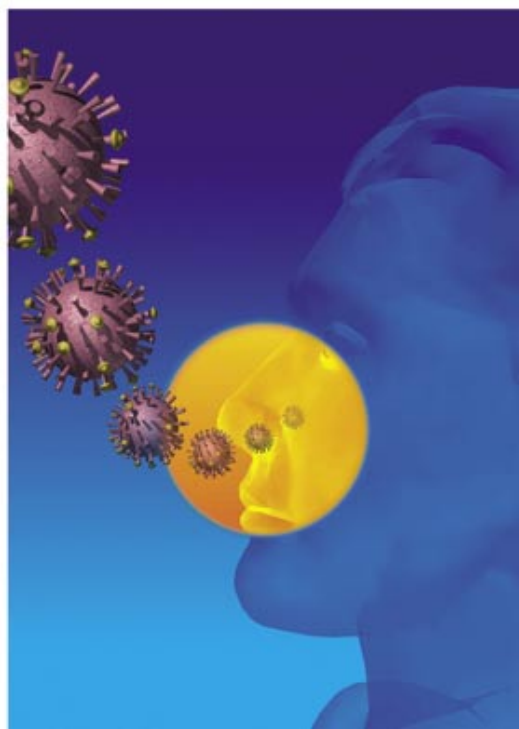


Roman Prymula, Miroslav Šplíňo

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, umísťování 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 Špliňo

SARS

Syndrom akutního respiračního selhání

Autoři:

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

prof. MUDr. Miroslav Špliňo, 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 nesmí 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 zkratk	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 imunodeficience
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 imunodeficience
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 nemocnosti 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 surveillance 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 surveillance. 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 surveillance 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.

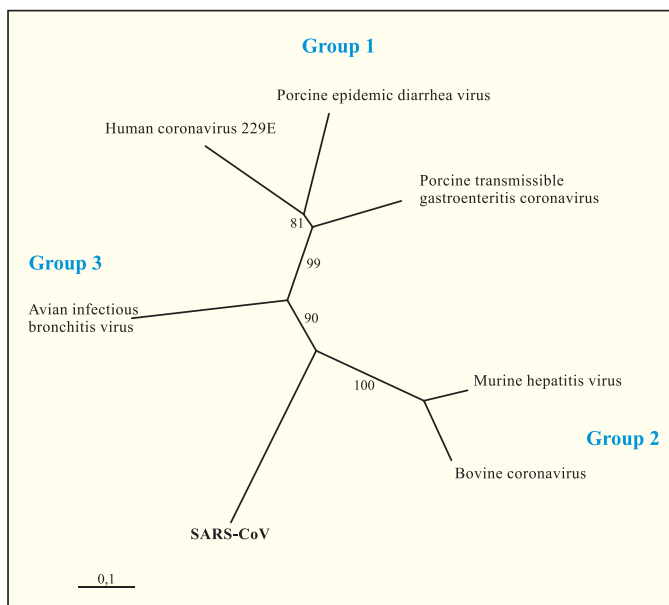
Na základě zkřížené sérologické reaktivity a podle sekvenční genomové analýzy se čeleď koronavirů původně rozdělovala na 3 skupiny:

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

Po krátké inkubační době (2–7 dnů) 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 koronavirů, které byly izolovány na začátku epidemie SARS, jsou geneticky bližší zvířecím koronavirům-like než lidské kmeny koronavirů 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 poškození 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>).

Poprve 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,