

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 928.8:616.9-036.2

Петров А.А., Карулина Н.В., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В.

АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЙ БЛИЖНЕВОСТОЧНЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ СИНДРОМОМ В НЕЭНДЕМИЧНЫХ РЕГИОНАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Московская область, Россия, г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11

В обзоре проанализированы случаи заболевания человека, вызванные новым коронавирусом (MERS-CoV) в неэндемичных регионах. Рассмотрены некоторые эпидемиологические характеристики этиологического агента заболевания, возможные основные и промежуточные резервуары возбудителя в природе, механизмы передачи инфекции, современные методы диагностики заболевания и идентификации возбудителя, перспективные направления разработки средств профилактики и лечения. Возможность появления в неэндемичных регионах эпидемических вспышек MERS вследствие случайного завоза возбудителя лицами, прибывшими из стран Ближнего Востока, обуславливает необходимость разработки комплекса эффективных противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: обзор; коронавирус; респираторная инфекция; резервуар возбудителя; механизм передачи инфекции; вирулентность; эпидемическая вспышка; риск летального исхода; первичные случаи заболевания; вторичные случаи заболевания.

Для цитирования: Петров А.А., Карулина Н.В., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Анализ случаев заболеваний ближневосточным респираторным синдромом в неэндемичных регионах. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(6): 294-300. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-6-294-300>.

Petrov A.A., Karulina N.V., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V.

THE ANALYSIS OF CASE OF MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME IN NO ENDEMIC REGIONS

Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 141306, Sergiev Posad, Russia

The causes of human's disease caused by novel coronavirus (MERS-CoV) in no endemic regions are analyzed in this review. The some epidemiologic characteristics of etiologic agent of disease, possible main and intermediate reservoirs of agent in the nature, mechanism of agents transmission, modern methods of diagnostics and identification of agent, perspective trends of elaboration of therapeutics for special prophylactic and current of diseases are viewed. The possibility of existing in no endemic regions outbreaks of MERS as the result of accidental acquire by persons, arrival from Middle East countries, determines of elaboration of complex effective epidemic measures.

Keywords: review; coronavirus; Middle East respiratory syndrome; respiratory infection; agent's reservoir; ways of infection's transmission; virulence; epidemic outbreak; risk of death; primary cases of disease; secondary cases of disease.

For citation: Petrov A.A., Karulina N.V., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. The analysis of case Middle East respiratory syndrome in no endemic regions. *Epidemiologiya I infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2018; 23(6): 294-300. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-6-294-300>.

For Correspondence: *Sergey V. Borisevich*, Doctor of Biology, Professor, Head of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 141306, Moscow region, Sergiev Posad-6, Oktyabrskaya str., 11, Russia. E-mail: 48cnii@mil.ru

Information about authors:

Petrov A.A., <http://orcid.org/0000-0002-9714-2085>

Karulina N.V., <http://orcid.org/0000-0001-7781-5249>

Sizikova T.E., <http://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Lebedev V.N., <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Borisevich S.V., <http://orcid.org/0000-0002-5742-3919>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 07.10.2018

Accepted 12.02.2019

Для корреспонденции: *Борисевич Сергей Владимирович*, доктор биол. наук, проф., член-корр. РАН, Начальник Института, E-mail: 48cnii@mil.ru

Ближневосточный респираторный синдром человека (англ. Middle East Respiratory Syndrome – MERS) – новое особо опасное инфекционное заболевание, вызываемое представителем рода бетакоронавирусов.

Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы с одноцепочечной «плюс» РНК с размерами генома от 25 до 32 тыс. нуклеотидов, вызывающие респираторные и кишечные заболевания животных и человека. Геномы коронавирусов обладают самым большим размером из известных геномов РНК-содержащих вирусов [1, 2].

Коронавирусы образуют подсемейство *Coronavirinae* в пределах семейства *Coronaviridae*, порядка *Nidovirales*. Согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV), в настоящее время семейство *Coronaviridae* включает 4 рода: *Alphacoronavirus*, *Beta-coronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*. Коронавирусы распределены по родам на основании определения степени гомологии для семи высококонсервативных доменов репликазного полипротеина [1, 3].

Генетическое разнообразие коронавирусов обеспечивается высокой частотой их мутационной и рекомбинационной изменчивости [1, 4, 5]. Эти факторы способствуют появлению коронавирусов с новыми свойствами, способными адаптироваться к новым хозяевам и экологическим нишам, что может привести к возникновению эпидемий и эпизоотий.

На глобальном популяционном уровне у человека поддерживается циркуляция 4 различных коронавирусов. Это HCoV-OC43 и HCoV-229 (коронавирусы, вызывающие инфекционный процесс верхних дыхательных путей у человека), выявленные до 2002 г. Два других коронавируса – NL63 и HKU1 – вызывающие заболевания верхних и нижних дыхательных путей, были идентифицированы после пандемии SARS 2002-2003 гг., в ходе которой выявлено около 8000 лабораторно подтвержденных случаев заболевания, летальность среди заболевших составляла около 10% [6].

Клиническая картина SARS характеризовалась первичной вирусной пневмонией с выраженным респираторным синдромом. Пандемия SARS показала потенциальную угрозу коронавирусов для здравоохранения [6].

Информация о выявлении нового коронавируса, впоследствии получившего название «коронавирус MERS» (MERS CoV), появилась на сайте ВОЗ 25 сентября 2012 г. Описаны случаи тяжелой инфекции, характеризующиеся респираторными симптомами с нарастающей пневмонией. При осложнениях у больных развивалась острая почечная недостаточность [7].

Вирус MERS был впервые выделен в Меди-

цинском Центре Эразма Роттердамского (EMC) из пробы мокроты от больного, заболевание которого в дальнейшем завершилось летальным исходом [8].

В ходе проведенных эпидемиологических исследований были получены доказательства возможности передачи MERS от больного здоровому человеку респираторным путем [9-12]. Имеет место быть респираторный путь передачи инфекции от человека к человеку, что потенциально определяет возможность возникновения эпидемической вспышки с высокой летальностью [12]. Инкубационный период заболевания, вызванного этим коронавирусом, составляет около 5 сут [13, 14]. Группой повышенного риска являются люди с выраженным иммунным дефицитом или с хроническими почечными или легочными заболеваниями.

Так как данные серологических исследований указывают на отсутствие циркуляции вируса среди населения эндемичных регионов [8], наиболее вероятно, что MERS имеет зоонозную природу. Естественным резервуаром вируса в природе являются рукокрылые [15-18]. Передача MERS CoV человеку может проходить непосредственно от рукокрылых или, как и вирус SARS-CoV [19], через промежуточное звено, которым являются верблюды-дромадеры. Однако не все первичные случаи заболевания могут быть связаны с контактами с этими животными. В этой связи необходимо отметить, что к вирусу MERS чувствительны, кроме верблюдов-дромадеров, ламы и свиньи. Лошади и овцы к вирусу MERS нечувствительны [20].

Возможный механизм возникновения вспышки MERS в эндемичном регионе представлен на рисунке.

Всего к настоящему времени (по состоянию на 20.02.2018 г.) зарегистрировано 2143 лабораторно подтвержденных случаев заболеваний, вызванных вирусом MERS, из которых 750 случаев завершились летальным исходом [20, 21]. Летальный исход заболевания у людей в возрасте старше 60 лет наиболее высок (48,2%, доверительный интервал с уровнем надежности $P = 0,05-35,2...61,3\%$) [22]. У больных без лечения вероятность летального исхода в 7,8 раза выше по сравнению с больными, получившими стационарное лечение [22].

Эндемичным регионом по данному заболеванию являются страны, расположенные на Аравийском полуострове.

Целью настоящего обзора является анализ случаев заболеваний MERS в неэндемичных регионах.

Установлено, что все первичные случаи заболевания в том или ином регионе так или иначе связаны с посещением стран, расположенных



Возможная схема формирования эпидемических вспышек заболевания, вызываемых MERS CoV.

на Аравийском полуострове. Так, филогенетический анализ показал, что штамм, выделенный от 69-летнего больного в Греции, заболевшего после посещения Саудовской Аравии в апреле 2014 г., является близкородственным по отношению к штаммам, выделенным в этот же период в Саудовской Аравии от больного человека и в Саудовской Аравии и Катаре от верблюдов дромадеров [23, 24].

Для эпидемиологической характеристики заболевания это имеет чрезвычайно большое значение, так как данный регион является ведущим центром нефтедобычи. Кроме того, Саудовскую Аравию во время хаджа ежегодно посещают миллионы мусульман, проживающих во многих странах ми-

ра [25]. Глобальный характер миграции людей и высокоразвитый туризм в наше время может стать причиной непредсказуемого появления MERS и на других континентах [26, 27]. При этом, механизм возникновения эпидемических вспышек ограничен двумя последними звеньями схемы, представленной на рисунке.

Количество завозных случаев MERS в неэндемичных регионах по состоянию на 1 января 2018 г. представлено в табл. 1.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, число случаев заболевания MERS в странах, расположенных в неэндемичных по вирусу регионах, является ограниченным. Исключение составляет вспышка MERS в Южной Корее в 2015 г., в

Таблица 1

Количество случаев заболеваний MERS в эндемичных регионах [20, 21]

Государство	Количество больных		Вторичные случаи заболевания	
	заболевших	погибших	Случаи внутрисемейного заражения	Нозокомиальная инфекция
Алжир	1	1	Не отмечены	Не зарегистрирована
Австрия	1	0	Не отмечены	Не зарегистрирована
Великобритания	6	4	3	2
Германия	4	2	2	Не зарегистрирована
Греция	1	0	Не отмечены	-«-
Египет	2	2	-«-	-«-
Иордания	2	1	-«-	-«-
Иран	2	1	-«-	-«-
Испания	2	0	-«-	-«-
Италия	2	0	-«-	-«-
Китай	1	0	-«-	-«-
Ливан	2	1	-«-	-«-
Малайзия	2	0	-«-	-«-
Нидерланды	1	0	-«-	-«-
США	2	0	-«-	-«-
Таиланд	2	1	-«-	-«-
Тунис	3	1	1	-«-
Турция	2	0	Не отмечены	-«-
Филиппины	4	2	1	1
Южная Корея	186	36	19	167

ходе которой выявлено в общей сложности 169 лабораторно подтвержденных случаев заболевания. Источником вспышки был единственный больной, незадолго до приезда в Южную Корею посетивший страны, расположенные на Аравийском полуострове (Объединенные Арабские Эмираты, Саудовская Аравия и Бахрейн) [28].

Вспышка в Южной Корее была самой крупной по масштабу за всю историю наблюдений. Всего зарегистрировано 186 лабораторно подтвержденных случаев заболевания, 36 из которых завершились летальным исходом [29]. Для сравнения – во время самой большой вспышки MERS в эндемичном регионе распространения возбудителя (Саудовская Аравия, г. Аль-Ахза, 2012 г.), заболело 23 человека [15].

Вспышка MERS в Южной Корее возникла в результате завоза возбудителя 68-летним гражданином Южной Кореи, который 4 мая 2015 г. возвратился в г. Сеул после посещения Бахрейна, ОАЭ, Саудовской Аравии и Катара.

Динамика вспышки в Южной Корее выглядела следующим образом. Первый заболевший вернулся 4 мая 2015 г., симптомов заболевания на момент возвращения не было. 11 мая появились симптомы заболевания. 12-15 мая проводилось амбулаторное лечение. 15 мая больному был госпитализирован. 20 мая был поставлен диагноз MERS. В этот же день выявлены новые случаи заболевания: 64-летняя жена больного, его 71-летний коллега по работе и два медицинских работника, участвовавших в

лечении вторичного больного. К 29 мая зафиксировано 12 новых подтвержденных случаев MERS и 120 выявленных контактеров, находившихся под наблюдением [7].

Средний инкубационный период во время вспышки MERS в Южной Корее составил 6 сут (доверительный интервал с уровнем надежности $p = 0,05$ от 4 до 7 сут). Время между появлением первых симптомов заболевания и идентификацией возбудителя – 6,5 сут (доверительный интервал с уровнем надежности $p = 0,05$ от 4 до 9 сут) [30].

Нозокомиальная инфекция выявлена в 12 госпиталях, где были размещены заболевшие в ходе вспышки [31]. В госпитале, в который был помещен первичный больной, зарегистрировано 25 вторичных и 11 третичных случаев заболевания [30].

Средний риск летального исхода заболевания при вторичных и третичных случаях составлял 21% (доверительный интервал с уровнем надежности $p = 0,05$ – 14...31%) [32].

Демографическое описание лабораторно подтвержденных случаев MERS в Южной Корее в мае, июне 2015 г. представлено в табл. 2.

Данные сравнения эпидемических характеристик вспышки MERS в Южной Корее в мае, июне 2015 г. с другими вспышками MERS, главным образом в эндемичных регионах, представлены в табл. 3.

Н. Nishiura и соавт. [28] провели изучение динамики гетерогенной трансмиссии MERS в Южной Корее (май-июль 2015 г.) по результатам ретроспективного эпидемиологического анализа. Об-

Таблица 2

Демографическое описание подтвержденных случаев MERS в Южной Корее в мае, июне 2015 г. [32]

Характеристики	Все случаи заболевания. n = 166	Летальный исход заболевания. n = 24
	Число случаев/%	Число случаев/%
Возрастная группа, лет		
0-18	1 (1%)	0
19-39	31 (19%)	0
40-59	64 (39%)	5 (21%)
60-79	61 (37%)	16 (67%)
≥ 80	9 (5%)	3 (13%)
Пол		
Мужчины	101(61%)	17 (71%)
Женщины	65 (39%)	7 (29%)
Род занятий		
Медицинские работники	30 (18%)	0
Другие	136 (82%)	24 (100%)

Таблица 3

Сравнение эпидемических характеристик вспышки MERS в Южной Корее в мае, июне 2015 г. с другими вспышками MERS

Характеристики	Вспышки	
	Южная Корея, 2015 г.	Другие регионы, 2012-2014 гг.
Средний инкубационный период, сут	6,7	5,2
Средний период между последовательными случаями заболевания, сут	12,6	9,5
Риск летального исхода у заболевших, процент*	21	21
Средний возраст заболевших (интервал), лет	55,4 (16...87)	56 (16...94)
Доля мужчин среди заболевших	61	77
Доля медицинских работников среди заболевших	18	31
Источник	7	2, 3, 25

Примечание. * - для вторичных случаев заболевания.

работаны данные о 186 лабораторно подтвержденных случаях MERS.

При проведенной реконструкции древа трансмиссии установлено, что отношение количества вторичных случаев заболевания к первичным составляет 52,1. Индекс трансмиссии, определяемый как число вторичных случаев, возникших вследствие контакта с заболевшим в восприимчивой популяции, был ниже эпидемического порога для MERS, что в известной мере объясняет тот факт, что рассматриваемая эпидемическая вспышка не переросла в крупномасштабную эпидемию [14]. Число вторичных случаев, вызванных одним первичным, варьировало в широком диапазоне – среднее значение 4,0 при доверительном интервале с уровнем надежности $P = 0,01$ 0...63,7) [33].

Значительная часть вторичных случаев связана с развитием нозокомиальной инфекции [32].

По результатам эпидемиологического анализа разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать такие показатели, как ожидаемое количество случаев вторичной трансмиссии, количество новых случаев заболеваний на конкретный срок после начала вспышки, индекс трансмиссии, ожидаемое количество вторичных случаев заболевания после вероятного инфицирования вследствие контакта с заболевшим [28].

Эпидемиологический анализ вспышки MERS в Корее в 2015 г. в известной мере ставит под сомнение ранее полученные данные, согласно которым при вторичных случаях MERS, т.е. заболевания у людей, заразившихся от первичного случая, заболевание протекает легче [13]. В качестве возможной причины затухания вспышек MERS является снижение способности трансмиссии MERS-CoV от человека к человеку по мере репродукции возбудителя в организме больного [29, 34].

Быстрое распространение MERS в Южной Корее позволило высказать предположение, что завезенный вирус обладает повышенной трансмиссивностью [35].

Возможный ответ на вопрос о причинах масштаба вспышки в Южной Корее дают результаты молекулярно-генетического анализа MERS-CoV, выделенного в ходе указанной вспышки.

26 мая 44-летний житель Южной Кореи был госпитализирован в госпитале провинции Гуангдонг (КНР) с признаками острого респираторного заболевания. Выделенный из биопроб больного возбудитель, идентифицированный как MERS-CoV, прошел полногеномное секвенирование, результаты которого показали, что исследуемый возбудитель представляет собой продукт генетической рекомбинации штаммов, относящихся к группам 3 и 5 клэйда В MERS-CoV [21, 35]. Необходимо отметить, что в то время как температура больного пришла к норме на 14-е сут, в пробах мокроты была выявлена вирусная РНК, причем, уровень последней в образцах, собранных на 11-15-е сут, был ниже, чем в собранных на 16-18-е сут после начала заболевания. Более того, РНК MERS-CoV была выявлена в мокроте и фекалиях больного на 26-е сут заболевания, что определяет потенциальный риск заражения контактирующих с ним [19].

На основании изложенных данных можно сделать вывод о том, что глобализация, высокоразвитый туризм, посещение паломниками эндемичных по заболеванию регионов во время хаджа могут являться причиной непредсказуемого распространения MERS в различных регионах Земного шара [25-27].

При оценке вероятности возникновения вторичных случаев MERS определяющую роль играет быстрая идентификация возбудителя, позволяю-

шая своевременно начать противоэпидемические мероприятия [23].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- De Groot R.J. Family Coronaviridae. In King AMQ, Adams M.J., Cartens E.B., Lefkowitz E.J. (ed.) *Virus taxonomy, the 9th report of the international committee on taxonomy of viruses*. Academic Press, San Diego, CA. 2012; 806-28.
- Gorbalenya A.E., Enjuanes L., Ziebuhr J., Snijder E.J. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res.* 2006; 117(1): 17-37. doi:10.1016/j.virusres.2006.01.017.
- Lauber C., Gorbalenya A.E. Partitioning the genetic diversity of a virus family: approach and evaluation through a case study of picornaviruses. *J. Virol.* 2012; 86: 3890-4. doi: 10.1128/jvi.07173-11.
- Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 2006; 66: 193-292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
- Snijder E.J. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J. Mol. Biol.* 2003; 331: 991-1004. doi: 10.1016/s0022-2836(03)00865-9.
- Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(25): 2431-41. doi: 10.1056/nejmra032498.
- Su S., Wong G., Liu Y., Gao G., Li S., Bi Y. MERS in South Korea and China: potential outbreak threat? *Lancet.* 2015; 385(9985): 2349-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60859-5.
- Xie Q., Cao Y.J., Su J., Wu X.B., Wan C.S., Ke C.W. et al. Genomic sequencing and analysis of the first imported MERS coronavirus in China. *Sci China Life Sci.* 2015; 58(8): 818-20. doi: 10.1007/s11427-015-4903-7.
- Bermingham A., Chand M.A., Brown C.S., Aarons E., Tong C., Langrish C. et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill.* 2012; 17(40): 20290. PMID: 23078800.
- Guery B., Poissy J., El Mansouf L., Sejourne C., Ettahar N., Lemaire X. et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet.* 2013; 381(9885): 2265-72. doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60982-4.
- Health Protection Agency (HPA) UK Novel Coronavirus Investigation team. Evidence of person-to-person transmission within a family cluster of novel coronavirus infections, United Kingdom, February 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18(11): 20427. PMID: 23517868.
- Khan G. A novel coronavirus capable of lethal human infections: an emerging picture. *J. Virology.* 2013; 10: 66. doi: 10.1186/1743-422X-10-66.
- Assiri A., McGeer A., Perl T.M., Price C.S., Al Rabeeah A.A., Cummings D.A. et al. KSA MERS-CoV Investigation Team. Hospital outbreak of MERS coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(9): 407-416. doi: 10/1056/nejmoa.
- Cauchemez S., Fraser C., Van Kerkhove M.D., Donnelly C.A., Riley S., Rambaut A. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(1): 50-6. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70304-9.
- Chan J.F., Li K.S., To K.K., Cheng V.C., Chen H., Yuen K.Y. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? *J. Infect.* 2012; 65(6): 477-89. doi: 10.1016/j.jinf.2012.10.002.
- Li W, Shi Z, Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005; 310(5748): 676-9. doi: 10.1126/science.1118391.
- Van Boheemen S., De Graaf M., Lauber C., Bestebroer T.M., Raj V.S., Zaki A.M. et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio.* 2012; 3(6): 00473-12. doi: 10.1128/mBio.00473-12.
- Woo P.C., Lau S.K., Li K.S., Tsang A.K., Yuen K.Y. Genetic relatedness of the novel human group C betacoronavirus to *Tytonycteris* bat coronavirus HKU4 and *Pipistrellus* bat coronavirus HKU5. *Emerg. Microb. Infect.* 2012; 1(11): 35. doi: 10.1038/emi.2012.45.
- Guan W.D., Mok C.K.P., Chen Z.L., Feng L.Q., Li Z.T., Huang J.C. et al. Characteristics of traveler with MERS, China 2015. *Emerg. Inf. Dis.* 2015; 21(12): 2278-80. doi: 10.3201/eid2112.151232.
- Vergara-Albert J., van den Brand J.M.A., Widagdo W., Mufioz M., Stalin Ray V., Schipper D. et al. Livestock susceptibility to infection with MERS coronavirus. *Emerg. Inf. Dis.* 2017; 23(2): 232-40. doi.org/10.3201/eid2302.161239.
- World Health Organization. *Middle East respiratory syndrome*. Available at: <http://www.int/emergencies/mers-cov/17-december-2017>.
- Mizumoto K., Endo A., Chowell G., Miyamatsu Y., Saiton M., Nishura H. Real-time characterization of risks of death associated with the MERS in the republic of Korea, 2015. *BMC Medicine.* 2015; 13: 228-34. doi 10.1186/s12916-015-0468-3.
- Kossyvakis A., Tao Y., Pogka X., Tsioutras S., Emmanouil M., Mentis A.F. et al. Laboratory investigation and phylogenetic analysis of Imported MERS coronavirus case in Greece. *PLoS ONE.* 2015; 10(4): 1-6. doi:10.1371/journal.pone.0125809.
- Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(19): 1814-20. doi: 10.1056/nejmoa1211721.
- Стовба Л.Ф., Лебедев В.Н., Петров А.А., Кулиш В.С., Борисевич С.В. Новый коронавирусы, вызывающий заболевание человека. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2015; 2: 68-74.
- Geng H., Tan W. A novel human coronavirus: MERS coronavirus. *Sci China Life Sci.* 2013; 56(8): 683-7. doi: 10.1007/s11427-013-4519-8.
- Shi Z.L. Emerging infectious diseases associated with bat viruses. *Sci China Life Sci.* 2013; 56(8): 678-82. doi: 10.1007/s11427-013-4517-x.
- Nishiura H., Endo A., Saitoh M., Kinoshita R., Ueno R., Nakaoka S., et al. Identifying determinants of the MERS outbreak in the Republic of Korea, 2015: a retrospective epidemiological analysis. *BMJ Open.* 2016; 6(2): 1-10. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009936.
- World Health Organization. Novel coronavirus infection-update Available at: <http://www.int/csr/don/20-June/mers-saudi-arabia/en/>.
- Park H.Y., Lee E.J., Ryu Y.W., Kim H., Lee H., Yi S.J. Epidemiological investigation of MERS-CoV spread in a single hospital in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(25): 1-6. doi: 10.2807/1560-7917.es2015.20.25.21169.
- Ministry of Health and Welfare (MOHW) and Korean Centers for Disease Control and Preventiob (KCDC). Press release summary – MERS Statistics; 24 June 2015. Available at: http://cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrHealth0298.isp?menuIds=HOME001-MNU10138fid+5767&q_type=&q...value=8cid-63703-&pageNum=Last assessed 24june 2015.
- Cowling B.J., Park M., Fang V.J., Leung G.M., Wu J.T. Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(25): 7-13. PMID: 26132767. PMID: PMC4535930.
- Nishiura H., Miumatsu Y., Chowell G., Kinoshita R., Nakaoka S., Dong Y. et al. Assessing the risk of observed multiple generation of MERS cases given in imported case. *Euro Surveill.* 2015; 20(27): 1-6. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21181>.
- European Center for Disease Control. Severe respiratory disease associated with MERS coronavirus. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications>.
- Wang Y., Liu D., Shi W., Lu R., Wang W., Zhao Y. et al. Origin and possible genetic recombination of the MERS coronavirus from the first imported case in China: phylogenetic and coalescence analysis. *MBio.* 2015; 6(5): 1-6. doi: 10.1128/mBio.01280-5.

REFERENCES

- De Groot R.J. Family Coronaviridae. In King AMQ, Adams M.J., Cartens E.B., Lefkowitz E.J. (ed.) *Virus taxonomy, the 9th report of the international committee on taxonomy of viruses*. Academic Press, San Diego, CA. 2012; 806-28.
- Gorbalenya A.E., Enjuanes L., Ziebuhr J., Snijder E.J. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res.* 2006; 117(1): 17-37. doi:10.1016/j.virusres.2006.01.017.
- Lauber C., Gorbalenya A.E. Partitioning the genetic diversity of a virus family: approach and evaluation through a case study of picornaviruses. *J. Virol.* 2012; 86: 3890-4. doi: 10.1128/jvi.07173-11.
- Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 2006; 66: 193-292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
- Snijder E.J. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J. Mol. Biol.* 2003; 331: 991-1004. doi: 10.1016/s0022-2836(03)00865-9.
- Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(25): 2431-41. doi: 10.1056/nejmra032498.
- Su S., Wong G., Liu Y., Gao G., Li S., Bi Y. MERS in South Korea and China: potential outbreak threat? *Lancet.* 2015; 385(9985): 2349-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60859-5.
- Xie Q., Cao Y.J., Su J., Wu X.B., Wan C.S., Ke C.W. et al. Genomic sequencing and analysis of the first imported MERS coronavirus in China. *Sci China Life Sci.* 2015; 58(8): 818-820. doi: 10.1007/s11427-015-4903-7.
- Birmingham A., Chand M.A., Brown C.S., Aarons E., Tong C., Langrish C. et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill.* 2012; 17(40): 20290. PMID: 23078800.
- Guery B., Poissy J., El Mansouf L., Sejourne C., Ettahar N., Lemaire X. et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet.* 2013; 381(9885): 2265-72. doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60982-4.
- Health Protection Agency (HPA) UK Novel Coronavirus Investigation team. Evidence of person-to-person transmission within a family cluster of novel coronavirus infections, United Kingdom, February 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18(11): 20427. PMID: 23517868.
- Khan G. A novel coronavirus capable of lethal human infections: an emerging picture. *J. Virology.* 2013; 10: 66. doi: 10.1186/1743-422X-10-66.
- Assiri A., McGeer A., Perl T.M., Price C.S., Al Rabeeah A.A., Cummings D.A. et al. KSA MERS-CoV Investigation Team. Hospital outbreak of MERS coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(9): 407-416. doi: 10.1056/nejmoa.
- Cauchemez S., Fraser C., Van Kerkhove M.D., Donnelly C.A., Riley S., Rambaut A. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(1): 50-6. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70304-9.
- Chan J.F., Li K.S., To K.K., Cheng V.C., Chen H., Yuen K.Y. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? *J. Infect.* 2012; 65(6): 477-489. doi: 10.1016/j.jinf.2012.10.002.
- Li W, Shi Z, Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005; 310(5748): 676-9. doi: 10.1126/science.1118391.
- Van Boheemen S., De Graaf M., Lauber C., Bestebroer T.M., Raj V.S., Zaki A.M. et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio.* 2012; 3(6): 00473-12. doi: 10.1128/mBio.00473-12.
- Woo P.C., Lau S.K., Li K.S., Tsang A.K., Yuen K.Y. Genetic relatedness of the novel human group C betacoronavirus to Tytonycteris bat coronavirus HKU4 and Pipistrellus bat coronavirus HKU5. *Emerg. Microb. Infect.* 2012; 1(11): 35. doi: 10.1038/emi.2012.45.
- Guan W.D., Mok C.K.P., Chen Z.L., Feng L.Q., Li Z.T., Huang J.C. et al. Characteristics of traveler with MERS, China 2015. *Emerg. Inf. Dis.* 2015; 21(12): 2278-80. doi: 10.3201/eid2112.151232.
- Vergara-Albert J., van den Brand J.M.A., Widagdo W., Mufioz M., Stalin Ray V., Schipper D. et al. Livestock susceptibility to infection with MERS coronavirus. *Emerg. Inf. Dis.* 2017; 23(2): 232-40. doi.org/10.3201/eid2302.161239.
- World Health Organization. *Middle East respiratory syndrome*. Available at: <http://www.int/emergencies/mers-cov/17-december-2017>.
- Mizumoto K., Endo A., Chowell G., Miyamatsu Y., Saiton M., Nishura H. Real-time characterization of risks of death associated with the MERS in the republic of Korea, 2015. *BMC Medicine.* 2015; 13: 228-34. doi 10.1186/s12916-015-0468-3.
- Kossyvakis A., Tao Y., Pogka X., Tsioutras S., Emmanouil M., Mentis A.F. et al. Laboratory investigation and phylogenetic analysis of Imported MERS coronavirus case in Greece. *PLOS ONE.* 2015; 10(4): 1-6. doi:10.1371/journal.pone.0125809.
- Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(19): 1814-20. doi: 10.1056/nejmoa1211721.
- Stovba L.F., Lebedev V.N., Petrov A.A., Kulish V.S., Borisevich S.V. New coronavirus causing human disease. *Problemy osobno opasnykh infektsiy.* 2015; 2: 68-74. (in Russian)
- Geng H., Tan W. A novel human coronavirus: MERS coronavirus. *Sci China Life Sci.* 2013; 56(8): 683-7. doi: 10.1007/s11427-013-4519-8.
- Shi Z.L. Emerging infectious diseases associated with bat viruses. *Sci China Life Sci.* 2013; 56(8): 678-82. doi: 10.1007/s11427-013-4517-x.
- Nishiura H., Endo A., Saitoh M., Kinoshita R., Ueno R., Nakaoka S., et al. Identifying determinants of the MERS outbreak in the Republic of Korea, 2015: a retrospective epidemiological analysis. *BMJ Open.* 2016; 6(2): 1-10. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009936.
- World Health Organization. *Novel coronavirus infection-update*. Available at: <http://www.int/csr/don/20-June/mers-saudi-arabia/en/>.
- Park H.Y., Lee E.J., Ryu Y.W., Kim H., Lee H., Yi S.J. Epidemiological investigation of MERS-CoV spread in a single hospital in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(25): 1-6. doi: 10.2807/1560-7917.es2015.20.25.21169.
- Ministry of Health and Welfare (MOHW) and Korean Centers for Disease Control and Preventiob (KCDC). Press release summary – MERS Statistics; 24 June 2015. Available at: <http://cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrHealth0298.isp?menuIds=HOME001-MNU10138fid+5767&q.type=&q..value=8cid-63703&pageNum=/Last assessed 24june 2015>.
- Cowling B.J., Park M., Fang V.J., Leung G.M., Wu J.T. Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(25): 7-13. PMID: 26132767. PMID: PMCID: PMC4535930.
- Nishiura H., Miumatsu Y., Chowell G., Kinoshita R., Nakaoka S., Dong Y. et al. Assessing the risk of observed multiple generation of MERS cases given in imported case. *Euro Surveill.* 2015; 20(27); 1-6. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21181>.
- European Center for Disease Control. Severe respiratory disease associated with MERS coronavirus. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications>.
- Wang Y., Liu D., Shi W., Lu R., Wang W., Zhao Y. et al. Origin and possible genetic recombination of the MERS coronavirus from the first imported case in China: phylogenetic and coalescence analysis. *MBio.* 2015; 6(5): 1-6. doi: 10.1128/mBio.01280-15.

Поступила 07.10.2018

Принята в печать 12.02.2019

Сведения об авторах:

Петров Александр Анатольевич, канд. мед. наук, нач. отдела; **Карулина Наталья Васильевна**, мл. науч. сотр.; **Сизикова Татьяна Евгеньевна**, канд. биол. наук, науч. сотр.; **Лебедев Виталий Николаевич**, доктор биол. наук, проф., вед. науч. сотр.