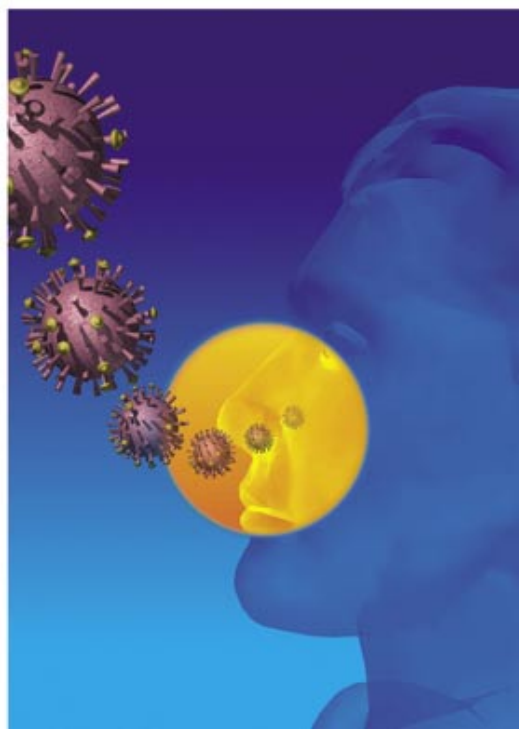


Roman Prymula, Miroslav Šplího

SARS

SYNDROM AKUTNÍHO
RESPIRAČNÍHO SELHÁNÍ



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Roman Prymula, Miroslav Šplího

SARS

Syndrom akutního respiračního selhání

Autoři:

doc. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

prof. MUDr. Miroslav Šplího, CSc.

Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové, Univerzita obrany Brno

Recenzenti:

doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.

MUDr. Michael Vít, Ph.D.

*Kniha vznikla s přispěním výzkumného záměru MO 0990200X003,
MO 0990200X005.*

Tato kniha vyšla za laskavého přispění občanského sdružení VOMED.

© Grada Publishing, a.s., 2006

Obrázky dodali autoři.

Cover Photo © profimedia.cz/CORBIS, 2005

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2436. publikaci

Odpovědná redaktorka Jiřina Stárková

Sazba a zlom Linda Marečková

Počet stran 144

1. vydání, Praha 2006

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-1550-3 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6050-6 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam použitých zkratek	8
Předmluva	10
1 Úvod	11
2 Původce	12
2.1 SARS koronavirus 2003	14
2.1.1 Charakteristika a primární průkaz viru SARS	14
2.2 SARS koronavirus – sekvenční analýza genomu	15
2.2.1 Morfologie a organizace genomu	15
2.2.2 Stabilita a rezistence	17
2.3 Průkaz SARS koronaviru	17
3 Definice případu SARS	18
3.1 Revize definice případu – leden 2004	19
3.1.1 Klinická kritéria	20
3.1.2 Epidemiologická kritéria	20
3.1.3 Laboratorní kritéria	21
3.1.4 Vylučující kritéria	22
3.2 Klasifikace případu	22
3.3 Klasifikace onemocnění SARS	23
4 Průběh pandemie – management WHO a CDC	25
5 Epidemiologie SARS	31
5.1 Zdroj a rezervoár	31
5.1.1 Zvířecí rezervoáry koronavirů	31
5.1.1.1 Vnímavost vepřů a kuřat k SARS koronaviru	32
5.1.2 Nový kmen koronaviru – zdroj nákazy: nemocný člověk	33
5.1.3 Manifestace SARS – dlouhodobé vylučování koronaviru (epidemiologický význam dlouhodobého vylučování koronaviru)	35
5.2 Cesty přenosu	37
5.3 Vnímavost	38
5.4 Inkubační doba	39
5.5 Období nakažlivosti	39
5.5.1 „Superspreading“ – vysoká nakažlivost	40
5.6 Průběh pandemie – epidemie v jednotlivých zemích	41
5.6.1 Hongkong	41
5.6.2 Vietnam	43
5.6.3 Kanada – Toronto	45
5.6.4 Singapur	46

5.6.5	Tchaj-wan	47
5.6.5.1	Management emergentních center nemocnic – Tchaj-wan	51
5.6.6	Čína	53
5.6.7	Výskyt SARS v jiných zemích	54
6	Protiepidemická opatření	56
6.1	Mezinárodní management protiepidemických opatření	56
6.1.1	Provádění protiepidemických opatření	57
6.2	Management podezřelých a pravděpodobných případů SARS	58
6.2.1	Management kontaktů podezřelých případů SARS	58
6.2.2	Management kontaktů pravděpodobných případů SARS	59
6.3	Vysoce rizikové aktivity	59
6.4	Management třídění	60
7	Klinický obraz SARS	62
7.1	Klinický průběh	62
7.2	Virová nálož a imunopatologická poškození	63
7.3	Klinická a diferenciální diagnostika SARS	63
7.4	Asymptomatický průběh SARS	67
7.5	Hematologické a laboratorní změny	70
7.6	Rtg. diagnostika – rtg. vyšetření plic	70
7.7	Atypický průběh SARS	72
7.8	Rekonvalescence po překonaném onemocnění	73
7.9	Histopatologické nálezy	73
7.10	Specifická profylaxe SARS – vývoj vakcín	73
7.10.1	Inaktivovaná SARS vakcína	75
7.10.2	Vakcína obsahující S protein koronaviru	76
7.10.3	Vakcína obsahující fragment neutralizačních epitopů	77
7.10.4	Možnosti dalšího vývoje	77
8	Laboratorní diagnostické testy	78
8.1	Průkaz onemocnění SARS koronavirem	79
8.1.1	Přímý průkaz SARS koronaviru	79
8.1.1.1	Elektron-mikroskopický průkaz koronaviru	80
8.1.2	Izolace koronaviru	80
8.1.3	Průkaz specifických protilátek	81
9	Léčba onemocnění SARS	84
9.1	Léčba antibiotiky	84
9.2	Antivirová léčba	84
9.2.1	Protivirové látky	84
9.2.2	Studie inhibice SARS koronaviru in vitro – interferon a ribavirin	85

9.3	Imunomodulační léčba	87
9.3.1	Kortikosteroidy	87
9.3.2	Jiné imunomodulátory	89
9.4	Podpůrné dýchání	89
9.4.1	Neinvazivní ventilace	89
9.4.2	Invazivní asistovaná ventilace	90
9.5	Standardní protokol léčby dospělých osob	90
9.5.1	Antibakteriální léčba	90
9.5.2	Ribavirin a metylprednisolon	90
9.5.3	Standardní podávání kortikoidů po dobu 21 dnů	90
9.5.4	Podávání ribavirinu 10–14 dnů	91
9.5.5	Pulzní podání metylprednisolonu	91
9.5.6	Plicní ventilace	91
9.6	Terapeutické schéma léčby SARS v Huangzhou – Čína	91
9.7	Lidský interferon	92
9.8	Lidský imunoglobulin	92
9.9	Nový terapeutický přístup k léčbě SARS	92
10	Celosvětová surveillance SARS	93
10.1	Předpokládaný vývoj a surveillance SARS	93
10.2	Epidemiologická surveillance, verifikace a zdravotnický management SARS v post-epidemickém období	94
10.2.1	Zhodnocení rizika	95
10.2.2	Pohotovost možného výskytu SARS	95
10.2.2.1	Cíle výstrahy možného výskytu	96
10.2.2.2	Charakteristika případu SARS	96
10.2.2.3	Definice případu SARS	96
10.2.2.4	Zdravotnický management v případě výstrahy SARS	97
10.2.3	Zvýšená surveillance a speciální studie SARS koronaviřů vyvolávajících onemocnění u zvířat a v lidské populaci	99
10.3	Surveillance SARS v Evropě	105
10.3.1	Surveillance SARS v ČR	105
10.4	Eliminace a eradikace SARS?	107
11	Závěr	108
11.1	Souhrn poznatků	108
11.2	Praktické implikace	109
	Literatura	111
	Rejstřík	138

Seznam použitých zkratk

A H5N1	sérotyp ptačí chřipky
ACE2	angiotenzin konvertující enzym
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome syndrom získané imunodeficiencie
ALT	alaninaminotransferáza
ARDS	akutní respirační distres
AST	aspartátaminotransferáza
ATB	antibiotika
BSL 1–4	Biosafety level úroveň bezpečnosti dané laboratoře – stupeň 1–4
CDC	Centrum pro kontrolu přenosných onemocnění – Atlanta
CFR	smrtnost (case fatality rate)
CPE	cytopatogenní působení viru na buňky tkáňové kultury
CRP	C reaktivní protein
CT	počítačová tomografie – radiologické vyšetření
DC – SIGN	alternativní receptory SARS koronaviru
EIA	imuno-enzymatická reakce
ELISA	Enzyme-linked-immunosorbent Assay imuno-enzymatická reakce
GLP	správná laboratorní praxe
HCoV – NL 63	nový druh lidského koronaviru izolovaného v Holandsku
HIV	Human immunodeficiency virus lidský virus imunodeficiencie
HMPV	Human metapneumovirus lidský metapneumovirus
IFA	imunofluorescenční test
JIP	jednotka intenzivní péče
KO	krevní obraz
L – SIGN	alternativní receptory SARS koronaviru
LDH	laktát-dehydrogenáza
MMWR	týdenní přehled infekční nemoci a smrtnosti
MVA	vakcína: modifikovaný vakcinia virus Ankara
OOVZ	orgán ochrany veřejného zdraví
PCR	polymerázová řetězová reakce
PFU	plaky tvořící jednotka
RBD	receptor vážící doména

RNA	ribonukleová kyselina
RT – PCR	reverzní transkriptáza – polymerázová řetězová reakce
Rtg.	rentgenologické vyšetření
S protein	Spike protein koronaviru
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome syndrom akutního respiračního selhání
SARS CoV	SARS koronavirus
SARS RUI 1–4	podezřelý případ SARS ve vyšetřování
TBC	tuberkulóza
TGEV/PRCV	virus přenosné gastroenteritidy vepřů/respirační koronavirus vepřů
TK	tkáňová kultura
UV záření	ultrafialové záření
WER	týdenní epidemiologické zprávy
WHO	Světová zdravotnická organizace

Poznámka

Obrázky byly převzaty z originálu a nebylo do nich zasahováno.

Předmluva

Autoři předkládají stručný přehled problematiky „Syndromu akutního respiračního selhání – SARS“, který se objevil jako první případ pandemie nové, dosud nepoznané, infekce 21. století. Přináší řadu recentních poznatků, se kterými by se měla seznámit širší zdravotnická veřejnost. Tato pandemie nepochybně nebyla poslední. I po jejím zvládnutí je zapotřebí na mezinárodní úrovni udržovat trvalou epidemiologickou surveillanci nejen SARS, ale i dalších virových agens, šířících se respirační cestou. V současné době již déle než dva roky probíhá v jihovýchodní Asii epizootie ptačí chřipky typu A H5N1 i dalších sérotypů. Tato skutečnost představuje ohromné ekonomické ztráty (úhyn drůbeže) a prozatím desítky postižených osob. WHO a CDC provádí trvalou surveillanci. Zatím nedošlo k reasortmentu, tj. k inkorporaci genu ptačí chřipky typu A do genomu lidské chřipky typu A, po kterém by následovalo pandemické šíření s vysokou smrtností.

Publikace poskytuje základní informace o SARS. Důraz je položen na epidemiologii – zdroj, způsoby přenosu, protiepidemická opatření, epidemiologickou surveillanci i zdravotnický management. Není určena pouze pro specializované lékaře, ale pro širší zdravotnickou komunitu – všeobecné lékaře, pracovníky emergentních příjmů, infekčních oddělení, „aristy i intenzivisty“ i pro střední zdravotnický personál. Nešlo nám o dramatickou prezentaci exotické nemoci, ale o objasnění algoritmu a přístupu k řešení jakékoli epidemie vyvolané vysoce nakažlivým agens.

V současné době nelze vyloučit znovu se objevení SARS ani možný únik virulentních kmenů z laboratoří.

Náhoda, jak je často citováno při různých situacích, přeje vždy jen dobře připraveným. O to více to platí při výskytu a likvidaci epidemie nebezpečné nákazy v kterékoli zemi.

Autoři děkují paní Kateřině Legerské za pečlivost a nevšední trpělivost při přípravě a úpravě textu a grafické dokumentace a paní Mgr. Ivě Komárkové za zpracování obrazových vstupů.

Autoři

1 Úvod

SARS – syndrom akutního respiračního selhání, s vysokou morbiditou a smrtností, je novou nemocí 21. století. V prvních pěti měsících roku 2003 se onemocnění rozšířilo z jihovýchodní Asie, Číny a Hongkongu do celého světa – vyvolalo pandemické šíření. Postihlo více než 8000 osob, z nichž zemřelo 812. Až začátkem léta 2003 se pandemie díky výraznému úsilí WHO, CDC a národních zdravotnických managementů dostala plně pod kontrolu.

Pandemie SARS prolomila systém zdravotnického zabezpečení v jednotlivých státech, došlo k nákaze zdravotnického personálu, sester, lékařů i pomocných zdravotnických pracovníků. V některých oblastech průběh pandemie ukázal na nepřipravenost zdravotnictví v oblasti intenzivní péče a v možnostech zabezpečení protiepidemických opatření. V průběhu pandemie bylo nezbytné uzavření škol, nemocnic, ale i izolace větších územních celků. Ekonomický dopad pandemie byl obrovský, především v oblasti letecké dopravy, školství, zaměstnanosti, výrobních kapacit, infrastruktury aj.

Průběh pandemie poukázal na specifickou hrozbu SARS, nutnost okamžité reakce a sjednocení zdravotnických postupů na mezinárodní úrovni. Potvrdil nutnost přípravy národních zdravotnických složek na realizaci základních protiepidemických opatření při výskytu vysoce virulentních nákaz: izolaci, karanténizaci a průběžnou kontrolu infekcí, včetně epidemiologického šetření kontaktů. Odpověď WHO a odborné komunity v průběhu pandemie byla okamžitá. Doposud neznámý původce byl po vydání globální výstrahy identifikován v průběhu měsíce. WHO v průběhu března 2003 realizovala virtuální propojení 11 světových laboratoří, které simultánně pracovaly na identifikaci původce a průběžné přípravě efektivních diagnostických testů. Průběh pandemie potvrdil význam a efektivitu vědecké spolupráce a nezbytnost rychlé komunikace.

Celá řada otázek po proběhlé pandemii SARS zůstává i nadále neobjasněna. Zatím nevíme, jak významnou roli jako přirozený rezervoár hrají jednotlivé druhy zvířat. Průběh epidemie SARS ukázal, že zatím není známa efektivní léčba. Každý případ atypické pneumonie v jakémkoliv zdravotnickém zařízení nebo výskyt febrilních stavů s těžkým postižením respiračního traktu je při diferenciální diagnóze nutné brát jako potenciální suspektní případ.

2 Původce

Koronavirus je řazen do čeledi Coronaviridae, rod Coronavirus. Je obalen a vytváří jednovláknovou RNA. Replikuje se v cytoplazmě hostitelských buněk. Genom koronaviru tvoří 27–32 kb a je největší ze všech RNA virů. Virion dosahuje velikosti v průměru 100–140 nm. Většina virových částic má charakteristický kulovitý povrch, od kterého je odvozen název (corona, crown). Povrch virionu tvoří prominující výběžky o velikosti 20 nm.

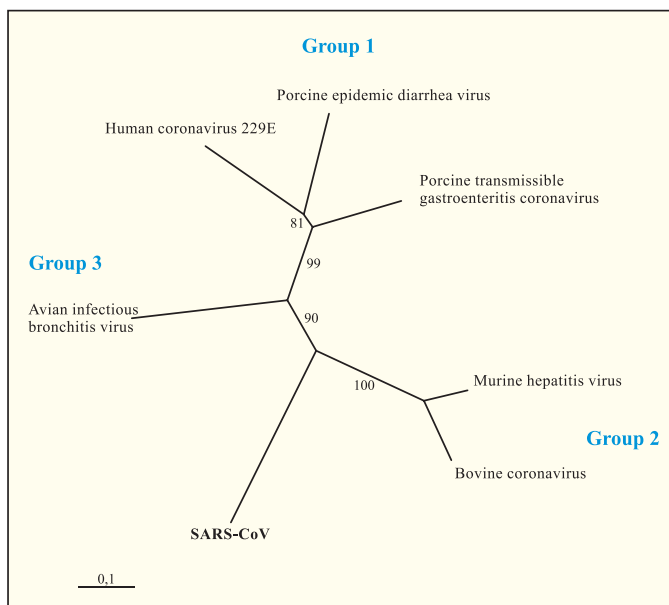
Na základě zkřížené sérologické reaktivity a podle sekvenční genomové analýzy se čeleď koronavirů původně rozdělovala na 3 skupiny:

- *První skupina vyvolává gastroenteritidu a postižení respiračního traktu u psů, koček a vepřů. Do této skupiny řadíme také lidský koronavirus 229E.*
- *Druhá skupina zahrnuje viry savců – vyvolává onemocnění u skotu, hepatitidu myši a řadíme sem i lidský koronavirus OC43.*
- *Do třetí skupiny jsou řazeny ptačí viry (infekční bronchitida ptáků aj.).*

Po krátké inkubační době (2–7 dnech) vyvolávají koronaviry u zvířat těžké postižení respiračního a zažívacího traktu, včetně postižení jater a nervového systému. Přibližně stejně krátká inkubační doba byla zaznamenána u SARS. Koronaviry jsou všeobecně vysoce druhově specifické. U imunokompetentních hostitelů vyvolávají tvorbu neutralizačních protilátek a buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď, která vede k usmrcení infikovaných buněk.

Některé koronaviry zvířat vyvolávají těžká systémová onemocnění (infekční peritonitida koček, encefalomyelitida u prasat aj.). K pomnožení viru dochází v játrech, ledvinách, plicích, slezině, mozku, prodloužené míše i jinde (100, 101).

Ptačí a drůbeží koronaviry 3. skupiny způsobují chovatelům domácích zvířat významné ekonomické ztráty.

Obr. 1 *Fylogenetický strom asociovaných koronavirů*

(Zdroj: GÜNTHER, S. *Department of Virology, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine*, <http://SARSReference.com/archive/phylogenetictree.jpg>)

Dosud známé lidské koronaviry vyvolávaly dříve pouze mírné formy postižení. Ojedinele způsobovaly u dětí i dospělých závažné postižení dolních cest dýchacích a endokarditidu u novorozenců. Řadí se do 1. skupiny (HCoV–229E) a 2. skupiny (HCoV–OC 43) (170).

Nový SARS koronavirus může mít původ v animálním zdroji. SARS koronavirus-like kmeny vykazují ve srovnání s lidským koronavirem více než 99% shodu nukleotidů a byly izolovány od palmových cibetek i od jiných živých zvířat odebraných na trhu v provincii Guangdong – Čína (80). SARS koronavirus-like viry cirkulují mezi zvířaty, ale nevyvolávají u přirozených hostitelů onemocnění a obvykle nedochází k přenosu ze zvířat na člověka. Za určitých ekologických podmínek však může dojít k přenosu na člověka, event. k dalšímu epidemickému šíření v lidské populaci. Pod selektivním tlakem v lidské populaci dochází průběžně u koronavirů ke zvýšení virulence daného kmene. V další fázi cirkulace dosahují vysoké virulence, která je příčinou lokální nebo globální epidemie typického prů-

běhu SARS v populaci s vysokou smrtností. Kmeny koronaviřů, které byly izolovány na začátku epidemie SARS, jsou geneticky bližší zvířecím koronaviřům-like než lidské kmeny koronaviřů izolovaných na vrcholu epidemie, které měly odlišnou pouze 29 nukleotidovou **deleci (některé izoláty 415 nukleotidů) v otevřeném čtecím rámečku 8** (80, 120).

Lidský koronavirus dobře roste v buněčných kulturách a rychle se šíří z člověka na člověka (194, 222).

2.1 SARS koronavirus 2003

2.1.1 Charakteristika a primární průkaz viru SARS

SARS je vyvolán zcela novým koronavirem, který způsobuje těžké postižení respiračního traktu s rozvojem atypické pneumonie a následným respiračním selháním.

Epidemie těžkých atypických pneumonií byla pozorována v provincii Guangdong a hlášena WHO 11. února 2003 (215, 308). Prvotně byla spojována s etiologickým agens viru ptačí chřipky A H5N1, které bylo izolováno od nemocných dětí v Hongkongu. Již dříve (v roce 1997) tento virus vyvolal epidemii u lidí. Ptačí chřipka jako etiologické agens SARS byla však rychle vyloučena. Při vyšetření vzorků od nemocných v Hongkongu byly v elektronovém mikroskopu prokázány částice podobné paramyxovirům. V průběhu dalšího šetření byla pozornost zaměřena na čeled' Paramyxoviridae. Laboratorní šetření prokázalo přítomnost lidského metapneumoviru, který se vyskytoval ve velkém počtu vzorků, ale ne u všech pacientů SARS. V té době Čína potvrdila průkaz chlamydiových partikulí u nemocných, kteří zemřeli na atypickou pneumonii v provincii Guangdong. Jejich nálezy ale nebyly potvrzeny v jiných ohniscích SARS mimo Čínu.

Velmi rychle (17. března 2003) WHO organizuje virtuální síť 11 světových laboratoří a zahajuje multicentrický výzkum zaměřený na průkaz etiologického agens a na vývoj diagnostických testů (World Health Organisation Multicentric Collaborative NetWork for Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS) – (<http://www.who.int/csr/sars/project/n>).

Poprvé byl nový humánní koronavirus H-CoV identifikován výzkumnými pracovníky v Hongkongu, USA a Německu v materiálu odebraném od nemocných (55, 56, 141, 142, 197, 201, 214) koncem března 2003. Virus byl izolován na tkáňových kulturách, prokázán elektron-mikroskopicky a pomocí PCR provedena sekvenční analýza genomu. Poté byl proveden průkaz protilátek v testu nepřímé imunofluorescence.

V dubnu 2003 na pracovní konferenci laboratorních expertů ze 13 světových laboratoří v Ženevě WHO deklarovala, že bylo identifikováno infekční agens SARS,

kteří **nebylo dosud izolováno u zvířat ani u lidí**. Izolované agens splňuje všechny 4 Kochovy postuláty nutné k exaktnímu průkazu původce onemocnění (69):

- *Patogen musí být nalezen ve všech případech onemocnění.*
- *Agens musí být izolováno z hostitele a růst v čisté kultuře.*
- *Aplikace agens vnímavému hostiteli musí vyvolávat stejné onemocnění.*
- *Po aplikaci experimentálnímu hostiteli musí vyvolat onemocnění.*

Poslední dva postuláty byly splněny po inokulaci viru izolovaného na vero buňkách opicím cynomolgus (*Macaca fascicularis*). Izolovaný kmen vyvolal u zvířat intersticiální atypickou pneumonii odpovídající nálezům SARS u lidí. Koronavirus byl izolován z výtěru nosu a nazofaryngu opic a byl identický s aplikovaným kmenem koronaviru (53, 54).

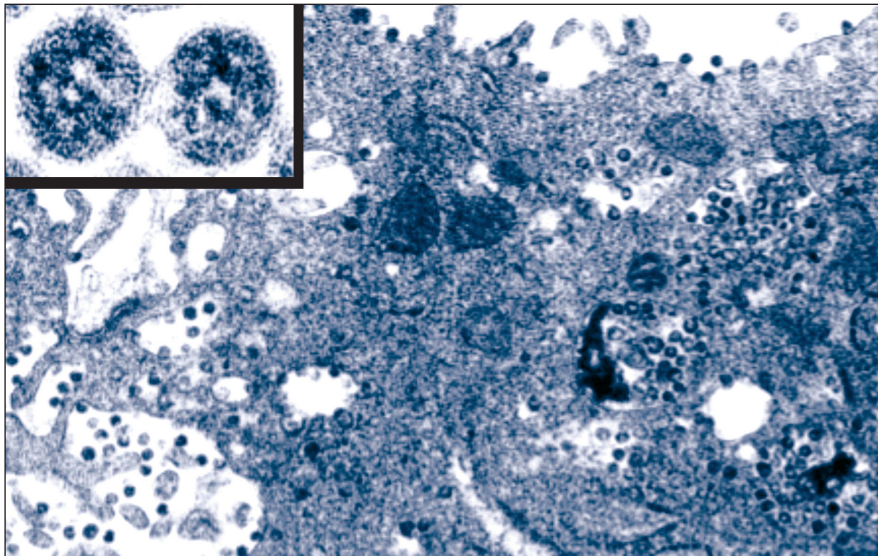
2.2 SARS koronavirus – sekvenční analýza genomu

První sekvenční analýzu genomu nového koronaviru provedli koncem dubna 2003 vědečtí pracovníci z výzkumných laboratoří ve Vancouveru, Winnipegu a CDC (171, 216 233). Potvrdili, že nový koronavirus nelze zařadit k žádné dosud známé skupině koronavirů, včetně dvou dříve známých lidských, se kterými vykazuje parciální shodu genetického materiálu. Bylo navrženo, aby nově geneticky definovaný virus byl zařazen do čtvrté samostatné skupiny koronavirů (126).

2.2.1 Morfologie a organizace genomu

V supernatantu buněk tkáňových kultur byla elektron-mikroskopicky prokázána polyformní obalená koronavirus-like (částice o průměru 60–130 nm). V ultratenkých řezech infikovaných buněk jsou pozorovány částice koronavirů v cytoplazmatické membráně spojené s vakuolami a cisternami hrubého endoplazmatického retikula (141, 142, 201).

Obr. 2 Elektron-optický snímek infikovaných Vero E6 buněk, znázornění částic koronaviru v cytoplazmatických vakuolách vázaných na membránu a cisterny hrubého endoplazmatického retikula. Nahromadění extracelulárních částic ve velkých shlucích patrných na okraji povrchu plazmatické membrány. V levé horní části větší zvětšení částic koronaviru



(Zdroj: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>, Photo – CDC)

Genom SARS koronaviru obsahuje 5 velkých otevřených čtecích rámečků (ORFs), které kódují replikující se polyprotein, výběžky (spike S), obal (E), membránový glykoprotein (M) a protein nukleokapsidy (N).

Hlavní funkcí S proteinu je v první fázi infekce vazba na druhově specifické buněčné receptory a spuštění fuze mezi obalem virionu a buněčnou membránou. S protein je faktorem virulence u celé řady různých koronavirů a hlavním virovým antigenem, proti kterému hostitel tvoří neutralizační protilátky.

Protein M tvoří hlavní složku obalu virionu a je určující determinantou v průběhu morfogeneze. Selektuje inkorporaci S proteinu v průběhu maturace viru. **V průběhu syntézy RNA koronaviru je vysoká pravděpodobnost RNA – RNA rekombinace.**

2.2.2 Stabilita a rezistence

Stabilita koronavirů k různým faktorům zevního prostředí není prozatím uzavřena a je průběžně studována (287). Některé poznatky multicentrické studie byly prezentovány na webových stránkách (http://www.who.int.csr/SARS/survival_2003_05_04/en/index.html).

- *Při pokojové teplotě zůstává SARS koronavirus ve vzorcích stolice a moče stabilní a viabilní po dobu 1–2 dnů (226).*
- *V supernatantech infikovaných tkáňových kultur při teplotě +4 °C až -80 °C při expozici 21 dnů dochází k pouze nepatrnému poklesu koncentrace viru.*
- *V průběhu 48hodinové expozice při laboratorní teplotě klesá denzita viru o jeden logaritmus.*
- *Expozice při 56 °C vede k rychlé inaktivaci viru.*
- *Běžné dezinfekční prostředky jsou účinné, inaktivace viru probíhá v závislosti na koncentraci a době expozice.*

2.3 Průkaz SARS koronaviru

SARS koronavirus byl prokázán v řadě biologických vzorků izolací původce na tkáňových kulturách plic a ledvin nebo pomocí PCR, v bronchoalveolární laváži plic elektron-mikroskopicky, PCR a izolací viru ve sputu a výtěrech z horních cest dýchacích.

Vysoké koncentrace virové RNA byly nalézány ve sputu – 106 molekul/ml. Virová RNA byla prokazována RT – PCR ve 32%, a to již od 3. dne od projevení se příznaků SARS a v 68% 14. den (199, 200).

3 Definice případu SARS

Diagnostika těžkého respiračního selhání SARS na začátku epidemického vzplanutí byla obtížná. Diagnostická úvaha se zakládala pouze na vyhodnocení klinických symptomů a epidemiologických souvislostí, které byly v průběhu dubna doplněny o laboratorní průkaz původce a nepřímý průkaz specifických protilátek.

WHO vymezila pojmy „**PODEZŘELÝ PŘÍPAD SARS**“ a „**PRAVDĚPODOBNÝ PŘÍPAD SARS**“. Podezřelý (suspektní) případ SARS byl definován následovně:

- *přítomnost vysoké horečky (nad 38 °C),*
- *poškození dolních cest dýchacího traktu,*
- *kontakt s osobou s podezřením na nákazu SARS,*
- *pobyt v oblasti lokálního výskytu SARS a možný kontakt,*
- *v anamnéze cesta do geografické lokality výskytu, ve které byl objektivně dokumentován přenos nákazy SARS koronavirem.*

Za pravděpodobný případ SARS byl(a) pokládán(a) (po 1. listopadu 2002):

- *objektivně potvrzený rtg. nález pneumonie,*
- *přítomnost symptomů těžkého respiračního selhání,*
- *neobjasněný případ respiračního selhání (respirační distres), který končil selháním a následným exitem,*
- *pitvou prokázáný patologický nález kompatibilní se SARS, kde jako příčina nebylo prokázáno jiné etiologické agens.*

Citace WHO: <http://www.who.int/csr/SARS/casedefinition/en/>

Klinický nález a epidemiologické souvislosti musí být v každém případě potvrzeny pozitivním průkazem SARS koronaviru nebo v odpovídající době průkazem protilátek. Laboratorní přístup k diagnostice byl prezentován na webových stránkách <http://www.who.int/csr/SARS/labmethods/en/>.

Období od 1. listopadu 2002 bylo spojeno s epidemickým výskytem atypických pneumonií v Číně a jako etiologické agens byl zpočátku uváděn virus ptačí chřipky A H5N1. Na začátku rozvoje lokálních epidemií hlášených v únoru 2003 byly případy spojeny s vysokou horečkou nad 38 °C s těžkým suchým kašlem a respirační nedostatečností. Obvykle se tyto symptomy manifestovaly přibližně za 10 dní po kontaktu s nemocným v místě lokálního šíření.

V průběhu místních epidemií v jednotlivých státech byly u všech případů postupně zjišťovány epidemiologické souvislosti, SARS byl potvrzen nebo vyloučen na základě laboratorních vyšetření (viz výše).

Především v únoru 2003 u řady případů těžkého respiračního selhání byla laboratorně prokázána jiná etiologie: chlamydie, RS virus, virus metapneumonie aj. V daném časovém období byly pokládány za etiologické agens ARDS nebo při průkazu koronaviru za možnou duální nákazu.

U podezřelých případů SARS s normálním rtg. nálezem byla použita běžná léčba a monitoring po dobu jednoho týdne. Při přetrvávání potíží v rekonvalescenci se provádělo opakované rtg. vyšetření. Podezřelé případy v ohnisku nákazy, u kterých nebyla etiologie blíže objasněna, byly v průběhu epidemie hlášeny jako podezřelé případy SARS. Pokud došlo k úmrtí pacientů na suspektní SARS, byla diagnóza uzavřena „v řetězci přenosu SARS“ jako pravděpodobná.

CDC definovalo laboratorní kritéria pro potvrzení SARS:

- *Průkaz protilátek proti SARS koronaviru v séru pacienta, v ELISA testu pozitivita 21. den od začátku symptomů. Zatím však není zcela objasněno, zda na nákazu koronavirem odpovídají všechny nakažené osoby. Důležité je vyhodnocení čtyřnásobného vzestupu titru IgM. V imunofluorescenčním testu byly v séru nemocných prokazovány protilátky již od 10. dne.*
- *Průkaz virové RNA SARS koronaviru – RT PCR a konfirmací druhým PCR testem s využitím primerů jiného setu PCR.*
- *Izolace SARS koronaviru.*

Negativní přímý průkaz, tj. negativní kultivace, negativní sérokonverze i negativní PCR v průběhu 28–30 dnů onemocnění nevylučuje infekci SARS. V takovém případě se doporučuje opakované sérologické vyšetření a posouzení výše titru protilátek. (The Updated Interim Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrom - SARS – www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm.)

Možné příčiny negativní PCR:

- *Pacient není infikován koronavirem.*
- *Nemoc je způsobena jiným agens.*
- *Falešně negativní test.*
- *Materiál byl odebrán před pomnožením koronaviru (krátká viremie).*
- *Použitý set k průkazu – nízká senzitivita (50%).*

3.1 Revize definice případu – leden 2004

Pro celosvětovou surveillanci SARS měla zásadní význam nová revize definice případu z prosince 2003, která byla zveřejněna CDC dne 8. ledna 2004 (Revised CSTE SARS Surveillance Case Definition – Supplement B: SARS Surveillance).

3.1.1 Klinická kritéria

Akutní onemocnění:

- *přítomnost dvou nebo více následujících symptomů: horečka, třesavka, ztuhlost, bolesti svalů, bolesti hlavy, v krku, průjem a rýma.*

Mírné až středně těžké respirační onemocnění: (*)

- *horečka vyšší než 38°C,*
- *jeden nebo více klinických symptomů postižení dolních cest dýchacích (např. kašel, stížené dýchání, respirační distres).*

Těžké respirační onemocnění:

- *klinická kritéria charakteristická pro mírné až středně těžké respirační onemocnění,*
- *jeden nebo více následujících příznaků:*
 - *rtg. průkaz pneumonie,*
 - *nebo akutní respirační postižení,*
 - *nebo pitevní nález konzistentní s pneumonií nebo akutním respiračním syndromem (ARDS) bez určeného etiologického agens.*

(*) **Horečka** – objektivně měřená a zaznamenaná teplota nad 38 °C. Je mnoho faktorů, které ovlivňují subjektivní hodnocení horečky pacientem – ovlivnění užitím antipyretik, stav výrazné imunodeficience, nedostatek dostupnosti zdravotnické péče, nemožnost objektivního měření.

3.1.2 Epidemiologická kritéria

Možná expozice SARS koronavirem: (**)

- *jednorázová nebo opakovaná expozice v posledních deseti dnech před začátkem symptomů,*
- *cesta do lokality s nedávným dokumentovaným nebo suspektním přenosem SARS koronaviru,*
- *úzký kontakt s osobou se středním až středně těžkým nebo těžkým respiračním onemocněním, anamnéza cesty do zahraničních nebo domácích lokalit s nedávným dokumentovaným nebo suspektním přenosem SARS koronaviru v posledních deseti dnech před začátkem symptomů.*

Pravděpodobná expozice SARS koronavirem:

- *jednorázová nebo opakovaná expozice v posledních deseti dnech před výskytem symptomů,*