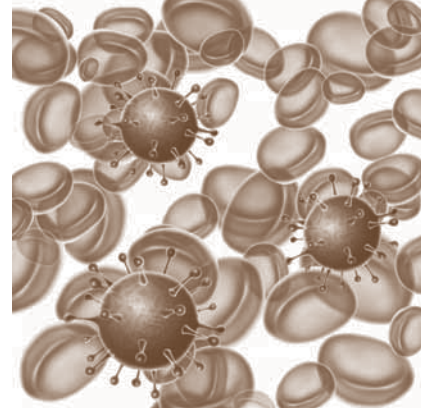


Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром



Д.К. Львов,
Л.В. Колобухина,
П.Г. Дерябин

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Повсеместно распространенные коронавирусы относятся к отряду *Nidovirales*, семейству *Coronaviridae*, которое включает 2 подсемейства *Coronaviridna* (роды *Alphavirus*, *Betavirus*, *Gammavirus*) и *Toroviridna* (роды *Torovirus* и *Bafinivirus*). Коронавирусы поражают широкий круг позвоночных: человека, крупный рогатый скот, свиней, собак, кошек, мышевидных грызунов, летучих мышей, птиц, рыб. У людей коронавирусная инфекция протекает в виде респираторного синдрома, иногда с явлениями гастроэнтерита (вирусы рода *Alphavirus*).

Некоторые вирусы рода *Betavirus* служат причиной тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, MERS), протекающих с высокой летальностью – до 40%. Природным резервуаром этих вирусов являются различные виды летучих мышей. При тесном контакте происходит передача вируса от человека человеку, в том числе медицинским работникам. Заражение людей происходит продуктами жизнедеятельности летучих мышей и при поедании непрожаренного мяса некоторых млекопитающих (циветт и др.).

Ключевые слова:

коронавирусы, респираторный синдром, гастроэнтерит, тяжелый острый респираторный синдром – ТОРС (SARS), ближневосточный респираторный синдром – БВРС (MERS)

Coronavirus infection. Severe acute respiratory syndrome

D.K. Lvov, L.V. Kolobukhina,
P.G. Deryabin

D.I. Ivanovsky Institute of Virology of Federal Research Center for
Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow

Coronaviridae are widespread and are related to the Order *Nidovirales*, the family *Coronaviridae* that includes 2 subfamilies: *Coronaviridna* (genus *Alphavirus*, *Betavirus*, *Gammavirus*) and *Toroviridna* (genus *Torovirus* and *Bafinivirus*). *Coronaviridae* are capable of infecting a wide range of vertebrates: human, cattle, pig, dog, cat, mouse like rodents, bats, birds, and fish. Coronavirus infection in humans occurs through respiratory syndrome, sometimes with symptoms of gastroenteritis (viruses of *Alphavirus* genus).

Some viruses of *Betavirus* genus cause severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) occurring with high mortality rate-up to 40%. The natural reservoir of the virus are different kinds of bats. Through close contact is human-to-human transmission of the virus, including health workers. Infection of humans occurs through the waste products of bats, as well as through poorly done roasted meat in some mammals (civetetc).

Keywords:

coronaviruses, respiratory syndrome, gastroenteritis, severe acute respiratory syndrome – SARS, the Middle East respiratory syndrome – MERS

Семейство *Coronaviridae* относится к отряду *Nidovirales* и включает 2 подсемейства и 5 родов повсеместно распространенных вирусов, поражающих человека и широкий круг домашних и диких животных (см. таблицу) [3, 11, 15–22, 24, 25, 29–34, 36, 37, 39, 46, 47, 49, 50, 52–55]. Название семейства происходит от латинского *corona*, поскольку под электронным микроскопом пентомеры вокруг оболочки выглядят в виде зубчатого обрамления. Геном содержит инфекционную однонитчатую РНК. Основными

клетками-мишенями коронавирусов являются эпителиальные клетки и макрофаги, имеющие на поверхности рецепторы, с которыми взаимодействует поверхностный S-белок вируса. Основные формы заболевания, этиологически связанные с коронавирусами, – респираторный синдром и гастроэнтерит.

Среди домашних животных широко распространен коронавирусный энтерит собак (род *Alphacoronavirus* CCov), протекающий с геморрагическим воспалением желудочно-

Вирусы семейства *Coronaviridae*

Подсемейство	Род	Вирусы	Позвоночные-хозяева
<i>Coronavirinae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>	Alpha CoV1 (прототипный), Alpha CoV2, H CoV 229E, H CoVNL63	Человек
		CCoV Elmo/02, CCoV NTU336/2008	Собака
		FCoVC1JE, FIPV 79-1146	Кошки
		PRCVISU-1, TG-EV (трансмиссивный гастроэнтерит, PEDV эпизоотическая диарея)	Свиньи
		Mi-Bat CoV1a, Mi-BatCoV 1B, Mi-BatCoVHKUB, Rh-Bat CoV HKU2, Sc-Bat CoV 512 и др.	Летучие мыши
	<i>Betacoronavirus</i>	ECoVOC43, HCoVHKU1, SARSCoV (тяжелый острый респираторный синдром – ТОРС), MERSCoV (ближневосточный респираторный синдром)	Человек
		SARS-related: Sarsr-Rh-BatCoV, RF1, SARSr-Rh-BatCoV, Rm1, SARSr-Rh-BatCoV Rp3, SARSr-Rh-BatCoV HKU3, Ty-BatCoV HKU-4, Rh-BatCoV OOO/Australia, Pi-BatCoV HKU5, Ro-BatCoV HKU 9	Летучие мыши
		SARS related: SARSr-CiCoV SZ3	Циветты
		SARS related: SARSr-CoVCFB	Бирманские хорьковые барсуки, крупный
		BCoVMebus	рогатый скот, лошади,
		E CoV NC99	свиньи
		PHEV VW572	свиньи
		MHV JHM, R CoVParker	Мыши, крысы
	<i>Gammacoronavirus</i>	IBV (инфекционный бронхит кур), TCoV ATCC (индюки), DCoV (утки), GCoV (гуси), PCoV (голуби), BUCoV HRU11 (соловьи), PaCoV (попугаи), ThCoV HKU 12 (дрозды)	Птицы
		ALC CoV	Леопарды
		BW CoVSW1	Киты
<i>Torovirinae</i>	<i>Torovirus</i>	BToV	Крупный рогатый
		EToV	скот, лошади, свиньи,
		PToV	человек, рыбы
		HToV	
	<i>Bafinivirus</i>	WBV DF24	
Неклассифицированные		Runde	Птицы, иксодовые клещи

кишечного тракта (ЖКТ), обезвоживанием и общим истощением организма [4], инфекционный перитонит кошек (род *Alphacoronavirus* FCoV), протекающий с диареей, рвотой, поражением верхних дыхательных путей и органов зрения [8], трансмиссивный энтерит свиней, протекающий с явлениями гастроэнтерита [1], коронавирусное заболевание крупного рогатого скота (*Betacoronavirus*) с диареей, ринитом, кашлем [2], инфекционный бронхит кур (*Gammacoronavirus*, DCoV, GCoV), протекающий с назоринотрахеальным бронхитом, уремическим синдромом, поражением герминативных органов, со снижением яйценоскости [6].

Ситуация, с вызывающим почти 40-процентную летальность коронавирусным ближневосточным респираторным синдромом (БВРС) является примером опасной emerging-ситуации. На 13.05.2015 в 16 странах (в основном на востоке Саудовской Аравии) заболело 1418 человек с 38-процентной летальностью. Природным резервуаром этого коронавируса являются летучие мыши, Промежуточными хозяевами, судя по последним данным, могут быть верблюды.

Первые случаи заболевания людей появились в Саудовской Аравии в сентябре 2012 г. Основная заболеваемость наблюдается в восточной части Саудовской Аравии. Завозные случаи выявлены в других странах Ближнего Востока

(Иордании, Кувейте, Омане, ОАЭ, Ливане, Катаре), Северной Африке (Тунис), а также в европейских странах (Франции, Германии, Великобритании, Нидерландах, Греции, Италии, Австрии) и США. Установлена возможность передачи вируса от человека к человеку при тесном контакте (в том числе медицинским работникам). Распространение инфекции происходит главным образом среди паломников хаджа.

ВОЗ не дает специальных рекомендаций по контролю в пунктах въезда в страну, равно как по ограничению посещения стран, где выявлена заболеваемость. Однако настоятельно рекомендует мониторинг ситуации.

Необходимо помнить, что обитающие в России виды летучих мышей, подобно птицам, осуществляют сезонные миграции, зимую в том числе на эндемичной по БВРС территории. Таким образом, этот вирус может быть занесен на территорию России, помимо инфицированных людей, и летучими мышами.

Вряд ли коронавирусы БВРС и тяжелого острого респираторного синдрома в обозримом будущем смогут серьезно обострить эпидемическую ситуацию у нас и в мире. Это может произойти только за счет эволюции возбудителя с приобретением способности к более активной передаче респираторным путем.

Этиология

Коронавирус человека (*Coronaviridae*, *Coronavirus*) впервые был выделен D. Tyrrell и М. Вупое в 1965 г. от больных острым респираторно-вирусного заболевания. В 1967 г. К. McIntosh выделил штаммы коронавирусов в культуре клеток трахеи.

Эпидемиология

Коронавирусная инфекция регистрируется в течение всего года, подъем заболеваемости отмечается зимой и ранней весной, когда ее эпидемическая значимость колеблется от 15 до 33,7% [9]. Дети болеют в 5–7 раз чаще, чем взрослые. Инфекция распространяется воздушно-капельным, фекально-оральным и контактным путем. Источником инфекции являются больные с клинически выраженной или стертой формой заболевания [27, 41]. В структуре острого респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) среди госпитализированных пациентов коронавирусная инфекция в среднем составляет 12,4% (с колебаниями в отдельные годы 6,8–28,6%) [42–43]. Коронавирусы, как правило, лидируют среди других вирусов в этиологии нозокомиальных инфекций. Иммуитет после перенесенного заболевания не продолжительный и не защищает от реинфекции.

В ноябре 2002 г. в китайской провинции Гуандун С. Urbani впервые выявил и описал ранее неизвестное заболевание: тяжелый острый респираторный синдром – ТОРС (SARS) [12–49]. Весной 2003 г. был установлен этиологический агент – SARS-CoV, относящийся к семейству *Coronaviridae* [23]. Вирус имеет животное происхождение. Была показана возможность источника инфекции от циветт¹ *Pagumalarvata*, в частности через плохо обработанное мясо в ресторанах [48]. Наиболее вероятно заражение людей от летучих мышей, диких млекопитающих, енотовидных собак, бирманских хорьковых барсуков и др., через непрожаренное мясо. Нельзя исключить прямую передачу инфекции людей через продукты жизнедеятельности летучих мышей, дневки которых могут находиться на чердаках жилых строений.

Со временем стало очевидно ведущее значение в качестве природного резервуара вируса летучих мышей, от которых изолирован вирус в Китае [35], а затем и в других странах: в Европе, Америке [14, 28], Африке [45]. По данным ВОЗ, к 2003 г. зарегистрировано 8422 случая ТОРС в 30 странах с 916 (10,9%) смертельными исходами [12, 49]. Наиболее широкое распространение ТОРС получил в странах Юго-Восточной Азии (КНР, Гонконг, Тайвань, Сингапур, Вьетнам) и в Северной Америке (США, Канада). Случаи заболевания зарегистрированы в странах Европы (Франция, Германия, Италия, Ирландия, Румыния, Испания, Швейцария, Великобритания), в Южной Америке (Бразилия), в Азии (Япония, Малайзия, Таиланд) и в Южной Африке. Наибольшее количество заболевших выявлено в КНР, Сингапуре, Канаде. В большинстве случаев ТОРС распространялся из Юго-Восточной Азии по международным транспортным авиалиниям в связи с достаточно коротким инкубационным периодом

[5, 23, 40]. Механизм передачи возбудителя воздушно-капельный, не исключается воздушно-пылевой, показано наличие возбудителя не только в слюне, но и в рвотных массах, моче и в других продуктах жизнедеятельности. Особой опасности подвергаются медицинские работники, контактирующие с больным в наиболее опасный с точки зрения заражения период. Поэтому быстрое распространение заболевания в основном происходило в госпитальных условиях. При отсутствии достаточных мер контроля и профилактики один больной в среднем заражал 3 контактных лица [38]. В Сингапуре зафиксирована ситуация, когда один больной оказался источником заражения не только медицинских работников, но и контактировавших с ним пациентов и посетителей [42]. По данным разных источников, летальность составляет 4–10%, причем 60% всех летальных исходов приходится на медицинских работников [45].

Патогенез

Возбудитель передается аэрозольным, фекально-оральным и контактным путем. Как правило, коронавирусы вызывают поражение верхних дыхательных путей и ЖКТ. Показана нейротропность вируса, имеются сообщения о выделении коронавирусов из мозга больных рассеянным склерозом [26].

При тяжелой форме коронавирусной инфекции (пневмонии) SARS-CoV развивается диффузное повреждение альвеол. Нарушается целостность их стенок, повышается проницаемость альвеолокапиллярной мембраны, регулирующей водно-электролитный и газовый обмен. Альвеолы содержат лейкоциты, эритроциты, продукты разрушения клеточных элементов, что клинически соответствует развивающемуся отеку легких [12, 13]. Характерной особенностью в первые дни развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является наличие эозинофильных гиалиновых мембран и повреждение альвеоцитов 1-го типа. Разрушение сурфактанта, выстилающего бронхиолы и альвеолы, приводит к спадению последних, что еще больше нарушает газообмен. Развиваются гипоксия, артериальная гипоксемия, респираторный ацидоз и алкалоз. Основной патогенетический механизм развития острого повреждения легких заключается в пропотевании плазмы и клеток крови в альвеолы и интерстиций легких. Возникающая воспалительная инфильтрация носит мультифокальный характер с тенденцией к слиянию и в последующем приводит к формированию фиброзных рубцов в легочной ткани [7].

Клиническая картина

При коронавирусном заболевании, протекающем как ОРВИ, инкубационный период составляет 2–3 сут. Заболевание начинается остро и в большинстве случаев протекает с умеренно выраженной интоксикацией и симптомами поражения верхних отделов респираторного тракта. При этом часто основным симптомом является ринит с обильным се-

¹ Циветта – разновидность мангуст.

розным отделяемым. Иногда заболевание сопровождается слабостью, недомоганием, больные отмечают першение в горле, сухой кашель. При объективном обследовании отмечается гиперемия и отек слизистой оболочки носа, гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки. Температура тела, как правило, нормальная. Продолжительность болезни – 5–7 сут. У части больных (9–24%) наблюдаются лихорадка, симптомы интоксикации, кашель сухой или с мокротой, в легких при аускультации могут выслушиваться хрипы. В ряде случаев (3–8%) коронавирусная инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей и характеризуется развитием пневмонии, которая наиболее тяжело протекает у детей раннего возраста. Описаны нозокомиальные вспышки коронавирусной инфекции, проявляющиеся синдромом острого гастроэнтерита [9, 51].

ТОРС. Инкубационный период в среднем продолжается 2–7 сут, в ряде случаев достигает 10 сут. Начало болезни острое, озноб (97%), температура тела повышается до 38–39 °С (100%). В первые дни преобладают симптомы интоксикации: головная боль (84%), головокружение (61%), слабость (100%), боль в мышцах (81%) [49]. Катаральные симптомы в начальном периоде выражены умеренно: могут наблюдаться легкий кашель (39%), боль в горле (23%) и ринит (23%) [49]. После 3–7 сут болезни развивается респираторная фаза с выраженными признаками поражения нижних дыхательных путей: усиливается кашель, появляется одышка, возникает чувство нехватки воздуха. При осмотре больных в нижнебоковых и задних отделах грудной клетки определяется притупление перкуторного звука, при аускультации на фоне ослабленного дыхания выслушиваются влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, тахикардия. Нарастает гипоксия. При рентгенологическом исследовании в легких выявляются мультифокальные инфильтраты с тенденцией к сливанию.

У некоторых больных помимо респираторного синдрома наблюдаются признаки поражения ЖКТ: тошнота, повторная рвота, диарея, которая отмечается, по данным различных исследований, до 30% случаев [45]. У подавляющего большинства больных (80–90%) заболевание заканчивается выздоровлением.

При прогрессировании болезни у части больных (10–20%) отмечается синдром ОПЛ или ОРДС, который чаще всего диагностируется на 3–5-е сутки пневмонии, однако есть данные о его развитии в первые 2 сут заболевания. У больного усиливаются сухой кашель, одышка, выявляются тахипноэ и тахикардия. Как правило, температурные значения в этот период очень высокие, артериальное давление снижается. Повышение PaCO_2 вызывает угнетение дыхания, алкалоз сменяется ацидозом, нарастает отек легких, экссудат заполняет интерстициальные пространства, развивается острая дыхательная недостаточность (ОДН).

Рентгенологически в легких определяются одно- и двусторонние плотные инфильтраты. Вирус-индуцированные изменения в нижних дыхательных путях и активация бактериальной флоры вызывают двусторонние сливные долевые пневмонии. В участках некротических изменений в последующем разрастается соединительная ткань, образуются фиброзные рубцы (10%) [45].

В периферической крови уже в начале болезни отмечается лимфопения, при развернутом респираторном синдроме наблюдаются лейкопения ($2,6 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения ($50\text{--}150 \times 10^3$). Повышение активности креатинкиназы, печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) и уровня С-реактивного белка (СРВ) отмечается у подавляющего числа больных пневмонией. Мультивариантный анализ клинических данных свидетельствует о том, что тяжелые сопутствующие заболевания и высокий уровень СРВ в начале болезни являются плохим прогностическим признаком. Летальность, по данным различных исследований, колеблется от 4 до 19,7%, а в группе больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), она составляет 57,7% [45]. Из осложнений отмечаются периферическая полинейропатия, острая почечная недостаточность (ОПН), бактериальная и грибковая суперинфекция. Сопутствующие заболевания и пожилой возраст повышают риск тяжелого течения болезни с неблагоприятным исходом.

Диагностика

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции включает детекцию вирусного генома – РНК методом ОТ-ПЦР в биологическом материале (кровь, моча, назальный секрет). Этот метод особенно важен для ранней диагностики ТОРС. Для изоляции вируса используются клеточные культуры, например Vero. Тестирование антител (АТ) проводится с помощью ИФА, РСК и РНГА, позволяющих определить диагностические титры АТ уже на 5-е сутки после инфицирования (РНГА).

Лечение

В настоящее время нет достоверных данных о клинической эффективности противовирусных препаратов при лечении ТОРС из-за отсутствия контролируемых исследований. Однако экстраординарность эпидемической ситуации по ТОРС обусловила поиск возможностей противовирусной терапии. Были протестированы *in vitro* 19 антивирусных препаратов: 7 на основе интерферонов (ИФН), 5 аналогов нуклеозида, 3 ингибитора протеаз, 2 ингибитора полимеразы и 2 ингибитора NA. При этом 100% подавление ЦПД было достигнуто при использовании 5000 МЕ/мл бетаферона, алферона и веллферона. Рибавирин имеет ингибирующую активность, но только при высоких концентрациях (0,5–5,0 мг/мл), оказывая цитотоксическое действие на клеточную культуру [39]. Предполагается, что лечение ИФН (Wellferon, Multiferon, Betaferon и Alferon) в дозах, используемых для лечения гепатита С, может быть эффективным. Рибавирин применяется по 8–12 мг/мл каждые 8 ч в течение 7–10 сут при тяжелых формах болезни. Проведенные экспериментальные исследования (*in vitro*) арбидола в сравнении с рибавирином свидетельствуют о сопоставимой активности препаратов в подавлении репродукции вируса ТОРС [10].

Проводится дезинтоксикационная терапия (реополиглюкин и т.п.). Объем вводимой жидкости не превышает 400–800 мл/сут. Наряду с инфузионной терапией необходимо назначение диуретиков из-за угрозы отека легких.

Показано введение донорского иммуноглобулина, содержащего АТ к коронавирусам в высоком титре.

При ОРДС основной патогенетической терапии являются препараты сурфактанта, восстанавливающие поверхностное натяжение в альвеолах. Сурфактант назначается эндотрахеально (150–200 мл). Показано введение глюкокортикоидов (преднизолон, гидрокортизон), в тяжелых случаях рекомендуется внутривенное введение метилпреднизолона. Для респираторной поддержки показана интубация

трахеи и ИВЛ с использованием малых дыхательных объемов (VT=6 мл/кг).

Антибиотики широкого спектра действия назначают при риске активации собственной бактериальной флоры больного.

Профилактика

В настоящее время вакцинопрофилактика при коронавирусной инфекции (в том числе ТОРС) не разработана.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Москва):

Львов Дмитрий Константинович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом экологии вирусов

E-mail: dk_lvov@mail.ru

Колобухина Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом вирусных гепатитов и клинической вирусологии

Дерябин Петр Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией Государственной коллекции вирусов

ЛИТЕРАТУРА

1. Алипер Т.И., Непоклонов Е.А. Трансмиссивный гастроэнтерит свиней // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. С. 846–848.
2. Верховский О.А., Алипер Т.И., Верховская А.Е. Коронавирусная инфекция крупного рогатого скота // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. С. 886–887.
3. Щелканов М.Ю. Коронавирусы // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. С. 211–218.
4. Непоклонова И.В., Алипер Т.И. Коронавирусный энтерит собак // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. С. 949–953.
5. Нетесов С.В., Блинов В.М., Иванкина Т.Ю. и др. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), вызываемый коронавирусом // Фармакотерапия. 2003. № 1. С. 30–36.
6. Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И. Инфекционный бронхит кур // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. С. 1086–1088.
7. Покровский В.В., Малеев В.В., Киселев О.И. и др. Коронавирус SARS-CoV – возбудитель атипичной пневмонии: Рекомендации ВОЗ и CDC. М.; СПб., 2003. 35 с.
8. Раев С.А., Непоклонова И.В., Мухин А.Н., Алипер Т.И. Инфекционный перитонит кошек // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. С. 971–975.
9. Румель Н.Б., Мурадян А.Я., Осидак Л.В. и др. Сероэпидемиологическое изучение коронавирусной инфекции у детей и взрослых Санкт-Петербурга // Журн. микробиол. 2004. № 4. С. 26–31.
10. Хамитов Р.А., Логинова С.Я., Щукина В.Н. и др. Противовирусная активность арбидола и его производных в отношении возбу-
- дителя тяжелого острого респираторного синдрома в культурах клеток // Вopr. вирусол. 2008. № 53(4). С. 9–13.
11. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром // Арх. пат. 2004. № 3. С. 5–11.
12. Чучалин А.Г. Синдром острого повреждения легких // РМЖ. 2006. Т. 14, № 22. С. 15–82.
13. Чучалин А.Г., Синельников А.И., Черняховская Н.Е. Пневмония. М., 2002. С. 156–166.
14. Annan A., Baldwin H.J., Corman V.M. et al. Human Betacoronavirus EMC/2012 – related viruses in bats, Ghana and Europe // Emerg. Infect. Dis. 2013. Vol. 19, N 3. P. 456–470.
15. Arden K.E., Nissen M.D., Sloots T.P. et al. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia // J. Med. Virol. 2005. Vol. 75. P. 455–462.
16. Balboni A., Battilani M., Prosperi S. The SARS-like coronaviruses: the role of bats and evolutionary relationships with SARS coronavirus // New Microbiol. 2012. Vol. 35, N 1. P. 1–16.
17. Bender S.J., Phillips J.M., Scott E.P. et al. Murine coronavirus receptors are differentially expressed in the central nervous system and play virus strain-dependent roles in neuronal spread // J. Virol. 2010. Vol. 84, N 21. P. 11030–11044.
18. Bolles M., Donaldson E., Baric R. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission // Curr. Opin. Virol. 2011. Vol. 1, N 6. P. 624–634.
19. Brown M.A. Genetic determinants of pathogenesis by feline infectious peritonitis virus // Vet. Immunol. Immunopathol. 2011. Vol. 143, N 3–4. P. 265–268.
20. Cavanagh D. Coronaviruses in poultry and other birds // Avian Pathol. 2005. Vol. 34, N 6. P. 439–448.
21. Cavanagh D., Gebb J. Infectious bronchitis // Diseases of Poultry. 12th ed. / ed. Y.M. Saif. Ames: Willey-Blackwell Publ., 2008. P. 101–120.

22. Chu D.K., Leung C.Y., Gilbert M. et al. Avian coronavirus in wild aquatic birds // *J. Virol.* 2011. Vol. 85, N 23. P. 12815–12820.
23. Coronavirus never before seen in humans is the cause SARS. URL: www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr31/en/print.html.
24. Decaro N., Buonavoglia C. Canine coronavirus: not only an enteric pathogen // *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2011. Vol. 41, N 6. P. 1121–1132.
25. de Groot R.J., Baker S.C., Baric R. et al. Family Coronaviridae // *Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses* / eds A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. Oxford : Elsevier Science, 2011. P. 806–828.
26. Fleming J.O., Trousdale M.D. Pathogenicity of antigenic variants of murine coronavirus JNM selected with monoclonal antibodies // *J. Virol.* 1986. Vol. 58, N 3. P. 869–875.
27. Gagneur A., Vallet S., Talbot P.J. et al. Out breaks of human Coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit // *Emerg. J. Pediatr.* 2008. Vol. 167. P. 1427–1434.
28. Gloza-Rausch F., Ipsen A., Soebens A. et al. Detection and prevalence patterns of group I Coronaviruses in bats northern Germany // *Emerg. Infect. Dis.* 2008. Vol. 14. P. 626–631.
29. Granzow H., Weiland F., Fichtner D. et al. Identification and ultrastructural characterization of a novel virus from fish // *J. Gen. Virol.* 2001. Vol. 82, pt 12. P. 2849–2859.
30. Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China // *Science.* 2003. Vol. 302. P. 276–278.
31. Gunalan V., Mirazimi A., Tan Y.J. A putative diacidic motif in the SARS-CoV ORF6 protein influences its subcellular localization and suppression of expression of co-transfected expression constructs // *BMC Res. Notes.* 2011. Vol. 25, N 4. P. 446.
32. Hughes L.A., Savage C., Naylor C. et al. Genetically diverse coronaviruses in wild bird populations of northern England // *Emerg. Infect. Dis.* 2009. Vol. 15, N 7. P. 1091–1094.
33. Jonassen C.M., Kofstad T., Larsen I.L. et al. Molecular identification and characterization of novel coronaviruses infecting graylag geese (*Anseranser*), feral pigeons (*Columbia livia*) and mallards (*Anasplatyrhynchos*) // *J. Gen. Virol.* 2005. Vol. 86, pt 6. P. 1597–1607.
34. Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C. et al. Isolation and characterization of a novel Betacoronavirus subgroup A coronavirus, rabbit coronavirus HKU14, from domestic rabbits // *J. Virol.* 2012. Vol. 86, N 10. P. 5481–5496.
35. Lau S.K., Woo P. C., Li K.S. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. P. 14040–14045.
36. Li F. Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptor-binding subunits // *J. Virol.* 2012. Vol. 86, N 5. P. 2856–2858.
37. Li M., Wang X.Y., Wei P. et al. Serotype and genotype diversity of infectious bronchitis viruses isolated during 1985–2008 in Guangxi, China // *Arch. Virol.* 2012. Vol. 157, N 3. P. 467–474.
38. Lipsitch M., Cohen T., Cooper B. et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome // *Science.* 2003. Vol. 300. P. 1966–1970.
39. Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R. et al. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus // *Science.* 2003. Vol. 300, N 5624. P. 1399–1404.
40. Riley S., Fraser C., Donnelly C.A. et al. Transmission dynamics of the etiologic agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions // *Science.* 2003. Vol. 300. P. 1961–1966.
41. Principi N., Bosis S., Esposito S. Effects of Coronavirus-infections in children // *Emerg. Infect. Dis.* 2010. Vol. 16, N 2. P. 183–188.
42. Smuts H., Workman L., Zar H.J. et al. Role of human Metapneumovirus, human Coronavirus NL63 and human Bocavirus in infants and young children with acute wheezing // *J. Med. Virol.* 2008. Vol. 80. P. 906–912.
43. Talbot H.K., Crowe J.E., Edwards K.M. et al. Coronavirus infection and hospitalizations for acute respiratory illness on young children // *J. Med. Virol.* 2009. Vol. 81. P. 853–856.
44. Tan E.L., Ooi E.E., Lin C.Y. et al. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs // *Emerg. Infect. Dis.* 2004. Vol. 10, N 4. P. 581–586.
45. Tong S., Conrardy Ch., Ruone S. et al. Detection of novel SARS-like and other Cardioviruses in bats from Kenya // *Emerg. Infect. Dis.* 2009. Vol. 15, N 3. P. 482–489.
46. Traavik T., Mehl R., Kjeldsberg E. «Runde» virus, a coronavirus-like agent associated with seabirds and ticks // *Arch. Virol.* 1977. Vol. 55, N 1–2. P. 25–38.
47. Wang L.F., Shi Z., Zhang S. et al. Review of bats and SARS // *Emerg. Infect. Dis.* 2006. Vol. 12, N 12. P. 1834–1840.
48. Wang J.T., Sheng W.H., Fang C.T. et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients // *Emerg. Infect. Dis.* 2004. Vol. 10, N 5. P. 818–824.
49. WHO. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002–7 August 2003 URL: http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/index.html.
50. Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S. et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus delta-coronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alpha-coronavirus and beta-coronavirus as the gene source of gamma-coronavirus and delta-coronavirus // *J. Virol.* 2012. Vol. 86, N 7. P. 3995–4008.
51. Wu P.S., Chang L.Y., Berkhout B. et al. Clinical manifestation of human Coronavirus NL63 infection in children in Taiwan // *Eur. J. Pediatr.* 2008. Vol. 167. P. 75–80.
52. Xu J., Hu J., Wang J. et al. Genome organization of the SARS-CoV // *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2003. Vol. 1, N 3. P. 226–235.
53. Yuen K.Y., Lau S.K., Woo P.C. Wild animal surveillance for coronavirus HKU1 and potential variants of other coronaviruses // *Hong Kong Med. J.* 2012. Suppl. 2. P. 25–26.
54. Zhang X., Hasoksuz M., Spiro D. et al. Quasispecies of bovine enteric and respiratory coronaviruses based on complete genome sequences and genetic changes after tissue culture adaptation // *Virology.* 2007. Vol. 363, N 1. P. 1–10.
55. Zhou P., Li H., Wang H. et al. Bat severe acute respiratory syndrome-like coronavirus ORF3b homologues display different interferon antagonist activities // *J. Gen. Virol.* 2012. Vol. 93, pt 2. P. 275–281.

REFERENCES

1. Aliper T.I., Nepoklonov E.A. Transmissible gastroenteritis of pigs. Virology guideline. Viruses and human and animal viral infections /

ed. by D.K. Lvov. Moscow: Medical information agency, 2013. C. 846–8. (in Russian)

2. Verkhovskiy O.A., Aliper T.I., Verkhovskaya A.E. Coronavirus infection in cattle. In: Virology guideline. Viruses and human and animal viral infections / ed. by D.K. Lvov. Moscow: Medical information agency, 2013: 886–7. (in Russian)
3. Shchelkanov M.Yu. Coronaviruses. In: Virology guideline. Viruses and human and animal viral infections / ed. by D.K. Lvov. Moscow: Medical information agency, 2013: 211–8. (in Russian)
4. Nepoklonova I.V., Aliper T.I. Dogs coronavirus enteritis. In: Virology guideline. Viruses and human and animal viral infections / ed. by D.K. Lvov. Moscow: Medical information agency, 2013: 949–53. (in Russian)
5. Netesov S.V., Blinov V.M., Ivan'kina T.Yu. et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS), caused by coronavirus. Farmakoterapiya [Pharmacotherapy]. 2003; N 1: 30–6. (in Russian)
6. Norkina S.N., Grebennikova T.V., Aliper T.I. Hens infectious bronchitis. In: Virology guideline. Viruses and human and animal viral infections / ed. by D.K. Lvov. Moscow: Medical information agency, 2013: 1086–8. (in Russian)
7. Pokrovskiy V.V., Maleev V.V., Kiselev O.I. et al. Coronavirus SARS-CoV – the causative agent of SARS: WHO and CDC recommendations. Moscow; St. Petersburg, 2003: 35 p. (in Russian)
8. Raev S.A., Nepoklonova I.V., Mukhin A.N., Aliper T.I. Feline infectious peritonitis. In: Virology guideline. Viruses and viral human and animal infections / ed. by D.K. Lvov. Moscow: Medical information agency, 2013: 971–5. (in Russian)
9. Rumel' N.B., Muradyan A.Ya., Osidak L.V. et al. Seroepidemiological study of coronavirus infection in adults and children of St. Petersburg. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Microbiology Journal]. 2004; N 4: 26–31. (in Russian)
10. Khamitov R.A., Loginova S.Ya., Shchukina V.N. et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against severe acute respiratory syndrome pathogen in cell cultures. Voprosy Virusologii [Problems of Virology]. 2008; Vol. 53 (4): 9–13. (in Russian)
11. Chuchalin A.G. Severe acute respiratory syndrome. Arkhiv Patologii [Archive of Pathology]. 2004; N 3: 5–11. (in Russian)
12. Chuchalin A.G. The syndrome of acute lung injury. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]. 2006; Vol. 14 (22): 15–82. (in Russian)
13. Chuchalin A.G., Sinel'nikov A.I., Chernyakhovskaya N.E. Pneumonia. Moscow, 2002: 156–66. (in Russian)
14. Annan A., Baldwin H.J., Corman V.M. et al. Human Betacoronavirus EMC/2012 – related viruses in bats, Ghana and Europe. Emerg Infect Dis. 2013; Vol. 19 (3): 456–70.
15. Arden K.E., Nissen M.D., Sloots T.P. et al. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. J Med Virol. 2005; Vol. 75: 455–62.
16. Balboni A., Battilani M., Prosperi S. The SARS-like coronaviruses: the role of bats and evolutionary relationships with SARS coronavirus. New Microbiol. 2012; Vol. 35 (1): 1–16.
17. Bender S.J., Phillips J.M., Scott E.P. et al. Murine coronavirus receptors are differentially expressed in the central nervous system and play virus strain-dependent roles in neuronal spread. J Virol. 2010; Vol. 84 (21): 11030–44.
18. Bolles M., Donaldson E., Baric R. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission. Curr Opin Virol. 2011; Vol. 1 (6): 624–34.
19. Brown M.A. Genetic determinants of pathogenesis by feline infectious peritonitis virus. Vet Immunol Immunopathol. 2011; Vol. 143 (3–4): 265–8.
20. Cavanagh D. Coronaviruses in poultry and other birds. Avian Pathol. 2005; Vol. 34 (6): 439–48.
21. Cavanagh D., Gebb J. Infectious bronchitis. Diseases of Poultry. 12th ed. / ed. Y.M. Saif. Ames: Wiley-Blackwell Publ., 2008: 101–20.
22. Chu D.K., Leung C.Y., Gilbert M. et al. Avian coronavirus in wild aquatic birds. J Virol. 2011; Vol. 85 (23): 12815–20.
23. Coronavirus never before seen in humans is the cause SARS. URL: www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr31/en/print.html.
24. Decaro N., Buonavoglia C. Canine coronavirus: not only an enteric pathogen. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2011; Vol. 41 (6): 1121–32.
25. de Groot R.J., Baker S.C., Baric R. et al. Family Coronaviridae. Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / eds A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. Oxford: Elsevier Science, 2011: 806–28.
26. Fleming J.O., Trousdale M.D. Pathogenicity of antigenic variants of murine coronavirus JNM selected with monoclonal antibodies. J Virol. 1986; Vol. 58 (3): 869–75.
27. Gagneur A., Vallet S., Talbot P.J. et al. Out breaks of human Coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit. Emerg J Pediatr. 2008; Vol. 167: 1427–34.
28. Gloza-Rausch F., Ipsen A., Soebens A. et al. Detection and prevalence patterns of group I Coronaviruses in bats northern Germany. Emerg Infect Dis. 2008; Vol. 14: 626–31.
29. Granzow H., Weiland F., Fichtner D. et al. Identification and ultrastructural characterization of a novel virus from fish. J Gen Virol. 2001; Vol. 82 (pt 12): 2849–59.
30. Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science. 2003; Vol. 302: 276–8.
31. Gunalan V., Mirazimi A., Tan Y.J. A putative diacidic motif in the SARS-CoV ORF6 protein influences its subcellular localization and suppression of expression of co-transfected expression constructs. BMC Res. Notes. 2011. Vol. 25, N 4. P. 446.
32. Hughes L.A., Savage C., Naylor C. et al. Genetically diverse coronaviruses in wild bird populations of northern England. Emerg Infect Dis. 2009; Vol. 15 (7): 1091–4.
33. Jonassen C.M., Kofstad T., Larsen I.L. et al. Molecular identification and characterization of novel coronaviruses infecting graylag geese (Anseranser), feral pigeons (Columbia livia) and mallards (Anas platyrhynchos). J Gen Virol. 2005; Vol. 86 (pt 6): 1597–607.
34. Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C. et al. Isolation and characterization of a novel Betacoronavirus subgroup A coronavirus, rabbit coronavirus HKU14, from domestic rabbits. J Virol. 2012; Vol. 86 (10): 5481–96.
35. Lau S.K., Woo P.C., Li K.S. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; Vol. 102: 14040–5.
36. Li F. Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptor-binding subunits. J Virol. 2012; Vol. 86 (5): 2856–8.
37. Li M., Wang X.Y., Wei P. et al. Serotype and genotype diversity of infectious bronchitis viruses isolated during 1985–2008 in Guangxi, China. Arch Virol. 2012; Vol. 157 (3): 467–74.
38. Lipsitch M., Cohen T., Cooper B. et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. Science. 2003; Vol. 300: 1966–70.
39. Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R. et al. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. Science. 2003; Vol. 300 (5624): 1399–404.

40. Riley S., Fraser C., Donnelly C.A. et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science*. 2003; Vol. 300: 1961–6.
41. Principi N., Bosis S., Esposito S. Effects of Coronavirus-infections in children. *Emerg Infect Dis*. 2010; Vol. 16 (2): 183–8.
42. Smuts H., Workman L., Zar H.J. et al. Role of human Metapneumovirus, human Coronavirus NL63 and human Bocavirus in infants and young children with acute wheezing. *J Med Virol*. 2008; Vol. 80: 906–12.
43. Talbot H.K., Crowe J.E., Edwards K.M. et al. Coronavirus infection and hospitalizations for acute respiratory illness on young children. *J Med Virol*. 2009; Vol. 81: 853–6.
44. Tan E.L., Ooi E.E., Lin C.Y. et al. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis*. 2004; Vol. 10 (4): 581–6.
45. Tong S., Conrardy Ch., Ruone S. et al. Detection of novel SARS-like and other Cardioviruses in bats from Kenya. *Emerg Infect Dis*. 2009; Vol. 15 (3): 482–9.
46. Traavik T., Mehl R., Kjeldsberg E. «Runde» virus, a coronavirus-like agent associated with seabirds and ticks. *Arch Virol*. 1977; Vol. 55 (1–2): 25–38.
47. Wang L.F., Shi Z., Zhang S. et al. Review of bats and SARS. *Emerg Infect Dis*. 2006; Vol. 12 (12): 1834–40.
48. Wang J.T., Sheng W.H., Fang C.T. et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis*. 2004; Vol. 10 (5): 818–24.
49. WHO. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 – 7 August 2003 URL: // www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/index.html.
50. Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S. et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus delta-coronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alpha-coronavirus and beta-coronavirus as the gene source of gamma-coronavirus and delta-coronavirus. *J Virol*. 2012; Vol. 86 (7): 3995–4008.
51. Wu P.S., Chang L.Y., Berkhout B. et al. Clinical manifestation of human Coronavirus NL63 infection in children in Taiwan. *Eur J Pediatr*. 2008; Vol. 167: 75–80.
52. Xu J., Hu J., Wang J. et al. Genome organization of the SARS-CoV. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2003; Vol. 1 (3): 226–35.
53. Yuen K.Y., Lau S.K., Woo P.C. Wild animal surveillance for coronavirus HKU1 and potential variants of other coronaviruses. *Hong Kong Med J*. 2012; Suppl. 2: 25–6.
54. Zhang X., Hasoksuz M., Spiro D. et al. Quasispecies of bovine enteric and respiratory coronaviruses based on complete genome sequences and genetic changes after tissue culture adaptation. *Virology*. 2007; Vol. 363 (1): 1–10.
55. Zhou P., Li H., Wang H. et al. Bat severe acute respiratory syndrome-like coronavirus ORF3b homologues display different interferon antagonist activities. *J Gen Virol*. 2012; Vol. 93 (pt 2): 275–81.