

- **Альбумин** — 10–20% раствор из расчета 5-10/2-5 мг/кг в/в капельно (целесообразно назначение больным с гипоальбуминемией);

- **Меглюмина натрия сукцинат — Реамберин** (Натрия хлорид + Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия гидроксид + Меглюмина натрия сукцинат) - в/в капельно со скоростью до 90 капель/мин (1–4,5 мл/мин) — 400–800 мл/сут;

- **Цитофлавин** (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) — в/в капельно по 5,0-10,0 мл в разведении на 100–200 мл 5–10% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида;

- **Ремаксол** (Янтарная кислота + Никотинамид + Инозин + метионин + N-метилглюкамин) — в/в, капельно со скоростью 40–60 капель/мин (2–3 мл/мин) — 400–800 мл/сутки;

Общий объем инфузионной терапии может составлять до 1,5 литров в сутки. Инфузионная терапия проводится под обязательным контролем состояния пациента, включая артериальное давление, аускультативную картину легких, гематокрит (не ниже 0,35 л/л) и диурез. Следует с осторожностью подходить к введению внутривенных растворов пациентам с ТОРИ, поскольку избыточные трансфузии жидкостей могут ухудшить насыщение крови кислородом, особенно в условиях ограниченных возможностей искусственной вентиляции легких [Dunser M.W., et al., 2012]. С

целью профилактики отека головного мозга и отека легких больным MERS-CoV инфекцией целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза (лазикс/фуросемид 2–4 мл — 1% в/м). Назначение инфузионной терапии больным тяжелыми/осложненными формами MERS-CoV инфекции может преследовать различные терапевтические цели: дезинтоксикацию, дегидратацию, контроль белкового, водно–электролитного и кислотно–щелочного баланса.

5. Респираторная поддержка

Лечение больных с тяжелой/осложненной формой MERS-CoV инфекции должно включать в себя, наряду с противовирусной и патогенетической терапией, также назначение адекватной респираторной поддержки. Патогенетические механизмы развития острой дыхательной недостаточности у больных с тяжелой/осложненной формой MERS-CoV инфекции могут быть различные:

1. Развитие ОРДС на фоне вирусопосредованного цитолиза эпителиоцитов дыхательных путей с последующим развитием вирусной или вторичной бактериальной пневмонии (ОДН по гипоксемическому типу);

2. Поражение ЦНС (нарушения мозгового кровообращения, отек головного мозга) с нарушением функции дыхательного центра или блокадой афферентных звеньев регуляции дыхательных мышц (ОДН по гиперкапническому типу);

Ингаляции кислорода

Показания: больные с тяжелой/осложненной формой заболевания без выраженных респираторных нарушений или с умеренно выраженными респираторными нарушениями.

Описание метода: кислород ингалируют через маску или же носовой катетер со скоростью 5-7 литров в минуту, при необходимости увеличивая до 10 литров в минуту. Перед назначением ингаляции определяют SpO_2 и в последующем через 10-15 минут повторно производят измерение. Положительный терапевтический эффект проявляется в повышении SpO_2 на 2 и более процентов (PaO_2 более 60 мм.рт.ст., SpO_2 выше 92%).

Неинвазивная вентиляция легких

Показания:

- тахипноэ (более 25 движений в минуту) - не исчезает после снижения температуры тела;
- $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст. либо $PaO_2/FiO_2 < 300$;
- $PaCO_2 > 45$ мм.рт.ст.;
- pH < 7,35;
- Vt < 4 мл/кг (дыхательный объем (мл) / масса тела (кг) больного);
- $SpO_2 < 92\%$;

Абсолютные противопоказания:

- отсутствие полной кооперации с больным (выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания);
- аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски.

Описание метода: неинвазивная масочная вентиляция легких, как правило, проводится в триггерных вспомогательных режимах, большинство из которых (в той или иной форме) реализовано на многих современных аппаратах ИВЛ: Biphasic Positive Airway Pressure (BiPAP), Pressure Support Ventilation (PSV), Proportional Assist Ventilation (PAV), Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). Рекомендуется сочетание неинвазивной

вентиляции легких с назначением лекарственных средств через небулайзер. К таким лекарственным средствам можно отнести теплый физиологический раствор, ацетилцистеин, сальбутамол (2,5-5 мг в 5 мл физиологического раствора).

Искусственная вентиляция легких

Показания:

- неэффективность проведения неинвазивной вентиляции легких;

- невозможность проведения неинвазивной вентиляции легких (остановка дыхания, нарушение сознания, психики больного);

- нарастающая одышка, тахипноэ (более 35 движений в минуту) - не исчезает после снижения температуры тела;

- $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст. либо $PaO_2/FiO_2 < 200$;

- $PaCO_2 > 60$ мм.рт.ст.;

- pH < 7,25;

- Vt < 4 мл/кг (дыхательный объем (мл) / масса тела (кг) больного);

- $SpO_2 < 92\%$;

Рекомендуемые особенности проведения ИВЛ:

- Положение больного – с приподнятым головным концом кровати на 30°;

- Удлинение фазы вдоха (Ti:e 1:1 – 1,5:1);

- Инспираторная пауза («плато») не меньше 15% от длительности вдоха;

- P пиковое < 35 см.вод.ст.;

- P плато < 30 см.вод.ст.;

- Уровень ПДКВ регулируется по величине SpO_2 (минимально достаточно – 93%) и параметрам гемодинамики.

Алгоритм: 5–8–10 см.вод.ст.;

- Возможно применение периодического раздувания легких (Sigh);

- Если, несмотря на проводимые мероприятия, SpO_2 ниже 93%, необходимо применение увеличенного FiO_2 (до 0,6);

- Если гипоксемия не поддается устранению традиционными и специальными методами ИВЛ, целесообразно использование пронального положения (прон-позиции) (до 12 ч/сут);

- Необходимая минутная вентиляция поддерживается увеличением частоты дыхания при установлении минимального дыхательного объема, исключающего гипоксию (6 мл/кг идеальной массы тела).

Рекомендуемые значения анализируемых параметров:

- PaO_2 (> 60 мм.рт.ст.);
- $PaCO_2$ (35-45 мм.рт.ст.);
- SpO_2 (> 93%);
- pH (> 7,25);
- PvO_2 (> 30 мм.рт.ст.);

Лечение пациентов с септическим шоком

1. При септическом шоке следует незамедлительно и быстро осуществить внутривенную инфузионную терапию кристаллоидными растворами (инфузия одного литра раствора должна осуществиться в течение 30 минут или менее). Если состояние пациента в результате болюсной инфузии растворов не улучшается и появляются признаки гиперволемии (т.е. влажные хрипы при аускультации, отек легких по данным рентгенографии грудной клетки), то необходимо сократить объемы вводимых растворов или прекратить инфузию. При

неотложных мероприятиях не рекомендуется использовать гипотонические растворы или растворы крахмала. Применение растворов крахмала связано с повышением частоты нарушений функции почек и почечной недостаточности [Perner A., et al., 2012].

2. Если, несмотря на активную инфузионную терапию, больного не удается вывести из состояния септического шока, следует назначить вазопрессоры (норадреналин (норэпинефрин), адреналин (эпинефрин) и дофамин). Вазопрессоры рекомендуется вводить в минимальных дозах, обеспечивающих поддержку перфузии (т.е. САД > 90 мм рт. ст.), через центральный венозный катетер под строгим контролем скорости введения, с частой проверкой показателей давления крови.

3. Пациентам с персистирующим шоковым состоянием, которым требуется повышение доз вазопрессоров, целесообразно внутривенное введение гидрокортизона (до 200 мг/сутки) или преднизолона (до 75 мг/сутки). Эксперты ВОЗ не рекомендуют при MERS-CoV назначение высоких доз кортикостероидных препаратов.

Профилактика

Международный опыт, накопленный в результате вспышки ТОРС в 2003 г., показал, что в отношении вирусов с пандемическим потенциалом, передающихся воздушно-капельным путем, профилактика всегда значительно эффективнее, чем лечение.

Рекомендации ВОЗ для работников здравоохранения

- Рассматривать возможность наличия инфекции MERS-CoV у лиц, недавно совершивших поездку на Ближний Восток, у которых наблюдается высокая температура, кашель, затрудненное дыхание или одышка и другие симптомы, указывающие на инфекцию;
- Если диагноз MERS-CoV рассматривается как вероятный, принимать меры предупреждения инфицирования и инфекционного контроля, рекомендуемые ВОЗ или определенные в национальных рекомендациях, и направить пациента в специальное отделение инфекционных заболеваний для дальнейшего расследования случая.

Рекомендации ВОЗ для министерств здравоохранения

- Изучить имеющиеся на настоящий момент рекомендации в области эпиднадзора, а также определения случаев для их регистрации, представленные на веб–сайте ВОЗ, посвященном коронавирусным инфекциям;
- Предупредить работников здравоохранения о вероятности инфекции MERS-CoV у лиц, совершивших недавно поездки в страны Ближнего Востока, у которых обнаружены соответствующие симптомы;

• Предоставить работникам здравоохранения четкие инструкции по направлению пациентов с подозрением на инфекцию MERS-CoV в соответствующие учреждения и отделения для надлежащего ведения случая и тестирования.

Советы лицам, совершающим поездки

Хотя источник вируса и механизм его передачи не известны, целесообразно попытаться снизить общий риск инфицирования во время поездок.

Для этого необходимо:

• избегать тесных контактов с людьми с симптомами острой респираторной инфекции;

• часто мыть руки, особенно после прямого контакта с больными или с окружающей их средой;

• соблюдать правила гигиены и безопасности пищевых продуктов, например, избегая употребления в пищу недостаточно термически обработанного мяса, сырых фруктов и овощей, если они не были очищены от кожуры, а также небезопасной воды;

• избегать прямых контактов с домашними и дикими животными.

Лицам, совершившим поездку в страны Ближнего Востока, у которых появляются симптомы либо во время самой поездки, либо после возвращения, необходимо обратиться за медицинской помощью и сообщить о совершенных поездках. Лица с симптомами острой респираторной инфекции должны практиковать «кашлевой этикет» (соблюдать дистанцию, прикрывать рот и нос при кашле и чихании с использованием одноразовых платков или верхней части рукава и мыть руки), а также откладывать поездки до того момента, как симптомы не перестанут проявляться.

Меры профилактики в отношении госпитализированного больного с подозрением на MERS-CoV:

- Пациент должен быть изолирован в бокс инфекционного стационара (при перемещении пациентов необходимо применять маски–респираторы);
- Медперсонал должен применять средства индивидуальной защиты (перчатки, халат, очки или защитная маска для защиты глаз, средства защиты органов дыхания), должна четко соблюдаться гигиена рук. Гигиена рук в медицинских учреждениях может быть выполнена путем мытья 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 минимизировано количество персонала, имеющего прямой контакт с пациентом;
- После того, как потенциально инфицированный пациент покидает бокс, необходимо провести заключительную дезинфекцию и проветривание бокса в течение 1–2 часов для осуществления воздухообмена и для удаления потенциально инфекционных частиц.

В целях недопущения завоза инфекции на территорию Российской Федерации, своевременного выявления случаев заболеваний среди российских граждан и недопущения формирования эпидемических очагов в нашей стране действуют следующие указания: «О направлении временного руководства «О мерах и профилактике в отношении предполагаемых или

подтвержденных случаев заболевания, вызванных новой коронавирусной инфекцией»» от 02.04.2013, «О направлении временных рекомендаций по эпиднадзору за случаями заражения людей новым коронавирусом» от 02.04.2013 N 01/3650-13-32, «О направлении рекомендаций ВОЗ в связи с БВРС-КоВ в отношении поездок для совершения паломничества» от 22.08.2013 N 01/9540-13-32.

В целях предупреждения заражения короновирусной инфекцией гражданам Российской Федерации рекомендуется воздержаться от поездок в Саудовскую Аравию, Катар, ОАЭ без острой необходимости. При выезде в указанные страны в случае необходимости рекомендуется использовать защитные маски и воздержаться от посещения мест массового скопления людей и контактов с больными людьми с высокой температурой. При выезде в страны Ближневосточного региона следует избегать контактов с верблюдами, а также употребления сырых продуктов питания, полученных от верблюдов (молоко, мясо). При появлении симптомов респираторных заболеваний необходимо надеть маску и незамедлительно обратиться за медицинской помощью. При появлении лихорадки или гриппоподобных симптомов при возвращении из поездки необходимо своевременно обратиться к врачу, предоставив информацию о посещенных странах и сроках пребывания.

Литература

1. WHO: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – update, 2 July 2014. - http://www.who.int/csr/don/2014_07_02_mers/en/

2. WHO: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – update, 24 April 2014. - http://www.who.int/csr/don/2014_04_24_mers/en/

3. CDC: MERS in the US, updated May 29 2014. - http://www.cdc.gov/coronavirus/MERS/US.html

4. Киселев О.И., Покровский В.И. Коронавирус SARS. Экспресс-бюллетень Института гриппа РАМН // Изд. Группа НИИ гриппа РАМН. – 2005. - 86 стр.

5. Хамитов Р.А., Шустер А.М., Логинова С.Я. Экспериментальные данные по эффективности арбидола в отношении возбудителя атипичной пневмонии (SARS) in vitro и in vivo // Арбидол - новые данные. – М., 2004. – С.43–46.

6. Al-Tawfiq J.A., Mommatin H., Dib J., Memish Z.A. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study // International Journal of Infectious Diseases. – 2014. – Vol.20. – P. 42–46.

7. Barclay L., MD MERS-CoV: CDC Guidance for Clinical Surveillance, Management // Morb. Mortal. Wkly. Rep. - 2013; - Vol. 62(38). – P. 793-796.

8. Blaisinga J., Lévyb P.L. Polyakc S.J. Staniferd M., Boulantd S. et al. Arbidol inhibits viral entry by interfering with clathrin-dependent trafficking / Antiviral Research. – 2013. - Vol. 100:1. – P. 215–219

9. Dunser MW, Festic E, Dondorp A, et al. Recommendations for sepsis management in resource-limited settings // Intensive Care Medicine. – 2012. – Vol. 38. – P. 557–74.

10. de Wilde A.H., Jochmans D., Posthuma C.C., et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture // Antimicrob. Agents Chemother. Published ahead of print 19 May 2014, doi: 10.1128/AAC.03011-14.

11. Falzarano D., de Wit E., Rasmussen A.L., et al. Treatment with interferon-a2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques // Nature Medicine. – 2013. – Vol.19. – P.1313–1317.

12. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis / The New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 367. – P. 124–34.

13. Teissier E., Zandomeneghi G., Loquet A., Lavillette D., Lavergne J.-P., et al. Mechanism of Inhibition of Enveloped Virus Membrane Fusion by the Antiviral Drug Arbidol // PLoS ONE 6(1): e15874. doi:10.1371/journal.pone.0015874.

Отпечатано в типографии ООО «Студия «НП-Принт»
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Бумага офсетная. Формат 148x210мм.
Подписано в печать 10.12.2014. Заказ № 21059.