
ОПЫТ ПРОФИЛАКТИКИ ТОРС

УДК 616.24-002-022.6:614.4(57)

Г.Г. Онищенко, Е.П. Голубинский, А.Д. Ботвинкин, А.С. Марамович, А.М. Титенко, С.А. Косилко**ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ – НОВОЕ ИНФЕКЦИОННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ И ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЕГО ПРОФИЛАКТИКОЙ В АЗИАТСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ****Министерство здравоохранения России (Москва)
Научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока (Иркутск)**

Представлен обзор публикаций, директивных и инструктивно-методических документов ВОЗ, Правительства и Министерства здравоохранения Российской Федерации, подготовленных в связи с эпидемией ТОРС. Дана краткая характеристика новой болезни, описаны история открытия вируса, динамика заболеваемости и распространение ТОРС в мире в 2003 году. Приведены сведения о подозрительных случаях в России и основные данные по лабораторной и клинико-эпидемиологической диагностике. В заключительной части обзора рассмотрены меры, предпринятые для борьбы с ранее неизвестной инфекцией. Отмечены особенности Сибири и Дальнего Востока – региона страны, тесно связанного с наиболее пораженными ТОРС странами азиатского континента.

Ключевые слова: тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), эпидемиология, профилактика, санитарная охрана территории, Сибирь и Дальний Восток

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME (SARS) – A NEW INFECTIOUS DISEASE AND MAIN PROBLEMS OF ITS PROPHYLAXIS IN ASIAN PART OF RUSSIA**G.G. Onishchenko, E.P. Golubinsky, A.D. Botvinkin, A.S. Maramovich, A.M. Titenko, S.A. Kosilko****Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow
Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk**

Publications, directive and instructional-methodical papers of WHO, Government and Ministry of Public Health of Russian Federation prepared due to SARS epidemics are reviewed. A brief characteristics of the new disease is represented, the history of the virus discovery, the disease dynamics and SARS dissemination in the world in 2003 are described. Information about SARS suspected cases in Russia and main data on laboratory and clinical epidemiological diagnostics are represented. Measures undertaken for the new disease control are considered in the concluding part of the review. Peculiarities of Siberia and Far East (the region closely connected with the most SARS affected Asian countries) are marked.

Key words: severe acute respiratory syndrome (SARS), epidemiology, prophylaxis, sanitary protection of the territory, Siberia and Far East

ВВЕДЕНИЕ

Заболевание, получившее название ТОРС, стало наиболее ярким эпизодом, иллюстрирующим актуальность проблемы новых и вновь возвращающихся инфекций. Опыт расшифровки этиологии и организации противоэпидемических мероприятий в отношении этой инфекции продемонстрировал высокую эффективность международной кооперации и возросшие технологические возможности человечества в XXI веке. В беспрецедентно короткие сроки был обнаружен и детально охарактеризован возбудитель, описаны основные эпидемиологические закономерности ранее неизвестной контагиозной болезни и реализована ширококомасштабная система мероприятий, позволившая приостановить ее распространение. Основная часть полученных результатов оператив-

но опубликована, преимущественно в электронном виде, в считанные месяцы подготовлено несколько обзорных работ [2, 6, 11, 12, 14, 35]. В представленной сводке сконцентрированы, главным образом, материалы по эпидемиологии ТОРС и санитарной охране территории России от заноса и распространения новой инфекции с акцентом на азиатскую часть страны, наиболее близко расположенную к «эпицентру» эпидемии.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОРС

ТОРС (первоначальное название – «атипичная пневмония») – новая вирусная инфекция, впервые выявленная в 2003 г. [16]. Наиболее характерными признаками болезни являются быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность на фоне умеренно выраженных катаральных явлений и

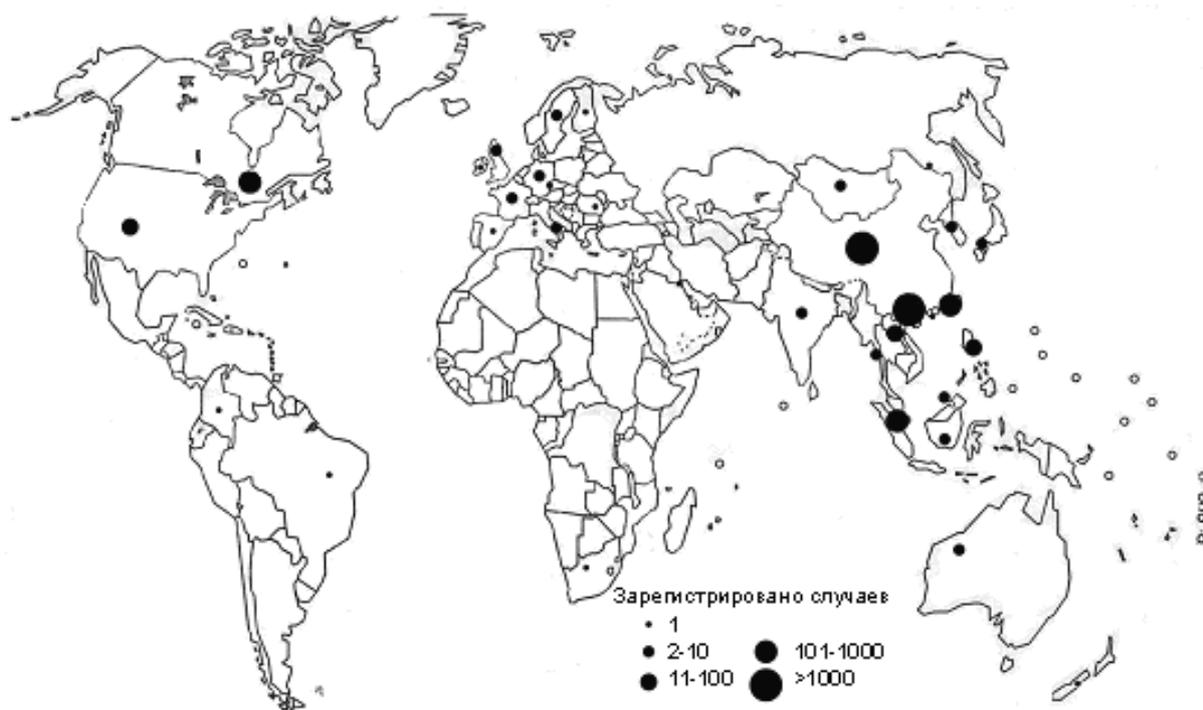


Рис. 1. Распространение ТОРС в мире по данным ВОЗ (август 2003 г.).

интоксикации с повышением температуры тела до 38 – 39 °С, ознобом, мышечными и головными болями. В начальной стадии болезни у многих больных отмечается диарея [7, 21, 35]. Впервые обнаруженная на юге Китая, инфекция в течение нескольких месяцев получила глобальное распространение, поразив 32 страны мира (рис. 1). По данным ВОЗ [37] общее число зарегистрированных случаев к августу 2003 г. составило более 8,4 тыс. человек, из которых 916 (11,0%) умерли (табл. 1). Летальность заболевания значительно варьировала в зависимости от возраста и составляла менее 1% – среди молодых людей до 24 лет включительно, 6% – в возрастной группе от 25 до 44 лет, 15% – от 45 до 64 лет и более 50% среди людей от 65 лет и старше [39].

Возбудитель болезни – РНК(+)–содержащий вирус. Это ранее неизвестный представитель семейства *Coronaviridae*, отличающийся по структуре генома от других коронавирусов человека и животных. Идентичный вирус выделен в разных точках мира от больных людей, связанных между собой эпидемиологической цепочкой [15, 22, 27]. В ходе расшифровки этиологии заболевания подозревались различные возбудители, включая «птичий» вариант вируса гриппа А, метапневмовирус человека, *Chlamidia pneumoniae* и др. Но только для нового коронавируса этиологическая роль доказана выполнением постулатов Коха: вирусом, выделенным от больных людей, успешно заражены обезьяны (*Macaca fascicularis*), у которых наблюдались признаки болезни на фоне размножения вируса в пораженных органах и тканях [29]. Кроме

того, показано нарастание титров антител к этому возбудителю в сыворотках больных, реконвалесцентов и здоровых людей, контактировавших с больными [15, 28].

Возбудитель ТОРС отнесен ко II группе патогенности, с учетом высокого общественного и индивидуального риска, особенно для некоторых категорий населения, а также из-за недостаточной изученности инфекции [2, 35, пр. 8]. По опыту первого года исследований, контагиозность болезни оценивается как умеренная. Возбудитель инфекции передается от человека к человеку при достаточно тесном контакте, менее эффективно, чем, например, вирус гриппа. Однако при этой инфекции описан феномен «суперраспространителя»: некоторые больные были способны заражать многих людей из своего окружения. В связи с этими обстоятельствами контагиозность во время различных вспышек сильно варьировала. В одних случаях заражалось до 50% людей, контактировавших с больными, в других заболевали лишь единицы из близкого окружения больных. Показано, что примерно для 80% больных отсутствовали данные о передаче инфекции другим людям [18, 35]. Этим объясняется своеобразный «кластерный» характер распространения инфекции, когда заболевание преимущественно выявлялось в группах людей, находившихся в близком контакте с «суперраспространителями». Основные группы риска – медицинские работники и близкие родственники больного. ТОРС – несомненно, одна из опасных нозокомиальных инфекций, способных выводить

* – ссылки с пометкой «пр.» см. в Приложении в соответствии с порядковыми номерами.

Сводные данные ВОЗ по заболеваемости ТОРС в мире [37]

Страна	Общее количество		Число заболевших медработников (%)	Число завозных случаев	Дата первого вероятного случая	Дата последнего заболевания
	заболевших	умерших (%)				
Австралия	6	0	0	6	24.03.03	01.04.03
Бразилия	1	0	0	1	03.04.03	03.04.03
Великобритания	4	0	0	4	01.03.03	01.03.03
Вьетнам	63	5 (8)	36	1	23.02.03	14.04.03
Германия	9	0	1	9	09.03.03	06.05.03
Индия	3	0	0	3	25.04.03	06.05.03
Индонезия	2	0	0	2	06.04.03	17.04.03
Ирландия	1	0	0	1	27.02.03	27.02.03
Испания	1	0	0	1	26.03.03	26.03.03
Италия	4	0	0	4	06.04.03	20.04.03
Канада	251	41 (17)	108 (43)	5	23.02.03	12.06.03
Китай	5327	349 (7)	1002 (19)	--	16.11.02	25.06.03
Китай, Гонконг	1755	300 (17)	386 (22)	--	15.02.03	31.05.03
Китай, Макао	1	0	0	1	05.05.03	05.05.03
Китай, Тайвань	665	180 (27)	83 (13)	50	25.02.03	15.06.03
Колумбия	1	0	0	1	02.04.03	02.04.03
Кувейт	1	0	0	1	09.04.03	09.04.03
Малайзия	5	2 (40)	0	5	14.04.03	22.04.03
Монголия	9	0	1 (11)	8	31.03.03	06.05.03
Новая Зеландия	1	0	0	1	31.03.03	05.04.03
Россия	1	0	0	--	05.05.03	05.05.03
Румыния	1	0	0	1	19.03.03	19.03.03
Сингапур	238	33 (14)	97 (41)	8	25.02.03	05.05.03
США	33	0	1	31	09.01.01	13.07.03
Тайланд	9	2 (22)	1 (11)	9	11.03.03	27.05.03
Филиппины	14	2 (14)	4 (29)	7	25.02.03	05.05.03
Финляндия	1	0	0	1	30.04.03	30.04.03
Франция	7	1	2	7	21.03.03	03.05.03
Швейцария	1	0	0	1	09.03.03	09.03.03
Швеция	3	0	0	3	--	---
Южная Африка	1	0	0	1	03.04.03	03.04.03
Южная Корея	3	0	0	3	25.04.03	10.05.03
Итого	8422	916 (11)	1725 (20)	176		

из строя медицинский персонал. По данным ВОЗ на медицинский персонал приходилось 20% всех зарегистрированных случаев ТОРС (табл. 1). Накопленный опыт свидетельствует, что болезнь может распространяться среди медицинских работников, несмотря на знания о мерах профилактики. Наиболее серьезные эпидемиологические осложнения наблюдались в госпиталях, отелях и крупных жилых комплексах густонаселенных районов мира. Другие социальные контакты (на транспорте и других местах общественного пользования) имели меньшее значение [2, 14, 35].

ТОРС можно охарактеризовать как инфекцию с множественными механизмами передачи возбудителя. Основной механизм передачи — аэрозольный (аспирационный), авторы оригинальных работ на английском языке характеризуют основной путь передачи как капельный [17, 18, 25]. Вирус в высоких концентрациях накапливается в слюне, слизи носоглотки и бронхов и выделяется во внешнюю среду при кашле, чихании и медицинских манипуляциях, применяемых для лечения больных с легочной недостаточностью. Заражение возможно как при вдыхании аэрозоля (в том числе могут

иметь значение вторичные аэрозоли), так и через предметы обихода и медицинский инструментарий без непосредственного контакта с больным. Кроме того, вирус в значительном количестве выделяется с фекалиями и мочой, что не исключает фекально-оральный механизм передачи. Считается, что экскременты и бытовые сточные воды могут быть дополнительными факторами передачи [21]. Показана возможность аэрогенного распространения инфекции через вентиляционную и канализационную системы современных зданий [14, 35]. Возбудитель достаточно устойчив во внешней среде и при комнатной температуре сохраняется до двух суток даже на гладких пластмассовых поверхностях, загрязненных выделениями больных, с чем связана необходимость текущей и заключительной дезинфекции в очагах. Для дезинфекции пригодны обычные дезинфицирующие средства в концентрациях, предусмотренных для неспорových микроорганизмов. В замкнутых помещениях эффективно применение дезинфицирующих рециркуляторов воздуха и ультрафиолетовых ламп [17, 25, 35, пр. 8]. Инкубационный период варьирует от 2 до 16 дней, но обычно составляет 2–7 дней. В первые дни болезни концентрация вируса в выделениях больного относительно низка и достигает максимума примерно к 10–15 дню от появления первых симптомов. Следовательно, больные более опасны в поздние сроки болезни [7, 21, 39]. У некоторых людей без симптомов болезни, обследованных во время вспышки, выявляется сероконверсия, но пока отсутствуют прямые доказательства того, что бессимптомные носители могут распространять инфекцию. Тем не менее, известны спорадические случаи ТОРС, при которых не удавалось установить ни источник инфекции, ни место заражения. Хроническое носительство не доказано. После выздоровления ВОЗ рекомендует 14-дневное наблюдение, пребывание в карантине после контакта с больным – 10 дней [35].

Первоисточник новой болезни не установлен. По-видимому, ретроспективные серо-эпидемиологические исследования позволят дать ответ на вопрос о том, возник ли этот вирус недавно или существовал и ранее, но прежде не попадал в поле зрения специалистов. Для доказательства антропонозной или зоонозной природы данного заболевания также необходимы дополнительные исследования. Известно, что семейство коронавирусов отличается большим разнообразием. Коронавирусы, поражающие человека и различных животных, как правило, видоспецифичны, но некоторые могут иметь широкий круг хозяев [6, 10, 35]. Вирус, вызывающий ТОРС, демонстрирует способность к многоступенчатой передаче от человека к человеку без снижения вирулентности, то есть ведет себя как возбудитель антропонозной инфекции. Однако не исключается наличие природного резервуара. Очень близкие, но не идентичные по структуре генома коронавирусы выделены на юге Китая от диких хищных млекопитающих. Под подозрением, по крайней мере,

три вида диких млекопитающих: гималайская цивета (*Paguma larvata*), китайский хорьковый барсук (*Melogole moschata*) и енотовидная собака (*Nyctereutes procyonoides*). Мясо этих животных используется в Китае в пищу и продается на рынках. При этом антитела к данному коронавирусу чаще обнаруживали у работников мясных рынков [2, 23, 26, 35]. Следует подчеркнуть, что енотовидная собака обитает во многих районах России, а жир и мясо этого животного используются как средство «народной» терапии. Вопрос о природном резервуаре, также как вопросы о естественном ареале и степени генетической variability возбудителя ТОРС пока остаются открытыми. Гипотеза об искусственном происхождении нового вируса и его умышленном распространении плохо согласуется с совокупностью накопленных эпидемиологических данных [30].

Распространение инфекции из первичного очага на юге Китая в другие страны мира хорошо документировано. На другие континенты и островные территории вирус заносили международные путешественники, находившиеся в инкубационном периоде или на начальных стадиях заболевания. Основное значение в распространении имел воздушный транспорт, но были задействованы и другие виды международных перевозок. Для развития вторичных вспышек было достаточно одного больного. Дальнейшее распространение инфекции обычно ограничивалось семейными и внутрибольничными очагами. По понятным причинам в семейных очагах и госпиталях стран юго-восточной Азии преобладали больные желтой расы; среди медицинского персонала и пациентов в Канаде болели люди разной расовой принадлежности. Заболевание регистрировалось среди людей разных возрастных групп, но дети болели сравнительно редко. Наибольшую опасность ТОРС представляет для пожилых людей, страдающих хроническими заболеваниями. Курящие также относятся к группе повышенного риска [7, 28].

Итак, результаты первых месяцев изучения новой болезни, свидетельствуют, что врачи столкнулись с весьма своеобразной инфекцией, заставившей вносить коррективы в сложившуюся систему международных медико-санитарных правил [33].

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Основные события, связанные с открытием, изучением ТОРС и проведением противоэпидемических мероприятий, подробно, по датам, описаны [35]. Остановимся на наиболее важных этапах, позволивших квалифицировать необычное респираторное заболевание, первоначально выявленное в юго-восточной Азии, как новую вирусную инфекцию. Впервые на необычный характер заболевания, клинически охарактеризованного как «атипичная пневмония», было указано в небольшой заметке, опубликованной ВОЗ [40]. В ней сообщалось о том, что с 26 ноября 2002г. по 9 февраля 2003г. в провинции Гуандун на самом юге Китая заболели 305 и умерли 5 человек. Уже на

этом этапе выявлены характерные группы риска — члены семей больного и медицинские работники. Очевидно, что заболевание отличалось тяжелым течением и не укладывалось в рамки обычной респираторной инфекции, так как были проведены лабораторные исследования на чуму, сибирскую язву, лептоспирозы и геморрагические лихорадки с отрицательным результатом.

Официальная информация за этот период отличалась скудностью, и особых причин для беспокойства не возникало. Но с конца февраля события стали нарастать как снежный ком. Ключевыми моментами явились вспышки в отеле и госпиталях в Гонконге и Ханое. В обоих случаях больные, приехавшие из Китая, послужили источником инфекции для больших групп людей из числа постояльцев отеля, медицинского персонала госпиталей и своих родственников. Эксперт ВОЗ Карло Урбани, работавший на вспышке в Ханое и первым обративший внимание на необычность и общественную опасность новой болезни, сам заразился и умер в конце марта [32]. Его именем предлагается назвать новый вирус [15]. В начале марта, после того как началась вспышка в госпитале в Гонконге, куда поступили заболевшие из отеля, заболевание получило свое собственное название — *severe acute respiratory syndrome* (SARS) или тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) [20, 35]. В середине марта заболевание распространилось за пределы азиатского материка. Выявлены случаи в Канаде и Сингапуре, связанные с отелем в Гонконге [18, 29]. Стало ясно, что необходимо вводить ограничения на посещение неблагополучных районов. По инициативе ВОЗ более 10 лабораторий из 9 стран мира объединили свои усилия с целью установить этиологию заболевания и разработать методы диагностики. Был налажен оперативный обмен пробами, которые анализировались независимо в разных лабораториях, а для обмена информацией создан специальный сайт в Интернете, куда заносились результаты исследований. Уже 18 марта ученые пришли к выводу, что имеют дело с новым, неизвестным науке патогеном [2, 11, 35].

Еще неделю спустя, специалисты из США и Гонконга впервые сообщили о выделении нового коронавируса от больных и продемонстрировали сероконверсию к этому вирусу у людей, вовлеченных во вспышку [20]. Очень быстро, в течение двух — трех недель, были получены базовые данные о возбудителе [15, 22, 27]. Основопологающими этапами, определившими этот успех, послужили выделение вируса в культуре клеток Vero E6 и определение с помощью электронной микроскопии характерных по морфологии коронавирусных частиц в материале от больных и в зараженных клетках. Ориентируясь на эти данные, быстро удалось решить следующую задачу: в ОТ-ПЦР с праймером к гену полимеразы коронавируса идентифицированы первые фрагменты генетического материала вируса. Дальнейшее было делом техники. В течение 12 дней 10 специалистов работали над расшифровкой генома и к середине апреля

опубликованы данные о полной нуклеотидной последовательности генома [38]. Сравнительный филогенетический анализ результатов секвенирования показал, во-первых, что вирус уникален, а во-вторых, наглядно продемонстрировал степень его родства с другими коронавирусами человека и животных. Ранее было известно два коронавируса, вызывающих респираторные заболевания у людей, но они обычно вызывали сравнительно легкие поражения верхних дыхательных путей. Новый вирус принадлежал к другой группе, более близкой к коронавирусам крупного рогатого скота [11, 35].

Открытие и описание возбудителя определили прогресс в разработке методов лабораторной диагностики заболевания, что, в свою очередь, послужило переломным моментом в эпидемиологических исследованиях и организации практических мероприятий по борьбе с новой инфекцией.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ ТОРС В МИРЕ

Динамика официально регистрируемой заболеваемости ТОРС в мире характеризуется острым взрывным началом в марте 2003 г. после скрытого, недостаточно документированного распространения инфекции в Китае на протяжении, по меньшей мере, двух с половиной месяцев. Внезапное возникновение новой инфекции на фоне эпидемии гриппа, сложность дифференциальной диагностики с ним на ранней стадии болезни, госпитализация заболевших в стационары общего профиля без соблюдения специальных мер защиты привели к быстрому нарастанию числа пораженных. К 23 апреля количество заболевших превысило 4 тыс., к 28 апреля увеличилось до 5 тыс., к 8 мая — до 7 тыс., к концу мая было зарегистрировано более 8 тыс. больных [24]. К началу мая вспышки в юго-восточной Азии и Америке достигли пика, после которого началось снижение заболеваемости. В течение июня 2003 г. о прекращении регистрации новых случаев в ВОЗ сообщили почти все страны. Наиболее поздние сообщения о рецидивах поступали из Канады и США, при этом последняя вспышка в Канаде оказалась связанной с другой разновидностью коронавируса [19]. В Сингапуре в августе описан случай предположительно внутрилабораторного заражения [41]. Возвращаясь к началу событий, следует подчеркнуть, что первые вероятные больные ТОРС ретроспективно датированы февралем в шести странах, а в США — даже началом января (табл. 1) — до того, как развернулись основные события в Гонконге и Ханое.

Кривая, характеризующая развитие ТОРС в Китае, отражает тенденцию распространения инфекции в мире (рис. 2). На первом этапе из 1 190 заболевших в этой стране 1 153 (96,9%) зарегистрированы в провинции Гуандун, в том числе 1 030 — в ее административном центре — Гуанчжоу. На втором этапе (с апреля 2003 г.) эпидемия быстро поразила центральные и северо-восточные провинции КНР, достигнув своего пика в конце апреля. Введение строгих ограничительных мероприятий

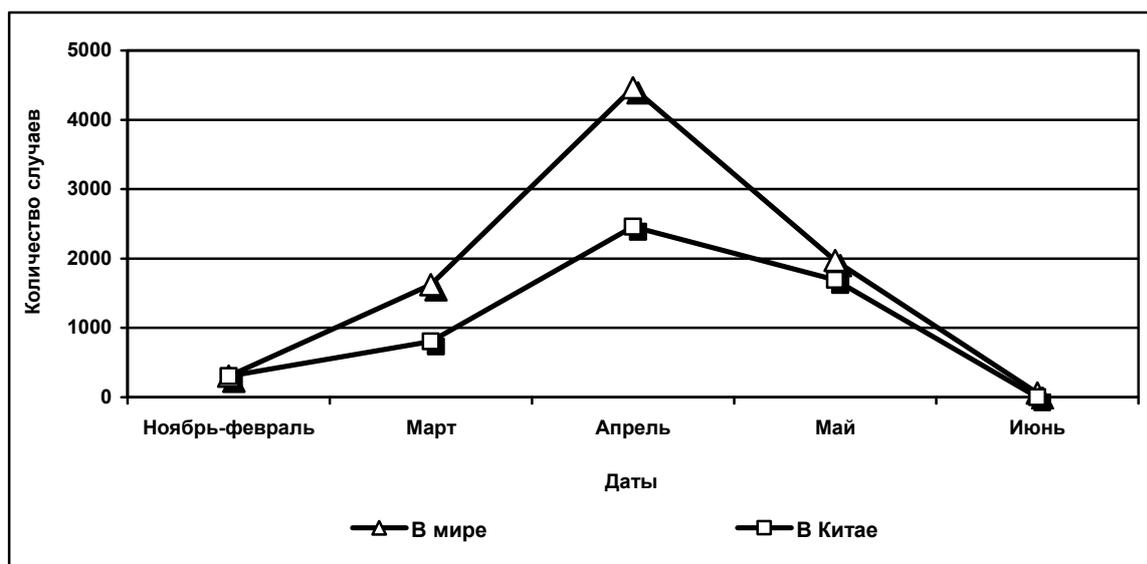


Рис. 2. Развитие ТОРС в Китае и мире.

привело к снижению уровня заболеваемости во второй декаде мая до 45, а в третьей — до 13 вновь регистрируемых случаев ежедневно. К концу мая количество реконвалесцентов существенно превышало число новых заболеваний, а подозрительных на «атипичную пневмонию» лиц было больше, чем подтвержденных [31].

Распространение ТОРС за пределами Китая отмечалось преимущественно в Евразии и Северной Америке. По данным ВОЗ инфекция поразила 32 страны мира, в которые установлено 176 случаев заноса инфекции (табл. 1, рис. 1). Вероятность заноса в значительной степени зависела от интенсивности международных пассажирских потоков из эндемичных районов Китая. Например, визиты граждан США в регионы высокого риска заражения явились причиной 31 случая завоза болезни в свою страну. В подавляющем большинстве стран, куда была импортирована инфекция, она не получила дальнейшего распространения. Лишь во Вьетнаме, Сингапуре, Гонконге, Тайване и Канаде выявлены вторичные вспышки, единичные случаи заражения отмечены в США и Великобритании [2, 14, 35, 37, 40]. В ряде случаев эпидемические очаги вторичного происхождения послужили в качестве эстафетных промежуточных этапов для транзита «атипичной пневмонии» в третьи страны. Так, из Вьетнама вынос инфекции произошел в Бангкок (Таиланд), из Сингапура в Германию. Следовательно, ТОРС наглядно демонстрирует возрастающую роль международных миграционных потоков и скоростных средств передвижения в глобальном распространении опасных инфекционных болезней. Эпидемические вспышки ТОРС в отдельных странах более детально проанализированы в специальных статьях и обзорах [14, 23, 31, 35].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации [13] к началу второго полугодия 2003 г. в стране было зарегистрировано

28 случаев подозрения на ТОРС, из которых 15 приходилось на Москву и Московскую область, 5 — на другие территории европейской части России (Ростовская, Пензенская области, республики Башкортостан и Мордовия) и 8 — на Сибирь и Дальний Восток (Амурская, Читинская, Сахалинская, Омская, Новосибирская области, Красноярский край). По предварительным сообщениям число случаев было значительно большим [2], но диагнозы снимались, так как подозрения часто основывались на данных, полученных до медицинского осмотра и обследования больных. Окончательный диагноз ТОРС установлен лишь у одного больного из г. Благовещенска с помощью комплекса лабораторных методов [4].

ЛАБОРАТОРНАЯ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика ТОРС, особенно на ранних стадиях заболевания, затруднена, так как аналогичные симптомы наблюдаются при многих респираторных заболеваниях. Поэтому для объективной оценки распространения новой инфекции чрезвычайно важная роль принадлежала лабораторной диагностике и эпиданамнезу. На первых этапах, пока отсутствовали тест-системы для серологических исследований, наиболее широко для экспресс-диагностики применялись молекулярно-генетические методы. На основе знаний о структуре генома вируса во многих лабораториях были подобраны праймеры для ОТ-ПЦР, позволявшей определять РНК вируса непосредственно в материале от больных и в объектах внешней среды. Последовательности праймеров и протоколы постановки реакции оперативно публиковались [11, 12, 36, пр. 14]. В нескольких отечественных лабораториях были сформированы наборы для постановки этой реакции. Министерством здра-

воохранения рекомендуется для использования тест-система Центрального НИИ эпидемиологии [пр. 29]. Опыт применения ОТ-ПЦР в неблагополучных по ТОРС районах свидетельствует, что вирусную РНК удавалось обнаружить в гомогенатах легких умерших больных в 100% случаев, в секретах респираторного тракта — в 32–68%, в зависимости от сроков (чаще в поздние сроки), в моче — в 42% и в стуле — в 97% в конце второй недели от начала болезни. В острой стадии болезни вирус обнаруживается в плазме крови и слюне [15, 21, 35]. При постановке этой реакции возникали вопросы, связанные как с отрицательными результатами на ранних стадиях болезни при обследовании явно больных, из-за недостаточной концентрации вируса в пробах, так и с ложноположительными результатами из-за погрешностей в постановке анализа. Положительные результаты, полученные в лабораториях первичного звена, нуждались в проверке в специализированных лабораториях. В лабораториях, выделивших вирус, были оперативно сформированы экспериментальные тест-системы для серологического анализа парных сывороток крови. Более ранний иммунный ответ удавалось зарегистрировать в непрямой реакции иммунофлюоресценции (начиная с 10 дня от начала болезни); иммуноферментный анализ позволял подтвердить диагноз в среднем после 20-го дня [12, 21, 28, 35]. Специфические антитела обнаруживали у 50% больных через две недели от начала болезни и у 93% — с конца третьей недели [35]. Выпуск тест-систем для серологической диагностики налажен в Германии. Принимаются меры по разработке и выпуску отечественных тест-систем. По-видимому, комплекс этих методов, не требующих изоляции и культивирования вируса в биологических системах, будет использоваться для лабораторной диагностики ТОРС в практических лабораториях.

Наиболее достоверным тестом остается изоляция вируса в культуре клеток (Vero или Vero E6). Цитопатический эффект в клетках появляется через 5–6 суток после заражения [15]. Чрезвычайно ответственным моментом является идентификация и типирование выделенного цитопатогенного агента. Даже в случае изоляции коронавируса необходимо доказать, что это именно возбудитель ТОРС. Так, например, во время вспышки в одном из госпиталей Канады в июле 2003 г., первоначально квалифицированной как вспышка ТОРС, выделенный возбудитель оказался ранее известным коронавирусом ОС43, вызывающим более легкое респираторное заболевание [19]. Диагностические исследования должны проводиться в соответствии с требованиями биологической безопасности при работе с возбудителями II группы патогенности в лабораториях, имеющих соответствующие условия [2, 3, 12, 15, 35]. Основные требования по отбору проб, упаковке, пересылке и исследованию материала изложены в документах ВОЗ и Минздрава России [34, пр. 13].

В области лабораторной диагностики и интерпретации результатов лабораторных тестов

остается много нерешенных проблем [4, 34]. Подчеркивается, что пробы исходного материала должны сохраняться до окончания исследования и при необходимости проверяться в национальных референс-лабораториях. Особенно это важно при выявлении первых случаев болезни на территории. Были разработаны клинико-эпидемиологические критерии, на основании которых больные считались подозрительными на ТОРС. Важнейшими эпидемиологическими признаками являются указания на недавнее посещение районов, где заболевание регистрировалось, и тесное общение с подозрительным больным. Диагноз считается вероятным, если у подозреваемого больного наблюдаются характерные рентгенологические изменения в легких и тяжелое течение болезни, особенно с летальным исходом. Диагноз у вероятного больного считается окончательным при лабораторном подтверждении [2, 5, 7, 35]. Эффективность лабораторной диагностики во многом зависит от оснащенности лабораторий, квалификации персонала, забирающего пробы и выполняющего исследования, отлаженности системы пересылки и хранения проб. Подготовлены специальные сводки по лабораторной диагностике ТОРС [3, 12, 35].

ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ И САНИТАРНАЯ ОХРАНА ТЕРРИТОРИИ

В ходе проведения противоэпидемических мероприятий, направленных против ТОРС, накоплен уникальный опыт. Ситуация осложнялась тем, что пришлось иметь дело с возбудителем, для которого ведущим является капельный путь передачи, а средства специфической профилактики и лечения не разработаны. Основной акцент был сделан на регулирование международных пассажирских перевозок и медицинском контроле в пунктах пересечения границ за состоянием здоровья пассажиров, въезжающих из неблагополучных по ТОРС стран. Официальные рекомендации ВОЗ по предотвращению глобального распространения новой инфекции были опубликованы в начале апреля [35, 40]. В неблагополучных странах были введены в действие жесткие меры, направленные на ограничение международных пассажирских потоков, изоляцию и раннее выявление больных, закрывались школы и рынки, широко использовались средства индивидуальной защиты органов дыхания [2, 14, 35]. В состоянии повышенной готовности были приведены лечебно-профилактические учреждения и диагностические лаборатории.

Руководствуясь сообщениями ВОЗ о появлении неизвестной болезни в Китае, Министерство здравоохранения Российской Федерации предприняло срочные меры, направленные на предупреждение заноса и распространения «атипичной пневмонии» на территорию России. Уже в документе от 3 февраля [пр. 1] рекомендовалось усилить контроль пассажиров воздушных судов, прибывающих из стран Юго-Восточной Азии, с целью активного выявления на борту больных острыми респираторными заболеваниями и пневмониями. Дальней-

шее осложнение эпидемиологической ситуации в данном регионе и вынос инфекции далеко за его пределы обосновали направленность комплекса противоэпидемических мероприятий [пр. 2]. Особое внимание уделялось повышению готовности органов и учреждений госсанэпидслужбы к работе в чрезвычайных ситуациях, экстренной изоляции больных в боксированные отделения, наблюдению за контактировавшими, мерам защиты медицинского персонала, личной профилактике членов экипажей авиалайнеров. Рекомендовалось ограничивать поездки в Китай, Сингапур, Вьетнам без особой необходимости.

Близость нашей страны к «эпицентру» эпидемии вызвала необходимость принятия экстренных управленческих решений, которые воплотились в создании рабочей группы Министерства здравоохранения России и принятии Постановления № 26 «О дополнительных мерах по недопущению завоза и распространения синдрома острого респираторного заболевания» [пр. 3]. Данным постановлением утверждался план организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий по предупреждению завоза и распространения на территории Российской Федерации «атипичной пневмонии», который предусматривал необходимость повышения эпидемиологической настороженности первичного звена здравоохранения на этапах обращения за медицинской помощью лиц с симптомокомплексом, схожим с «атипичной пневмонией», определения специализированных стационаров и автотранспорта для госпитализации этих больных, устанавливался порядок доставки клинического материала в базовые лаборатории для диагностических исследований, создание резерва лекарственных препаратов, оборудования, дезинфицирующих средств. Особое внимание требовалось уделить пресечению незаконной миграции из регионов высокого риска заражения, усилению санитарного контроля в пунктах пропуска через государственную границу и на основных транспортных магистралях, проведению через средства массовой информации санитарно-просветительской работы. В региональные центры ГСЭН и руководителям органов управления здравоохранения в апреле-мае были направлены памятки по клинике, профилактике «атипичной пневмонии», методам дезинфекции и письмо о работе с населением [пр. 9 – 12, пр. 17].

Оперативная оценка развития эпидемии в КНР, выход инфекции в Монголию и в приграничные с РФ территории потребовали временно максимально ограничить поездки россиян в эти страны, рекомендовать перенести сроки проведения международных деловых, культурных мероприятий с участием представителей государств из пораженных регионов, а также вплоть до особого распоряжения ограничить въезд граждан Китая, Монголии и не допускать возвращения обратно в Россию пассажиров транзитных международных рейсов при отказе их приема в конечном пункте назначения. Выявление первого больного ТОРС

в г. Благовещенске обусловило необходимость усиления надзора за гражданами, пересекающими государственную границу в пунктах перехода с обязательной термометрией и организацию «горячих» телефонных линий с сопредельными территориями [пр. 7, пр. 10, пр. 15, пр. 18]. Правительством Российской Федерации 16 мая принято Постановление № 290 «О временном приостановлении движения через пункты пропуска на отдельных участках государственной границы Российской Федерации с Китайской Народной Республикой и Монголией» [пр. 20]. Администрация и учреждения госсанэпиднадзора отдельных приграничных территорий по собственной инициативе принимали экстренные меры по ограничению пассажирских потоков иногда даже в разрез существующему законодательству.

После установления этиологии «атипичной пневмонии» и разработки методов экспресс-диагностики оперативно разработаны документы, регламентирующие этот раздел работы: временная инструкция по лабораторной диагностике SARS; временные методические рекомендации по лабораторной диагностике SARS методом ПЦР [пр. 8, пр. 14]; инструкция по порядку отбора проб при патологоанатомическом исследовании лиц, предположительно погибших от «атипичной пневмонии»; письмо о направлении материалов центрами ГСЭН в субъектах Российской Федерации для проведения исследований на закрепленных лабораторных базах [пр. 13, пр. 24] и Указание Первого заместителя Министра здравоохранения Российской Федерации «Об организации исследований по диагностике SARS и других инфекционных заболеваний методом ПЦР в ЦГСЭН» [пр. 28]. Подготовлена временная инструкция по организации и проведению дезинфекции при «атипичной пневмонии» для специалистов организаций и учреждений, имеющих право заниматься такого рода деятельностью [пр. 18].

Необходимость усиления санитарной охраны территории потребовала повысить эффективность взаимодействия органов и учреждений государственной санитарно-эпидемиологической службы и Федеральной пограничной службы РФ в проведении мероприятий по предупреждению заноса опасных инфекционных болезней человека, что было отражено в совместном распоряжении Первого заместителя Министра здравоохранения и Первого заместителя директора Федеральной пограничной службы РФ [пр. 16]. Признавая важность предотвращения завоза и распространения ТОРС на территории Содружества Независимых Государств, Минздрав России в соответствии с Соглашением о сотрудничестве в области санитарной охраны территории (Минск, 2001), распространил информацию об основных организационно-распорядительных документах, принятых в стране [пр. 4]. Прекращение регистрации ТОРС в мире позволило отменить ограничения на зарубежные поездки [пр. 27]. В этом же документе ТОРС обозначена как инфекция, на которую распространяются правила санитарной охраны территории страны и

определены профилактические меры в межэпидемический период. Для финансирования расходов, связанных с предупреждением распространения «атипичной пневмонии» в стране из резервного фонда Правительства РФ во II квартале 2003 г. было выделено 78,3 млн. рублей [пр. 21]. Распоряжением Правительства Российской Федерации № 665-р от 22 мая 2003 г. [пр. 22] был определен порядок деятельности отдельных министерств и ведомств по предотвращению распространения ТОРС на территории Российской Федерации.

Пакет документов, оперативно подготовленных специалистами Министерства здравоохранения России по «атипичной пневмонии» (см. Приложение), служил основой для центров ГСЭН в субъектах Федерации при проведении противоэпидемических и профилактических мероприятий по единой программе, учитывая региональные особенности международных связей и интенсивности миграционных потоков населения. Специалистами госсанэпиднадзора и лечебно-профилактических учреждений территорий проделана огромная организационная работа и проведен большой объем профилактических мероприятий, что в совокупности, несомненно, способствовало предупреждению заноса и распространения ТОРС на территории России, несмотря на крайне неблагоприятную ситуацию в соседних странах. Основное внимание было уделено территориям Сибири и Дальнего Востока в связи с их географическим положением и характером экономических и культурных связей со странами юго-восточной Азии.

Сибирь и Дальний Восток занимают 3/4 территории России, на которой проживает 1/5 часть ее населения. Сибирский и Дальневосточный округа Российской Федерации располагают колоссальным потенциалом природных ресурсов, что особенно привлекает экономические интересы стран Азиатско-Тихоокеанского региона (АТР), приобретающего статус наиболее динамично развивающегося центра мировой торговли. С другой стороны, административные территории Сибири и Дальнего Востока активно расширяют внешнеэкономические связи со странами АТР. Тем самым повышается роль и место Сибири и Дальнего Востока, как крупнейших составляющих России, в межрегиональной и мировой экономической интеграции XXI века. В настоящее время особенно интенсивно развивается торгово-экономическое сотрудничество между Россией и Китаем, торговый оборот в рамках которого превысил 10 млрд. долларов США. Дефицит собственных трудовых ресурсов и другие социально-экономические проблемы переходного периода привели к тому, что в регионе проживают сотни тысяч иностранных граждан, главным образом из Китая и Средней Азии, поддерживающих постоянные контакты с соотечественниками. «Челночная» и приграничная торговля служит важным экономическим фактором в жизни многих жителей Сибири и Дальнего Востока. Все это ведет к тому, что международные пассажирские и грузовые потоки с каждым годом

нарастают, и без них трудно представить дальнейшее развитие региона [1, 8, 10].

Сибирь и Дальний Восток — естественный перекресток железнодорожных, водных, автомобильных и воздушных путей, соединяющих АТР со странами Европы. Транспортно-коммуникационный коридор проходит по наиболее освоенным и заселенным территориям и обеспечивает сокращение времени доставки грузов по сравнению с морским путем в 2–3 раза. Транзитные грузы из стран АТР судами Дальневосточного морского пароходства перевозятся в порты Приморья и далее по железной дороге до пунктов назначения в России и странах Европы. Транссибирская магистраль включена в общую систему международных транспортных коридоров в качестве приоритетного маршрута в Евразийском сообщении.

Международные авиационные пассажирские перевозки из Китая, Японии и стран Юго-Восточной Азии осуществляются преимущественно через аэропорты г.г. Владивосток, Хабаровск, Иркутск, Красноярск, Новосибирск. Чартерные рейсы выполняются эпизодически по заказу туристических фирм из Южно-Сахалинска, Якутска, Читы, Улан-Удэ, Барнаула, Омска, Тюмени и других административных центров. Ежегодно этим видом транспорта перевозится почти два миллиона российских и иностранных граждан. Для Приморского и Хабаровского краев особое значение имеют морские пути сообщения, связанные более чем с 70 странами мира и объем пассажирских перевозок превышает 500 тыс. человек в год. Наряду с этим в последние годы ведущую роль в этом регионе приобретают грузопассажирские перевозки, выполняемые автомобильным транспортом во многие провинции Китая и Северной Кореи [8, 10].

Протяженность сухопутной государственной границы с Казахстаном, Монголией, Китаем и КНДР в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах составляет более 10 тыс. км. В этом регионе существуют 128 пунктов пропуска через границу, но только в 99 функционируют санитарно-контрольные пункты, часть из которых работает лишь в эпидемиологически значимый сезон. Наиболее высокая нагрузка приходится на СКП и СКО в пунктах пропуска на российско-китайской границе в Приморском, Хабаровском краях, Амурской и Читинской областях, где в течение 2002 г. досмотрено 3,5 млн. человек. Как правило, СКП располагаются в приспособленных помещениях. Зачастую они не имеют условий для временной изоляции подозрительных инфекционных больных, не обеспечены достаточным количеством защитной одежды и необходимым запасом дезинфицирующих препаратов, специальным транспортом, средствами оперативной связи и оргтехникой.

Естественно, что расширение и интенсификация международных связей, упущение пограничного режима в пунктах пропуска через государственную границу повышают вероятность проникновения опасных болезней. Известны факты заноса холеры, малярии, сыпного тифа, дифте-

рии на территорию региона из сопредельных стран; постоянно существует угроза заноса чумы из природных очагов Монголии и Китая. События, связанные с ТОРС, еще раз подчеркнули необходимость совершенствования системы санитарной охраны территории, включая юридическое, организационное и материально-техническое ее обеспечение. Особенно напряженная ситуация возникла в пунктах сухопутного пересечения границы с Китаем в Приморском и Хабаровском краях, Амурской и Читинской областях. Мероприятия, направленные на ограничение перевозок, предпринимаемые по линии территориальных и транспортных ЦГСЭН, наталкивались на трудно преодолимые препятствия юридического и экономического характера. Тем не менее, удалось дополнительно оснастить многие СКП, упорядочить пассажирские перевозки и улучшить медико-санитарный контроль.

Приобретенный опыт борьбы с ТОРС высветил многие слабые места в организации санитарной охраны восточных регионов России и страны в целом. Очевидна необходимость дополнительного оснащения вирусологических лабораторий и подготовки вирусологов практических лабораторий к использованию современных методов экспресс-диагностики. Из 20 лабораторий территориальных центров ГСЭН Сибири и Дальнего Востока к началу эпидемии ТОРС лишь единицы имели оборудование и опыт работы с ПЦР на РНК-содержащие вирусы. В настоящее время этот пробел ликвидируется. Требуется совершенствования система доставки проб для диагностических исследований, реагентов и препаратов по холодовой цепи с учетом специфики региона и большой удаленности лабораторий первичного звена от референс-центров. Требуется заблаговременная подготовка госпитальной базы и медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений для предотвращения внутрибольничного распространения инфекции.

Вряд ли можно сомневаться, что предпринятые на национальном и глобальном уровнях меры способствовали сокращению масштабов эпидемического распространения ТОРС и снижению заболеваемости этой инфекцией. Однако остается много неясных вопросов, касающихся прогноза ситуации на будущее. Некоторые из них сформулированы в обзоре немецких исследователей, опубликованном в июле 2003 г. [35]. В какой степени купирование ситуации связано с эндемичным характером заболевания и сезонностью? Закрепится ли это заболевание в тех странах, где оно было зарегистрировано в 2003 г., и продолжится ли его распространение по планете? Что произойдет в случае распространения ТОРС в развивающихся странах с высокой долей ВИЧ-инфицированного населения?

Независимо от прогноза, накопленные о ТОРС сведения дают все основания для включения этой болезни в число особо опасных инфекций, на которые распространяются международные медико-санитарные правила. ТОРС соответствует основным критериям для этой категории инфекционных болезней [2, 9, 22]. Эпидемические

вспышки ТОРС имели большой социально-политический резонанс и нанесли значительный ущерб экономике ряда стран. Серьезность ситуации вынуждает принимать дополнительные меры, направленные на совершенствование санитарной охраны территории страны и повышение готовности к борьбе с ТОРС и другими инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных болезней в Сибири / Под ред. Г.Г.Онищенко. — М.: ВУНМЦМЗ РФ, 1999. — 213 с.
2. Атипичная пневмония (SARS, ТОРС) и санитарная охрана территории / Г.Г.Онищенко, Ю.М.Федоров, В.П.Топорков и др. // Пробл. особо опасных инфекций. — Сб. науч. тр. / Под ред. В.В.Кутырева. — Саратов, 2003. — Вып. 85. — С. 3—19.
3. Безопасность работы с микроорганизмами I—II групп патогенности: Санитарные правила СП 1.2.011-94. — М.: Информационно-издательский центр Госкомсанэпиднадзора России, 1994. — 152 с.
4. Выделение и идентификация возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) от больного «атипичной пневмонией» / Г.Г.Онищенко, Н.Т.Васильев, В.А.Максимов и др. // Журн. микробиол. — 2003. — №5. — С. 109—112.
5. Лабораторная диагностики вируса тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в России и Республиках Средней Азии / Матер. семинара ВОЗ, проходившего в Москве 16—19 сентября 2003 г. — <http://www.gsen.ru/whosars/index.html>
6. Коронавирус SARS — возбудитель атипичной пневмонии: Временные методические рекомендации / В.И.Покровский, В.В.Малеев, О.И.Киселев и др. — СПб. — М.: Президиум РАМН, 2003. — 28 с.
7. Малеев В.В. Клиника и дифференциальная диагностика тяжелого острого респираторного синдрома / В.В.Малеев, О.И.Киселев. — http://www.gsen.ru/doc/inf_2510_10137-03-32.html (19.09.2003).
8. Научное обоснование пограничной политики по санитарной охране территории Российской Федерации. Подтема: Научное обоснование пограничной политики по санитарной охране Российской Федерации в регионах Сибири: Отчет о НИР / Иркут. науч.-исслед. противочумн. ин-т Сибири и ДВ; Руководитель А.С.Марамович. Гр 01970009307; Инв. №02.2.00104103. — Иркутск, 2000. — 88 с.
9. Онищенко Г.Г. Актуальные направления совершенствования санитарно-эпидемиологической охраны территории от завоза и распространения особо опасных вирусных инфекций / Г.Г.Онищенко, А.М.Титенко // См. этот номер.
10. Санитарная охрана территории от заноса и распространения карантинных инфекций в условиях Приморского края / Г.П.Мурначев, А.С.Марамович, В.В.Фисенко и др. // Пробл. особо опасных инфекций: Сб. науч. тр. / Под ред. В.В.Кутырева. — Саратов, 2002. — Вып. 84. — С. 121—132.
11. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), вызываемый коронавирусом / С.В.Нете-

- сов, В.М. Блинов, Т.Ю. Иванькина и др. — <http://www.gsen.ru/doc/review> (22.05.2003).
12. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). Особенности лабораторной диагностики / А.Н. Куличенко, С.Б. Гагарина, Н.А. Осина и др. // Пробл. особо опасных инфекций: Сб. науч. тр. / Под ред. В.В. Кутырева. — Саратов, 2003. — Вып. 85. — С. 164—170.
13. Число случаев подозрения на тяжелый острый респираторный синдром в Российской Федерации на 1 июля 2003г. — <http://www.gsen.ru/datasars.html> (31.07.2003).
14. Эпидемии ТОРС в мире / Г.Г. Онищенко, А.С. Марамович, С.А. Косилко // См. этот номер.
15. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome / T.G. Ksiazek, D. Erdman, C. Goldsmith et al. — <http://www.nejm.org>. (April 10, 2003).
16. Acute respiratory syndrome, China // *Wkly Epidem. Rec.* — 2003. — Vol. 78, №7. — P. 41. — http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en
17. CDC. Infection control precautions for aerosol-generating procedures on patients who have suspected severe acute respiratory syndrome (SARS). — <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm> (March 20, 2003).
18. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome. — Singapore, 2003 // *MMWR.* — 2003. — Vol. 52. — P. 405—411. — <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
19. CDC. Update 8-14-03: Outbreak Notice: Respiratory illness in long-term care facility in British Columbia, Canada. August 14, 2003. — http://www.health.gov.on.ca/english/public/updates/archive/hu_03/hu_sars.html
20. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome — Worldwide, 2003 // *MMWR.* — 2003. — Vol. 52. — P. 241—248. — <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
21. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus associated SARS pneumonia: a prospective study / J.S. Peiris, C.M. Chu, V.C. Cheng et al. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1767—1772. — <http://image.thelancet.com/extras/03art4432>
22. Coronavirus as possible cause of severe acute respiratory syndrome / J.S.M. Peiris, L.L. Lai Poon. et al. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1319—1325. — <http://image.thelancet.com/extras/03art3477>
23. Cyranoski D. Virus detectives seek source of SARS in China's wild animals / D. Cyranoski, A. Abbott // *Nature.* — 2003. — Vol. 423, №6939. — P. 467. — http://www.who.int/csr/don/2003_05_23b/en
24. Drazen J.M. One hundred days into the outbreak / J.M. Drazen // *New Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 249, № 4. — P. 319—320. — <http://www.nejm.org/july>
25. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS) / W.H. Seto., D. Tsiang, R. Yung. et al. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1519—1520. — <http://SARSreference.com/>
26. Enserink M. Infectious diseases. Clues to the animal origins of SARS / M. Enserink // *Science.* — 2003. — Vol. 300. — P. 1351. — <http://www.sciencemag.org>
27. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome / C. Drosten, S. Gunther, W. Preiser et al. // *New Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1967—1976. — <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJM> (April 10, 2003).
28. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada / S.M. Poutanen, D.E. Low, B. Henry et al. — <http://www.nejm.org> (March 31, 2003).
29. Koch's postulates fulfilled for SARS virus / R. Fouchier., T. Kuiken, M. Schutten et al. // *Nature.* — 2003. — Vol. 423. — P. 240.
30. Kwik G. So that can we learn about epidemics after recovering from SARS / G. Kwik // A publication of The Johns Hopkins Center for Civilian Biodefense Strategies. *Biodefense Quarterly.* — 2003. — Vol. 5, №2. — P. 1—2.
31. Qiang G. National response to SARS: Peoples Republic of China: WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) / G. Qiang. — Kuala Lumpur, 17—18 June, 2003. — <http://SARSReference.com/link.php>
32. SARS and Carlo Urbani / B. Reilley, M. Herp., D. Sermand et al. // *New Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 20. — P. 1951—1952. — <http://www.nejm.org>
33. Revision of the International Health Regulation. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): WHO. Fifty-Sixth World Health Assembly. — 2003, May 17. — P. 1—7.
34. Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnostic tests. — WHO (01.05.2003). — <http://www.who.int/csr/sars/sampling/en/print.html>
35. SARS Reference — 07.2003 / B.S. Kamps, C. Hoffmann. — <http://www/SARSReference.com>. — 146 p.
36. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): Laboratory diagnostic tests. — WHO (01.05.2003). — <http://www.who.int/csr/sars/diagnostictests/en/print.html>
37. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 — 7 August 2003. — <http://www.who.int/csr/sars/country/en/country> (August. 15.2003).
38. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus / M.A. Marra, Jones, C.R. Astell et al. // *Science.* — 2003. — Vol. 300. — P. 1399—1404. — <http://www.sciencemag.org>
39. WHO Update 49. SARS case fatality rate, incubation period. — <http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003-05-07>
40. WHO Update 92. Chronology of travel recommendations, areas with local transmission. — http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_02/en
41. WHO, Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore. — http://www.who.int/csr/don/2003_9_10/en/print.html.