

мечены пониженная температура тела и слабость. Консилиум врачей городской инфекционной больницы г. Уссурийска поставил больному диагноз: «атипичная пневмония?».

В Приморской ПЧС, оснащенной ПЦР-оборудованием с 2000 г. и имеющей условия для ПЦР-диагностики ТОРС, необходимых диагностических препаратов не было. Поэтому диагностический материал направлен с нарочным — специалистом ПЦР-лаборатории Приморской противочумной станции в вирусологическую лабораторию Хабаровской ПЧС, которая к этому времени получила из Противочумного центра Минздрава России тест-системы для лабораторной диагностики ТОРС.

В 17 час. того же дня на Приморскую ПЧС поступило телефонное сообщение о снятии диагноза «атипичная пневмония». Врачами городской инфекционной больницы г. Уссурийска было высказано предположение о возможной паразитарной этиологии заболевания. Для подтверждения диагноза материал направлен в паразитологическую лабораторию Центра ГСЭН в Приморском крае. Утром 12 мая 2003 г. материал от больного Д. параллельно исследовали на «атипичную пневмонию» в Хабаровской ПЧС и на паразитарные инфекции — в паразитологической лаборатории ЦГСЭН в Приморском крае. К концу дня больному был поставлен лабораторно подтвержденный диагноз: токсокароз. Диагноз «атипичная пневмония» снят.

До получения результатов исследования больной находился в боксированной палате городской инфекционной больницы г. Уссурийска, а медперсонал больницы соблюдал соответствующие требования противозидемического режима.

Поскольку имеющаяся в Хабаровской ПЧС ПЦР-тест-система для диагностики ТОРС не имела положительного контроля, 13–14 мая 2003 г. предприняты повторные попытки ПЦР-тестирования поступившего материала. При повторных исследованиях получались противоречивые результаты, поэтому специалистами Хабаровской ПЧС было принято решение направить материал от больного Д. в ГНЦ ВиБ «Вектор» (п. Кольцово

Новосибирской области), где при его исследовании с помощью ПЦР получен отрицательный результат на ТОРС.

По требованию Минздрава России 11 июня 2003 г. повторно запрошен материал от уже вылечившегося к тому времени больного Д. для исследования в Центре специальной лабораторной диагностики и лечения особо опасных и экзотических заболеваний НИИ микробиологии Минобороны России (г. Сергиев Посад). Двенадцатого июня 2003 г. материал с соблюдением всех необходимых требований отправлен рейсом «Аэрофлота» для исследования.

Вышеизложенное свидетельствует о том, что при подозрении на ТОРС материал от больных должен одновременно исследоваться и на другие бактериальные, паразитарные инфекции, чтобы при отрицательном результате на «атипичную пневмонию» можно было установить этиологию заболевания и определить тактику лечения и противоэпидемических мероприятий. С учетом требований противозидемического режима лабораторная диагностика ТОРС может проводиться в Приморском крае на базе Приморской ПЧС (ее отделений) или Центра ГСЭН в Приморском крае.

К концу мая 2003 г. в Приморскую ПЧС поступила отечественная тест-система для ПЦР-диагностики ТОРС и ПЧС оповестила центры ГСЭН Приморского края и Департамент здравоохранения администрации края, что готова взять на себя исследование материала от больных с подозрением на «атипичную пневмонию». Были проведены координационные совещания с заинтересованными службами, рекомендовавшие при возникновении подозрения на «атипичную пневмонию» в пределах Приморского края направлять подозрительный материал в Приморскую противочумную станцию.

В июне 2003 г. Минздравом России был определен Центр по лабораторной диагностике ТОРС в Дальневосточном регионе в г. Хабаровске на базе вирусологической лаборатории Хабаровской ПЧС.

УДК 616.24–002–022.6–078(571.61/.64)

Л.И. Иванов, Н.М. Пуховская, Н.И. Здановская, Л.Ф. Гуляко, Л.Г. Гриднева, А.А. Кондаков

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МАТЕРИАЛА ОТ БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

Хабаровская противочумная станция Минздрава России (Хабаровск)

В период с апреля по июль 2003 г. исследовано 39 образцов клинического материала от шести больных и трех умерших людей с подозрением на «атипичную пневмонию», выявленных на территории Хабаровского, Приморского краев и Сахалинской области. При инокуляции клиническим материалом культуры клеток Vero E6 цитопатический эффект, свойственный коронавирусу SARS-CoV, не выявлен. С помощью ОТ ПЦР с праймерами SAR1 и BNI в образцах мокроты и крови одного больного получен

амплификат искомой молекулярной массы, но не являющийся по результатам секвенирования кДНК коронавируса SARS-CoV. В результате дополнительных исследований у трех больных установлены диагнозы: ГЛПС, бронхопневмония клебсиеллезной этиологии (посмертно) и лептоспироз (посмертно). Остальным обследованным выставлены окончательные клинические диагнозы: нижнедолевая бронхопневмония (3), гайморит, ОРВИ и токсокароз.

Ключевые слова: тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), лабораторная диагностика, выделение вирусной РНК, ПЦР, Дальневосточный регион

THE RESULTS OF STUDYING OF THE MATERIAL FROM THE PATIENTS WITH SUSPECTED SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME IN THE FAR EAST OF RUSSIA

L.I. Ivanov, N.M. Pukhovskaya, N.I. Zdanovskaya, L.F. Gulyako, L.G. Gridneva, A.A. Kondakov

Anti-Plague station of Ministry of Health of Russian Federation, Khabarovsk

During April-July, 2003 39 specimens of clinical material from six patients and three dead men with suspected «atypical pneumonia» who were detected on the territory of Khabarovsk, Primorski and Sakhalin regions were investigated. The inoculation of clinical material to cell culture Vero E6 did not show the cytopathogenic effect for coronavirus SARS. The amplificate with sought for molecular weight was obtained in RT-PCR assay with primers SAR1 and BNI in sputum and blood specimens of one of the patients, but it was not cDNA of coronavirus SARS. As a result of additional studies there were established the following diagnosis: HFRS, bronchopneumonia with Clebsiella etiology (postmortem) and leptospirosis (postmortem). The terminal diagnosis for the rest patients were: bronchopneumonia of inferior lobes (3), maxillary sinusitis, ARVI and toxocarasis.

Key words: severe acute respiratory syndrome (SARS), laboratory diagnostics, extraction of viral RNA, PCR, Far Eastern region

ВВЕДЕНИЕ

В ноябре 2002 г. в провинции Гуандун Китайской Народной Республики отмечены первые случаи инфекционного заболевания, получившего название тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) или «атипичная пневмония». В связи с быстрым распространением новой инфекции и на другие страны, преимущественно Азиатско-Тихоокеанского региона, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о глобальной опасности ТОРС. К концу марта 2003 г. уже из 15 стран поступили сообщения о более чем 1800 случаях ТОРС, включая 62 случая с летальным исходом [11], а учеными из Гонконга и Центра по контролю и профилактике заболеваний в США от больных ТОРС изолирован новый коронавирус (SARS-CoV), являющийся представителем рода Coronavirus семейства Coronaviridae [5, 8].

Возникла реальная опасность завоза ТОРС на Дальний Восток России, где государственную границу с Китаем ежегодно пересекает до 2,5 миллионов человек. Территориями наибольшего риска оказались Приморский и Хабаровский края, Амурская и Еврейская автономная области, которые непосредственно граничат с Китаем, имеют многочисленные деловые и туристические связи и широко импортируют из этой страны рабочую силу. В условиях быстрого распространения и недостаточной изученности новой инфекции вопросы своевременной клинической и лабораторной диагностики «атипичной пневмонии», вызываемой SARS-CoV, приобрели для дальневосточных районов России особую актуальность. В данной работе представлены результаты лабораторных исследований клинического материала от больных

с подозрением на ТОРС, выявленных на Дальнем Востоке России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с апреля по июль 2003 г. на территории Хабаровского края (г. Хабаровск, Комсомольск-на-Амуре), Приморского края (г. Уссурийск) и Сахалинской области (г. Поронайск) выявлено шесть больных и трое умерших, подозрительных на ТОРС согласно критериям ВОЗ [10]. Клинические образцы материала, взятые от этих лиц (24 пробы от больных и 15 — от умерших) в течение первых суток после забора, были доставлены в лабораторию в термоконтейнерах с охлажденными хладоэлементами с соблюдением требований СП 1.2.036-95 [4]. Материал от больных представлен пробами крови, мокроты, назофарингеальных и орофарингеальных смывов (мазков). Кроме того, у трех больных взяты пробы мочи и фекалий, учитывая появление сведений о наличии SARS-CoV в испражнениях больных ТОРС [8]. Секционный материал был представлен образцами тканей легких, бронхов, трахеи, мозга и крови. В качестве транспортировочной среды для назофарингеальных и орофарингеальных мазков и образцов тканей использовали среду Игла МЕМ с добавлением двух процентов сыворотки эмбрионов коров и антибиотиков — гентамицина (40 ед/мл) и амфотерицина В (25 ед/мл).

Разбор и подготовку проб для выделения РНК, заражения культуры клеток, бактериологических и серологических исследований проводили на замороженных хладоэлементах сразу после поступления материала в лабораторию. Пробы хранили в низкотемпературном холодильнике при -80°C для возможного последующего исследования в

референс-лаборатории. Все виды работ с материалом, подозрительным на зараженность SARS-CoV, выполняли в боксах биологической безопасности согласно СП 1.2.011-94 [1].

В связи с недостаточностью информационно-методических материалов по коронавирусу SARS-CoV, отнесенному к II группе патогенности, нами разработаны и применены «Методические рекомендации по сбору, хранению и транспортировке проб от больных с подозрением на случай тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС)» (утверждены 10.06.03 начальником Хабаровской противочумной станции), которые позволили стандартизовать методы и приемы в этом важнейшем разделе диагностической работы и наиболее эффективно использовать клинический материал на каждом из этапов лабораторной диагностики нового заболевания.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СУММАРНОЙ РНК

В начальный период исследований отечественные ПЦР-тест-системы для диагностики ТОРС отсутствовали, поэтому материал от первых двух больных, поступивший в апреле – мае 2003г., был обработан с помощью наборов для выделения ДНК/РНК из сыворотки и плазмы крови производства НПФ «Литех» и «Векто-РНК-экстракция» ЗАО «Вектор-Бест». В дальнейшем РНК из материала от больных получали параллельно как с помощью набора «РИБО-сорб» (производства ЦНИИ эпидемиологии Минздрава России), так и с помощью набора «Векто-РНК-экстракция». Каждую пробу РНК разделяли на 3 – 4 аликвоты, достаточные для постановки ОТ-ПЦР. Препараты суммарной РНК из инокулированных клиническим материалом клеток Vero E6 после окончания культивирования получали с помощью набора «Векто-РНК-экстракция».

ПОСТАНОВКА ОТ-ПЦР

ОТ-ПЦР с праймерами SAR1 (SAR1s CCTCTCTTGTCTTGCTCGCA и SAR1as TATAGTGAGCCGCCACACATG) и CDC (CDC1 GGGTTGGGACATCCTAAGTGTGA и CDC2 CCATCATCAGATAGAATCATCATA) проводили в соответствии с временными методическими рекомендациями «Лабораторная диагностика «атипичной пневмонии» – SARS методом ПЦР» [2]. Образцы РНК сразу после их выделения использовали для получения кДНК с помощью набора «Реверта-L-100» (производства ЦНИИ эпидемиологии Минздрава России) в соответствии с наставлением производителя.

Дополнительно по нашему заказу в ГНЦ ВиБ «Вектор» были синтезированы праймеры BNI (BNIoutS2 – ATGAATTACCAAGTCAATGGTTAC и BNIuoutAs – CATAACCAGTCGGTACAGCTAC, BNIinS – GAAGCTATTCGTCACGTTCCG и BNIinAs – CTGTAGAAAATCCTAGCTGGAG). Эти праймеры обеспечивают амплификацию фрагментов гена коронавирусной полимеразы, не перекрывающихся фрагментами этого же гена, получаемыми

при использовании праймеров SAR1 и CDC [6]. Постановку ОТ-ПЦР осуществляли согласно протоколу, разработанному в ГНЦ ВиБ «Вектор». Для проведения обратной транскрипции использовали специфический праймер BNIoutS2.

Контролем ОТ-ПЦР с праймерами SAR1 и CDC служили маркеры молекулярной массы 121 и 440 п.н. (ЗАО «Синтол», г. Москва), для ОТ-ПЦР с праймерами BNI был использован РНК-транскрипт SARS-CoV, любезно предоставленный сотрудниками ГНЦ ВиБ «Вектор». Учет результатов амплификации проводили с помощью видеосистемы «DNA Analyser» и программы «Gel Explorer».

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Выделение вирусов проводили на культуре клеток почек зеленой мартышки Vero клон E6 (CRL1586; ATCC), любезно предоставленной профессором Kariwa H. из Хоккайдского университета Японии. Выбор культуры клеток был обусловлен появлением к началу наших исследований сведений об успешной изоляции SARS-CoV на клетках Vero [5]. Всего для заражения культуры клеток использовали 14 клинических проб от четырех больных и 8 проб секционного материала от трех умерших. Назофарингеальные и орофарингеальные мазки (смывы) использовали в неосветленном виде с добавлением 20 – 40 ед/мл гентамицина и 32 ед/мл амфотерицина В. Из проб мокроты и секционного материала готовили 20% суспензию на среде Игла MEM с 2% сыворотки эмбрионов коров и антибиотиками, затем ее центрифугировали в течение 20 минут при 2000 об/мин. При посеве мочи, крови и лейкоцитарной взвеси антибиотиков не применяли. Монослой клеток Vero E6 в культуральных флаконах объемом 50 мл заражали подготовленными пробами в количестве 0,3 мл. Наблюдение за зараженной культурой клеток осуществляли ежедневно на протяжении 8 – 10 дней, дополнительно проводили два «слепых» пассажа.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Образцы сывороток крови были тестированы на антитела к *Legionella pneumophila* с легионеллезным антигенным полимерным диагностикумом для реакции агломерации объемной (ПКП «Медис»), *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* и *Y. pseudotuberculosis*, используя РПГА с туляремийным и чумным эритроцитарными антигенными диагностикумами (Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций) и с псевдотуберкулезным эритроцитарным антигенным диагностикумом (РАО «Биопрепарат»). Для выявления антител классов IgM и IgG к *Chlamydia pneumoniae*, *Ch. psittaci* и *Mycoplasma pneumoniae* использовали диагностические наборы для ИФА «ХламиБест-IgM-стрип», «ХламиБест-IgG-стрип» («Вектор-Бест») и «Микопневмоскрин» («Ниармедик Плюс»).

Антитела к лептоспирам выявляли в реакции микроагглютинации с набором референтных штаммов восьми серовариантов.

Антитела к хантавирусам определяли с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител, используя приготовленные в лаборатории слайды с культуральными антигенами. Сыворотки крови были тестированы с набором различных антигенов, как эталонных штаммов Hantaan 76-118, Puumala 1820, Seoul SR-11, так и вирусов, изолированных в Хабаровском крае — FE HTN P89-87 и AP 89-111.

Бактериологические исследования были проведены с пробами секционного материала умершего с диагнозом «нижнедолевая пневмония». Исследование проб легкого, мозга и крови проводили прямым посевом на FT агар (туляремийную среду), а также путем внутрибрюшинного заражения белых мышей, органы которых затем также высевали на FT агар. Идентификацию изолированной культуры проводили в соответствии с определителем бактерий Берджи [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для постановки ПЦР использован набор реактивов для выявления РНК SARS-CoV производства Российского НИПЧИ «Микроб» с двумя парами праймеров — CDC и SAR1. Образцы кДНК для постановки ПЦР с этими праймерами получены с помощью комплекта «Реверта-L-100», содержащего случайные гексануклеотиды, что в сочетании с рекомбинантными ферментами для ОТ-ПЦР приводило к образованию продуктов амплификации различной молекулярной массы. При электрофоретическом анализе продуктов ПЦР было выявлено от трех полос в негативном контроле до восьми полос в пробах клинического материала, особенно четко выраженных в образцах крови и мокроты.

Постановка ПЦР с праймерами CDC не выявила образования амплификата искомой массы (440 п.н.) ни в одной из проб. Использование праймеров SAR1 позволило получить амплификат искомой массы (121 п.н.) в пробах клинического материала одного больного. При исследовании проб РНК, полученных с помощью набора «РИБО-сорб» из мокроты, крови и назофарингеального смыва этого же больного, образование амплификата, схожего по размерам с положительным контролем, отмечено при постановке ОТ-ПЦР с пробами РНК из назофарингеального смыва и крови. Материал, полученный от этого больного, исследован с набором праймеров BNI к SARS-CoV, причем при постановке этого варианта ОТ-ПЦР был использован положительный контроль — РНК-транскрипт SARS-CoV, что позволило более точно проводить учет результатов реакции. Постановка ОТ-ПЦР с праймерами BNI также выявила образование амплификата искомой молекулярной массы при постановке проб РНК, полученных методом фенольной депротеинизации с набором «Векто-РНК-экстракция» из мокроты и цитратной крови больного. Полученные позитивные результаты послужили основанием для дальнейшего более детального изучения. С этой целью материал от этого больного доставлен в Институт молекулярной биологии

ГНЦ ВиБ «Вектор». Секвенирование кДНК проб, подозрительных на наличие SARS-CoV, показало, что полученные фрагменты не являются кДНК коронавируса SARS. За проведенные исследования по секвенированию ДНК-фрагментов коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам вышеназванного института и лично старшему научному сотруднику лаборатории молекулярной биологии РНК-вирусов В.А. Терновому.

В ходе вирусологических исследований на культуре клеток Vero E6 цитопатический эффект, свойственный SARS-CoV, не выявлен, несмотря на продолжительные сроки культивирования и два «слепых» пассажа [7]. Пробы клеток Vero E6, инокулированных материалом от больных, после завершения культивирования были исследованы в ОТ-ПЦР также с негативным результатом.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ проведено комплексное серологическое тестирование сывороток крови больных с целью выявления этиологического значения других патогенов, способных вызывать респираторный синдром, «атипичную пневмонию», а также тяжелую лихорадочную реакцию. Отрицательные результаты были получены при исследованиях на легионеллез, чуму, туляремию и дальневосточную scarлатиноподобную лихорадку. Антитела к лептоспирам *Icterohaemorrhagiae* в диагностическом титре 1:160 обнаружены в сыворотке крови одного больного, умершего на 12 день болезни. Специфические антитела к хламидиям не были выявлены ни у одного из шести обследованных. Антитела класса IgM к *Mycoplasma pneumoniae* также не были обнаружены ни у одного из обследованных, но IgG в низких титрах выявлены у всех обследованных, что, вероятно, обусловлено спонтанной инфицированностью населения этим или близкородственным возбудителем. Из девяти лиц, сыворотки крови которых тестировали на присутствие антител к хантавирусам, диагностический прирост титров антител выявлен у одного больного, что позволило установить окончательный клинический диагноз ГЛПС. Этот больной, возвращавшийся на каникулы из Китая, был выявлен в аэропорту г. Хабаровска с высокой температурой (до 39°C), слабостью, легкими катаральными явлениями и госпитализирован с предварительным диагнозом «атипичная пневмония?, инфекционный мононуклеоз». Титры специфических антител составили на 5 день болезни 1:64, на 11 день — 1:8000, на 14 день — 1:16000. Наиболее высокие титры антител (в четыре и более раз) были обнаружены при использовании антигена только вируса Seoul SR-11.

Бактериологически был исследован секционный материал от одного умершего с диагнозом «нижнедолевая пневмония». В результате проведенной работы изолирована культура *Klebsiella pneumoniae*.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТОРС является новой и малоизученной болезнью, поэтому ее диагностика, особенно в начальной

стадии, затруднена. Предложенным ВОЗ критериям для определения случая, подозрительного на ТОРС, могут соответствовать и заболевания другой этиологии, особенно в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и другими ОРВИ. Согласно рекомендациям ВОЗ отрицательные результаты лабораторных исследований на ТОРС не должны являться основанием для отмены подозрения на «атипичную пневмонию» [9] и, следовательно, для отмены дорогостоящих противоэпидемических мер, необходимых при подозрении на нее, как в учреждении, где госпитализирован больной, так и среди населения. Случай ТОРС может быть исключен, если альтернативный диагноз полностью объясняет все симптомы заболевания. В связи с этим установление этиологической причины на ранних стадиях болезни приобретает особую важность не только с медицинской, но и с экономической точки зрения.

Комплекс проведенных нами исследований позволил установить этиологический диагноз у трех больных с подозрением на «атипичную пневмонию»: ГЛПС, бронхопневмония клебсиеллезной этиологии (посмертно) и лептоспироз (посмертно). Кроме того, больному, выявленному в Приморском крае, предварительный диагноз «подозрение на ТОРС» был изменен на «токсокароз» после получения положительных результатов серологических анализов. Остальным пяти обследованным выставлены окончательные клинические диагнозы: нижнедолевая бронхопневмония (у трех больных, в том числе у одного умершего), ОРВИ, гайморит.

Полученные результаты диктуют необходимость проведения комплексного лабораторного обследования всех случаев заболевания с предположительным диагнозом ТОРС. Для осуществления наиболее полной этиологической расшифровки целесообразно уточнение оптимального спектра диагностических тестов к возбудителям ряда вирусных и бактериальных инфекций, включая легионеллез, ГЛПС, лептоспироз, грипп, хламидиоз и другие инфекции в зависимости от особенностей клинической симптоматики и результатов обследования на ТОРС.

Немаловажное значение имеют также вопросы подготовки проб, учитывая высокую лабильность РНК-содержащих вирусов. Сорбционные методы, в частности для набора «РИБО-сорб», предусматривающие многочисленные процедуры по отмывке и центрифугированию полученных препаратов РНК и ДНК, на наш взгляд, не обеспечивают достаточно полной сохранности РНК, поскольку все процедуры проводятся не на холоде, и степень очистки от белка, в частности нуклеаз, ниже, чем при использовании фенольной депротенинизации. Многочисленные процедуры создают условия для перекрестной контаминации проб. Наш многолетний опыт работы с РНК-содержащими хантавирусами и вирусом клещевого энце-

фалита позволяет отдавать предпочтение набору «Векто-РНК-экстракция» для получения вирусной РНК, обеспечивающему длительную сохранность РНК и возможность транспортировки осадка РНК под спиртом. Метод фенольной депротенинизации представляется нам более эффективным по сравнению с сорбционным методом при получении РНК из образцов секционного материала, крови и мокроты. Для получения препаратов РНК и ДНК можно рекомендовать набор для выделения ДНК/РНК из сыворотки и плазмы крови производства НПФ «Литех», также основанный на методе фенольной депротенинизации и в течение нескольких лет используемый нами для проведения исследований материала от больных бактериальными и вирусными инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безопасность работы с микроорганизмами I—II групп патогенности: Санитарные правила. СП 1.2.011—94. — М.: Информационно-издательский центр Госкомсанэпиднадзора России, 1994. — 152 с.
2. Лабораторная диагностика «атипичной пневмонии» (SARS) методом ПЦР: Временные метод. рекомендации. — М., 2003.
3. Определитель бактерий Берджи / Под ред. Дж. Хоулга, Н. Крига, П. Снита и др. — М.: Мир, 1997. — Т. 1. — 432 с.
4. Порядок учета, хранения и транспортировки микроорганизмов I—IV групп патогенности: Санитарные правила. СП 1.2.036—95. — М.: Госкомсанэпиднадзор России, 1996.
5. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome / Th.G. Ksiazek, D. Erdman, C.S. Goldsmith et al. // *New Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1953—1966.
6. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome / Ch. Drosten, S. Gunter, W. Preiser et al. // *New Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1967—1976.
- Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China / Y. Guan, B.J. Zheng, Y.Q. He et al. // *Sci. Express.* — 2003. — www.sciencexpress.org. (September, 4)
8. SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome / J.S.M. Peiris, S.T. Lai, L.L.M. Poon et al. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1319—1325.
9. WHO: Case Definitions for Surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). — <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en>
10. WHO recommended measures for persons undertaking international travel from areas affected by severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Wkly Epidem. Rec.* — 2003. — Vol. 78, № 14. — P. 97—120. — <http://www.who.int/wer>
11. WHO: Update 16 — Update on cases and countries. — 2003, April 1. — <http://www.who.int/csr/sars/archive/en/>