

Univerzita Karlova 3. Lékařská Fakulta

**Epidémia Ťažkého Akútneho Respiračného Syndromu
2002-2003**

Epidemic of Severe Acute Respiratory Syndrome 2002-2003

Diplomová práca

Zpracovala: Eva Radochová, 6. ročník, kruh č.8, 2005/2006

Epidémia Ťažkého Akútneho Respiračného Syndromu
2002-2003

Epidemic of Severe Acute Respiratory Syndrome 2002-2003

Diplomová práca
Centrum preventívneho lékařství

Zpracovala: Eva Radochová, 6. ročník, kruh č.8, 2005/2006

Vedoucí práce: MUDr. Marina Maixnerová, CSc., CPL, oddelenie
epidemiologie

POĎAKOVANIE:

Veľmi si vážim a ďakujem za nezištnú pomoc vedúcej práce, MUDr. Marine Maixnerovej CSc., ktorej cenné rady, materiály a ľudský prístup umožnili napísanie tejto práce.

Obsah

1. Súhrn.....	5
2. Cieľ.....	7
3. Úvod.....	7
4. História.....	7
5. Etiológia.....	10
6. Viroológia.....	13
7. Definícia prípadu.....	17
8. Klasifikácia prípadov.....	20
9. Klinický obraz.....	21
10. Dif. diagnostika.....	23
11. Terapia.....	23
12. Diagnostické testy.....	24
13. Prevencia.....	30
14. Záver.....	31
15. Prílohy.....	32
16. Referencie a použitá literatúra.....	34

Súhrn

SARS – Ťažký akútny respiračný syndróm je infekčné vírusové ochorenie dolných ciest dýchacích spôsobené novoobjaveným ľudským koronavírusom SARS CoV. Onemocnenie sa prejavuje horúčkou ($> 38^{\circ}\text{C}$) a širokou škálou postihnutia dolných ciest dýchacích, od kašlu, atypickej pneumónie až po ARDS. Prenos onemocnenia je kvapôčkový, inkubačná doba 2-7 dní.

Vírus SARS CoV spôsobil epidémiu, ktorá v rokoch 2002-2003 zasiahla 32 krajín sveta. Onemocnelých bolo 8422 ľudí, z toho 916 prípadov bolo smrteľných. Najviac ohrozenou skupinou boli zdravotní pracovníci, ktorí tvorili 11% z celkového počtu nemocných.

Napriek veľkému úsiliu na toto onemocnenie nebola nájdená vakcína, boj proti nákaze mal preto prevetívny charakter. Onemocnenie bolo podľa správ WHO v lete 2003 potlačené, ale nie eradikované, preto naďalej predstavuje pre svet potenciálnu hrozbu.

Summary

SARS – severe acute respiratory syndrome is infectious viral disease of lower respiratory tract. It is caused by newly invited human coronavirus SARS CoV.

Main characteristics of illness include fever $> 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F), a wide range of symptoms from lower respiratory tract, beginning with cough, atypical pneumonia up to ARDS. Way of transmission is by infective droplets, incubation period varies from 2 to 7 days.

Virus SARS CoV was the cause of epidemic which hit 32 countries of the world in 2002-2003 AD. Cumulative number of cases is 8422, 916

people died. The most endangered group were health care workers, who added up to 11% of cumulative number of cases.

Despite the great effort the vaccine against SARS CoV was not found, the only possible mean for the fight with this disease are prevention devices.

The transmission of SARS between human was, according to WHO report, interrupted. Though, it is not eradicated and remains a potencial thread to our society.

Cieľ štúdie

Popísať a zhrnúť základné informácie týkajúce sa epidémie SARS prebiehajúcej v rokoch 2002-2004. Ako zdroj informácií som využila dostupnú literatúru na webových stránkach, hlásenia WHO, zprávy o výskytoch v časopisoch The Lancet, Science, Scienceexpress, Weekly epidemiological record.

Úvod

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), ťažký akútny respiračný syndróm sa dnes väčšinou považuje za už uzavretý prípad. Prehlušený správami o šírení novej nemoci – vtácej chrípky H5N1 upadá do zabudnutia. Tento prirodzená tendencia však môže byť fatálna, ak vezmeme do úvahy možnosť znovuoobjavenia vírusu SARS, ktorý nebol kompletne eradikovaný, keďže jeho hlavný rezervoár sa nachádza v zvieracej ríši.

Ako ukážem v tejto štúdii, SARS má s vtáčou chrípkou okrem hostiteľov spoločný aj počiatočný priebeh choroby, preto dôkladne poznať klinické prejavy SARSu je aktuálne aj dnes, (napriek tomu, že jeho aktuálna hrozba momentálne utíchla), a to hlavne kvôli dif. diagnostike týchto onemocnení.

História

12. Marca 2003 vydala Svetová Zdravotnícka Organizácia varovanie pred novým onemocnením s pravdepodobne infekčnou etiológiou, ktoré dostalo predbežný názov SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). Varovanie bolo vydané na základe 150 nových prípadov hlásených WHO počas jedného týždňa. História nemoci však

môžeme sledovať už skôr. Už počas februára 2003 sa začali objavovať správy na serveri Promed o akútnom respiračnom syndrome, vyskytujúcim sa v krajinách východnej a juhovýchodnej Ázie. Podľa dodatočných hlásení z Číny, prebiehala už od novembra 2002 v kontinentálnej Číne v provincii Guangdong epidémia pneumónie nejasného pôvodu, na ktorú od 1.11.2002 do 28.2. 2002 ochorelo 792 osob, z ktorých 31 umrelo.¹

Počas marca 2003 sa výskyt onemocnení rapídne zvýšil. Infekcia sa tu zrejme od počiatku šírila v komunite a čínske oficiálne správy pripúšťajú, že od počiatku išlo o onemocnenie dnes označované jako SARS.² Infekcia sa šírila aj do ďalších častí Číny, ale s výnimkou Hong Kongu sa o nej správy nevydávali. Začiatok epidémie mimo Číny sa dá vystopovať podľa niekoľkých kľúčových nemocných. Jedným z nich bol muž, ktorý priletel z Číny do Hanoja, tam ochorel príznakmi akútnej respiračnej infekcie, v Hanoji bol hospitalizovaný, ale hneď nato transportovaný do Hong Kongu, kde za niekoľko dní umrel.

V Hanojskej nemocnici za niekoľko dní ochorelo 26 zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa s pacientom stretli. Ďalším kľúčovým bodom sa stal hotel v Hong Kongu, do ktorého pricestoval z Číny hosť a zostal tam 1. noc. V priebehu niekoľkých dní podobnými príznakmi ochorelo 12 hosťov tohoto hotelu, ktorí v ňom bývali v danú noc, 9 z nich pobývali na rovnakom poschodí jako prvý chorý.³

Títo hostia potom rozniesli nákazu do Toronta, Singapuru a Hanoja a do 3 Hong Kongských nemocníc. V nemocniciach v Hong Kongu sa nakazili najskôr zdravotnícki pracovníci, z ktorých niekoľkí umreli, najskôr však nakazili svoje rodiny.

Počas týždňa nabrala nákaza neskutočné rozmery a vyskytlo sa mnoho ohnísk medzi obyvateľstvom, ich počet permanentne a nezadržateľne rástol. Napriek rozličným opatreniam sa infekciu nedarilo

zvládať, čo budí podozrenie o možnosti nepriamych enviromentálnych spôsoboch šírenia infekcie. Taktiež nebol vyvrátený možný orálne fekálny spôsob prenosu. Hong Kong bol druhé najvýznamnejšie ložisko infekcie.

Infekcia bola ďalej z Číny importovaná do Singapuru a začala sa šíriť v komunite. Štátna správa nariadila opatrenia hraničiace takmer s výnimočným stavom, čo asi pomohlo ďalšie šírenie infekcie potlačiť, zbrzdiť, ale nie zastaviť.

Vo Vietname, kde 26. februára 2003 bol SARS jako taký prvý krát identifikovaný šírenie pokračovalo len pomaly a bez zvláštnych opatrení časom ustalo.⁴ Pri epidemiologických analýzach sa ukázalo, že zd'aleka nie u každého, kto príde do priameho kontaktu s jednoznačným prípadom onemocnenia vírusom SARS sa naplno manifestujú jeho klinické prejavy, veľa prípadov nemalo známky ani ľahkej infekcie.

SARS predstavuje reálne nebezpečenstvo, ako náhle je importované skutočné onemocnenie. Príkladom je Kanada, najpostihnutejšia krajina mimo východnej a juhovýchodnej Ázie. Infekciu importovala jedna žena, ktorá ochorela dva dni po pricestovaní z Hong Kongu do Toronta a zomrela doma za 10 dní. Nakazila 4 členov svojej domácnosti, z nich jeden bol hospitalizovaný a zomrel za ďalších 6 dní. Počas tejto doby prešiel viacerými otvorenými aj uzavretými oddeleniami, ktoré sa stali ohniskom ďalšieho šírenia. Väčšina zdravotníckych pracovníkov ochorela počas niekoľko málo dní. Ďalšie šírenie išlo cez príbuzných, ktorí sa nakazili počas návštevy v nemocnici a krátko na to všetci onemocneli. Počas ďalších troch týždňov ochorelo viac jako 130 osôb.⁵ Infekcia sa zrejme nešírila aerosolom, ale skôr väčšími kvapôčkami, dotykom s telnými tekutinami a možno aj predmetmi, na ktorých sa vyskytli stopy telných tekutín nakazených.

V Hong Kongu naviac zdôrazňujú šírenie rukami a nevyklučujú fekálne-orálny prenos.⁶

Z Kanady sa individuálne prípady preniesli do ďalších 6 zemí.

Obavy pôsobil zános infekcie do Indie. Pokiaľ by sa infekcie rozšírila v tejto husto obyvanej krajine, bola by len ťažko zvládnuteľná.

Zprávy z USA udávajú relatívne ľahký priebeh ochorenia, zo 41 prípadov nezomrel nikto. Zprvu išlo o individuálne importované prípady bez miestneho šírenia, v priebehu apríla oficiálne zdroje pripúšťajú možné prípady lokálneho šírenia. Prípady, ktoré sa vyskytli v ostatných krajinách boli jednotlivo importované a nákaza sa, až na Veľkú Britániu miestne nerozšírila. Príčiny mimoriadneho šírenia v Kanade nie sú známe. Do 7. augusta 2003 bolo, podľa WHO, hlásených 8422 prípadov, v 32 krajinách, z toho 916 malo letálny priebeh.⁶ (Smrtnosť 10.9%)

Stav hlásených onemocnení ukazuje tabuľka 1 a 2.

Od augusta 2003 došlo ešte k štyrom prípadom výskytu SARS. Všetky boli podmienené zlyhaním dodržiavania bezpečnostných predpisov v laboratóriách, kde bol SARS-CoV skúmaný (Taipei, Singapur a Beijing).⁷

Od októbra 2004 je svet v inter-epidemickej fáze SARS. Kedy prepukne nová epidémia a či vôbec je nemožné predpovedať.

Najpravdepodobnejším fokusom nákazy sú momentálne laboratóriá, kde je vírus uchovávaný a samozrejme zvieracie rezervoáry.

Etiológia

Za etiologické agent tohto syndromu sa v súčasnej dobe považuje, takmer s istotou, nový vírus patriaci medzi Koronaviry. Istú dobu sa počítalo aj s možnosťou, že by pôvodcom mohol byť aj vírus vtáčej chrípky H5 N1, ktorý sa už dávno očakával. Táto možnosť však

bola bezpečne vylúčená.⁸ Nový koronavírus bol opakovane zachytený vo viacerých laboratóriách. Bol izolovaný na bunkových kultúrach a nie je totožný so žiadnym už existujúcim a známym ľudským alebo zvieracím koronavirom. (maximálne 50-60% zhodných nukleotidových sekvencií). V spute pacientov bola zistená vysoká koncentrácia virovej RNA, až 100 miliónov molekúl na ml. 14. apríla bol dekodovaný genom vírusu a boli vytvorené primery pre PCR diagnostiku.

Určitú neistotu spôsobila správa z Kanady, že u niektorých pacientov bol z materiálu z dýchacích ciest izolovaný ľudský metapneumovirus (paramyxovirus, objavený pred 5 rokmi v Holandsku) a u časti pacientov bol hlásený výskyt prítomnosť metapneumoviru a koronavirov zároveň.⁹

Etiologická neistota bola, zdá sa, vyriešená v Rotterdame. Tri skupiny opíc boli infikované vírusmi izolovanými z klinických materiálov, buď koronavirom, metapneumovirom alebo oboma súčasne. Zvieratá infikované koronavirom ochoreli za príznakov rozvinutého syndromu SARS, a boli u nich zistené patologické lézie jako u pacientov, ktorí SARSu poľahli. Zvieratá infikované ľudským metapneumovirom ochoreli iba prostou rhinitídou bez klinických známk SARS, zvieratá tretej skupiny ochoreli rovnako ťažkými príznakmi jako zvieratá prvej skupiny.⁹

Týmto však úvahy o etiológii nekončia. V čínskej tlači sa objavilo pozorovanie, že prví postihnutí boli obchodníci s vtákmi a kuchári.¹⁰ Od toho sa odvodzuje hypotéza, že možno ide povodne o rekombinantu vtáčieho a iného koronavirov. 23.4. sa objavila na Promede (internetový server) správa, že kanadskí virológovia vzniesli nové pochybnosti o výhradnej etiologickej úlohe koronavirov, pretože ho detekovali len asi u 40% nemocných a naopak bol nájdený u zdravých kontrolných osob.

Toto je v rozpore so správami z Hong Kongu, kde vírus SARS bol nájdený u 90% chorých a v žiadnom prípade u zdravého človeka.¹¹

27.4. prišla správa z Číny o súčasnom výskyte častíc, odpovedajúcich koronaviru a častíc podobných chlamýdiám pri elektrooptickom vyšetrení materiálov (pľúca, pečeň, slezina, obličky, lymfatické uzliny) z tiel 7 zomretých z roznych častí Číny. Pretože nereagovalo ani so skupinovo špecifickými protilátkami proti Chlamýdiám proti *CH. pneumoniae* ani *CH. psittaci*, uvažuje sa o možnosti nového, dosiaľ nepopísaného druhu.¹² Pokiaľ ide o vylučovanie vírusu, zdá sa na základe kanadských epidemiologických analýz, že sa vírus nevylučuje pred začiatkom klinických príznakov.

Správa zo Singapuru potvrdzuje dôkaz vírovej RNA v stolici rekonvalescenta pomocou PCR ešte 10-14 dní po vymiznutí klinických príznakov.

Prírodný rezervoár SARS nebol identifikovaný, pravdepodobne ale zahŕňa množstvo voľne žijúcich zvierat- Himalájska cibetka palmová (*Paguma larvata*), čínsky jazvec (*Melogale moschata*), čínsky mýval (*Nyctereutes procyonoides*), všetko zvieratá konzumované v Číne jako delikatesy. Zároveň boli identifikované jako nositelia koronaviru príbuzného SARS- CoV. Domáce mačky v HongKongu boli infikované infekciou SARS- CoV. Experimentálne boli nakazené ďalšie mačky a fretky, ktoré rozšírili nákazu na ostatné neinfikované zvieratá vo výbehu¹³. Cibetky palmové sú zvieracím druhom, ktorý býva najčastejšie zapojený v zoo-humánnom prenose. V tomto prípade priama spojitosť s týmto druhom nebola dokázaná.

Viroológia

Ťažký akútne respiračný syndróm je ochorenie s priamou väzbou na vírus objavený a identifikovaný vďaka spolupráci Hong Kongských, Amerických a Nemeckých virológov. V tomto prípade môžeme hovoriť o revolučnom prístupe vedcov k problému. Namiesto tradičných sporov a bitiek o prvenstvo sme sa stali pozorovateľmi neobvyklej spolupráce pri skúmaní nového, potenciálne nebezpečného ochorenia.

História objavu je pomerne stručná:

Epidémia bola prvýkrát svetom rozpoznaná ako reálna hrozba 11. februára 2003.

19.2. 2003 bol uvedený do súvislosti s vírusom vtáčej chrípky, vzápätí bola táto možnosť vylúčená.

Koncom februára 2003 boli zo vzoriek sputa z dýchacích ciest postihnutých v Hong Kongu a vo Frankfurtě vykultivované vírusové častice podobné čeľadi Paramixoviridae. Za príčinu ochorenia sa začal považovať ľudský metapneumovírus. Dodatočné testy však opäť zistenia nepotvrdili.¹⁴

17. marca 2003 vyzvala WHO 11 významných laboratórií z 9 krajín sveta, aby sa zapojili do spolupráce pri identifikovaní pôvodcu SARS. Komunikačným médiom medzi vedcami bol internetový server World Health Organization Multicenter Collaborative Network For SARS Diagnosis. Členovia tohto projektu komunikovali v pravidelných internetových a telefonických konferenciách, čo umožnilo zvýšiť efektívnosť, rýchlosť a spoľahlivosť výskumu.

Koncom marca 2003 laboratóriá v Hong Kongu, Spojených Štátoch Amerických a Nemecku preukázali ako pôvodcu ochorenia SARS nový druh z čeľade Coronaviridae. Dôkaz zahŕňal izoláciu na bunkovej

kultúre, obraz získaný elektrónovým mikroskopom a popis jeho génovej sekvencie pomocou PCR.¹⁵

16.4.2003 sa v Ženeve konalo stretnutie zástupcov všetkých spolupracujúcich laboratórií, kde WHO ohlásila existenciu nového ľudského koronavírusu, ktorý nebol nikdy predtým zaznamenaný ani identifikovaný, a ktorý je príčinou SARS. Toto oznámenie bolo uskutočnené potom, čo 13 laboratórií z 10 krajín sveta potvrdilo, že SARS CoV splňuje všetky postuláty Kocha, t.j.

- I. Patogén musí byť preukázaný vo všetkých prípadoch nemoci
- II. Patogén je nutné izolovať z nemocného a vykultivovať v čistej bunkovej kultúre
- III. Patogén musí byť schopný znovu infikovať hostiteľa
- IV. Patogén musí byť vykultivovaný zo vzoriek odobraných z experimentálne infikovaného hostiteľa

Zaradenie SARS CoV

Coronaviruses (rad Nidovirales, čeľaď Coronaviridae, druh Coronavirus) sú pleomorfné, zväčša sférické častice s priemerom 60-220 nm. Majú lipidový obal z ktorého trčia výčnelky dvoch druhov. Dlhšie sú usporobené na adsorbciu vírusu na bunky hostiteľa, zároveň sú nositeľmi hemaglutinačnej a lytických schopností vírusu. Kratšie plnia funkciu M proteínu. Vďaka týmto povrchovým charakteristikám dostala čeľaď názov Coronaviridae- obal vírusu sa podobá na kráľovskú korunu. Nukleokapsida viru je helikoidálna a obsahuje jednovláknovú RNA, 29, 727 nukleotidov z nich 41% sú G a C. (percentuálne zastúpenie guaninu a cytosínu u koronavírusov je 37%-42%). Molekulárna hmotnosť SARS CoV RNA je $6 \cdot 10^6$.¹⁶

Koronaviry sú citlivé k éteru a tukovým rozpúšťadlám ale i |ďalším fyzikálnym a chemickým vplyvom. Druhy, ktoré sa vyskytujú v črevách ľudí a zvierat sú navyše rezistentné voči kyselému pH. Toto im zaručuje možnosť orofekálneho prenosu.¹⁷

Čeľad' obsahuje 15 doteraz známych druhov (v tomto čísle je už zahrnutý SARS CoV). Väčšina z nich patrí k zvieracím patogénom, s veľmi úzkou škálou hostiteľov. Mnohé z nich, ako vírus vtácej infekčnej bronchitídy alebo vírus transmisívnej gastroenteritídy prasiat sú známe dlhšiu dobu a sú lepšie preskúmané ako ľudské koronavírusy. Tento fakt je zapríčinený, okrem iného, aj obtiažnou kultiváciou ľudských vírusov. Najlepšie sa im darí na diploidných bunkách ľudskej embryonálnej obličky alebo na orgánových kultúrach embryonálnej trachey.

Koronavírusy je možné rozdeliť podľa membránových antigenov do troch skupín:

1. skupina pozostáva z ľudského koronavirov 229E (HCo-229E), vírusu prasačej epidemickej diarhey a mačacej infekčnej peritonitídy (FIPV)

2. skupina zahŕňa coronavirus kráv, vírus myšej hepatitídy a ľudský koronavírus OC 43 (HCo-OC 43).

V tretej skupine je vírus vtácej infekčnej bronchitídy.

SARS CoV nepatrí ani do jednej z vymenovaných skupín, napriek tomu, že najväčšiu podobnosť vykazuje ku skupine 2.¹⁷

SARS CoV s vysokou pravdepodobnosťou má svoj pôvod v zvieracej ríši. Vírus podobný SARS CoV bol abstrahovaný zo vzoriek získaných z Čibetky Palmovej, pričom jej sekvencia RNA sa zhodovala vo viac ako 99% s ľudským SARS CoV. V prípade výskytu u zvierat sa vírus správa výrazne menej virulentne, nespôsobuje príznaky typické pre

SARS, ako ho poznáme u ľudí, a nie je prenosný zo zvierat'a na človeka. Je možné, že za určitých podmienok došlo k mutácii tohoto zvieracieho vírusu, so získaním schopnosti zoo- humánneho prenosu. Toto malo za následok vypuknutie lokálnych ľahkých nákaz. Hypotéza počíta s ďalšími zmenami virového genomu pod vplyvom selekčných tlakov a výslednej nebezpečnej epidémie SARS.

Zatiaľ sú známe 4 druhy ľudských koronavírusov, reprezentovaných prototypovými kmeňmi. Dva z nich boli izolované ako bežní a častí pôvodci zápalu horných ciest dýchacích (kmen 229E a OC 43), tretí, ľudský črevný koronavírus, human enteric coronavirus, (HECV) bol izolovaný zo stolice dieťaťa s akútnou gastroenteritídou. Pokusy o jeho kultiváciu in vitro zatiaľ neboli úspešné. Štvrtým, z ľudských koronavírusov najpatogénnejší je vírus SARS CoV. ¹⁸

Prenos

Ako potvrdili všetky zdroje informujúce o priebehu nákazy, hlavnou cestou prenosu nákazy SARS je prostredníctvom priameho kontaktu a infekčných kvapôčiek. (zdroje z Hong Kongu udávajú možný orofekálny prenos). Každý infikovaný rozšíril nákazu v priemere na tri ďalšie osoby. Táto schéma vylučuje prenos virulentných častíc vzduchom, naopak, je typická pre onemocnenie prenášané kvapôčkami. Z tohto dôvodu môžu aj ľahké a jednoduché procedúry ako umývanie rúk a používanie rukavíc spomaliť šírenie nákazy.

Riziko prenosu vírusu je najvyššie okolo 10. dňa onemocnenia, neskôr klesá. V stolici je množstvo vírusov najvyššie 13.-14. deň. Najinfekčnejší sú pacienti s ťažkým priebehom onemocnenia, naopak, relatívne benigné sú prípady s ľahkým priebehom onemocnenia, do 5 dní od začiatku onemocnenia a 10 dní po ústupe horúčky. ¹⁹

Terapia

Napriek veľkej snahe vynaloženej všetkých strán zaoberajúcich sa výskumom SARS CoV nebola nájdená kauzálna liečba na SARS, k dispozícii sú iba široká škála syptomatologicky účinkujúcich preparátov a prístrojov.

K najnádejším liečivám patril ribavirin a oselmavir. Ich účinok sa ukázal byť nedostatočný.

Snaha o vyvinutie účinnej a bezpečnej vakcíny bola takisto bez odozvy.

Definícia prípadu

Podľa WHO, December 2003

Klinické kritériá

Počiatočné štádiá onemocnenia

Prítomnosť jedného alebo viacerých znakov: horúčka, zimnica, myalgia, bolesti hlavy, diarhea, bolesti hrdla alebo nádcha

Mierne až stredne ťažké onemocnenie respiračného traktu

Teplota $> 38^{\circ}\text{C}$ ($>100.4^{\circ}\text{F}$)* a

Jeden alebo viac príznakov onemocnenia dolných ciest dýchacích (napr. kašiel, dušnosť, namáhavé dýchanie)

Ťažké onemocnenie respiračného traktu

Spĺňa kritériá mierne až stredne ťažkého onemocnenia ciest dýchacích a

Jeden alebo viac z nasledujúcich príznakov:

Radiografický dokaz pneumonie, **alebo**

Akútny respiračný distress syndrom, **alebo**

Známky pneumonie alebo respiračného distress syndromu v pitevnom náleze **alebo** autopsii bez inej identifikovateľnej príčiny.

Epidemiologické kritériá

Možná expozícia koronavírusu asociovaného so SARS (SARS CoV)

Jeden alebo viaceré spôsoby expozície koronavírusu v rámci 10 dní pred výskytom akýchkoľvek príznakov:

-Cestovanie do oblasti (domácej či zahraničnej) s dokumentovaným **alebo** predpokladaným výskytom prenosu SARS- CoV , **alebo**

-Úzky** kontakt s osobou so stredne ťažkým až ťažkým ochorením dýchacích ciest, v ktorej anamnéze je zahrnuté cestovanie do oblasti (domácej či zahraničnej) s dokumentovaným alebo predpokladaným výskytom prenosom SARS – CoV, a to v dobe do 10 dní pred vypuknutím respiračných príznakov.

Pravdepodobná expozícia SARS- CoV

Jeden alebo viaceré spôsoby expozície koronavírusu v rámci 10 dní pred výskytom klinických príznakov:

-Úzky kontakt s osobou s potvrzeným ochorením SARS

-Úzky kontakt s osobou s stredne ťažkým až ťažkým ochorením dýchacích ciest u ktorej je možné preukázať priamu náväznosť na potvrdený prenos ochorenia SARS

Oblasti s výskytom SARS boli rozdelené do troch rizikových skupín:

1. výskyt podmienený rezervoárom v zvieracej ríši

2. výskyt podmienený importom alebo zdravotníckymi zariadeniami, vrátane laboratórií

3. nízko rizikové oblasti.

V minulosti sa za oblasti s najvyšším rizikom onemocnenia pokladali: HongKong, Čína- provincia Guangdong, Vietnam- Hanoi, Singapur a Kanada-Toronto.

Laboratórne kritériá

Isté

-Preukázanie SARS- CoV vo vzorke séra testom schváleným CDC*** (napr. imunoesejové metódy), **alebo**

-Izolovanie SARS CoV v bunkovej kultúre získanom z klinickej vzorky, **alebo**

-Detekciu SARS CoV RNA pomocou PCR (reverse transcription polymerace chain reaction) schválenou CDC a nasledovným potvrdením v referenčnom laboratóriu.

Negatívne

-Nepítomnosť protilátok proti SARS CoV vo vzorke séra získanom v priebehu zotavovania, najskôr 28. deň do prvom výskyte klinických známk onemocnenia.

Informácie o aktuálnych kritériách pre laboratórnu diagnostiku SARS-CoV sú k dispozícii na <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/labdiagnosis.htm>

Kritéria potrebné na vylúčenie onemocnenia

-Prípado môže byť vylúčený zo skupiny podozrivých alebo pravdepodobne nakazených SARS CoV ak spĺňa aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

-Iná diagnóza môže plne vysvetliť onemocnenie

-Vo vzorke séra odobraného počas zotavovania (po 28. dni od prepuknutia príznakov) nie sú preukázané protilátky proti SARS CoV

-Prípado bol ohlásený na základe kontaktu s osobou, ktorá bola následne preukázaná ako neinfikovaná, a zároveň sa na ňu nevzťahujú žiadne iné kritériá nákazy.

Klasifikácia prípadov

SARS RUI

Hlásenie osôb z oblastí kde SARS zatiaľ preukázaný nie je

-SARS RUI-1: Prípady kompatibilné so skupinami ktoré boli pravdepodobne prvé infikované SARS CoV. Do tejto skupiny je možno zahrnúť prípad bez preukázanej epidemiologickej väzby na známe prípady výskytu SARS CoV alebo miesta s zaznamenaným prenosom SARS CoV

Hlásenie osôb z oblastí s výskytom aktívneho prenosu SARS

-SARS RUI-2: Prípady spĺňajúce kritériá pre stredne ťažkú až ťažkú nemoc a epidemiologické kritériá pre možnú expozíciu SARS CoV.

-SARS RUI-3: Prípady spĺňajúce klinické kritériá pre vážne onemocnenie a epidemiologické kritériá pre možnú expozíciu.

-SARS RUI-4: Prípady spĺňajúce klinické kritériá pre počiatočné štádia onemocnenia až stredne ťažké onemocnenie a epidemiologické kritériá pre pravdepodobnú expozíciu SARS CoV.

Onemocnenie SARS CoV

-Pravdepodobné prípady SARS CoV onemocnenia: spĺňajú klinické kritériá pre vážne onemocnenie respiračného traktu a epidemiologické kritériá pre pravdepodobnú expozíciu SARS CoV

-Potvrdený prípad SARS CoV onemocnenia: Klinicky kompatibilné prípady onemocnení (napr. počiatočné, ľahké/stredne ťažké alebo ťažké), ktoré sú preukázané laboratórne .

*Napriek tomu, že na splnenie tohto kritériá sa vyžaduje nameranie teploty u paciera $>38^{\circ}\text{C}$, je prípustné, podľa klinického uváženia, do skupiny pozorovaných zahrnúť aj prípady, ktoré sú bez teploty. Jedná sa o faktory, ktoré môžu telesnú teplotu ovplyvňovať, napr. užitie antipyretík, prítomnosť imunokompromitujúcich podmienok alebo terapií.

**Úzkym kontaktom sa myslí starostlivosť o chorého, alebo spolužitie s chorým so suspektným alebo prítomným SARS, prípadne priamy kontakt s jeho sekrétami z dýchacích ciest, prípadne s inými telnými tekutinami.

***Centers for disease Control and Prevention²⁰

Klinický obraz

Väčšina pacientov bola vo vekovom rozpätí 25- 70 rokov, najviac mladí dospelí, ojedinelé výskyty pod 15 rokov. Inkubačná doba je 2-

10dní, ojedinele od 1-11 dní (priemerne 5 dní) Onemocnenie zpravidla začína náhlou horúčkou nad 38°C, často vysokou, niekedy so zimnicou, myalgiami a slabosťou, niekedy aj s bolesťami v hrdle. Niektorí pacienti mali už na počiatku onemocnenia mierne respiračné príznaky, naproti tomu neboli zaznamenané žiadne neurologické príznaky, len v jednom prípade makulopapulózna vyrážka, v 10% hnačka. Pacienti najčastejšie navštívili doktora v 3-5 deň onemocnenia. V tej dobe už mali rozvinutý suchý dráždivý, neproduktívny kašeľ a zpravidla už viditeľný rentgenologický nález. Charakteristického vzhľadu: Bilaterálne multifokálne obláčkovité pľúcne infiltráty, zväčšujúce sa dychové obtiaže, vyskytuje sa aj dyspnea a hypoxia rôznej závažnosti. Väčšina, asi 80-90% sa od 6-7 dne začína zlepšovať.²¹ Menšia časť progreduje do stavu dychovej nedostatočnosti a vyžaduje umelú ventiláciu. Časť pacientou s touto podporou prežije, niekedy je však nutno ventilovať dosť dlho, ďalšia časť umrie. Nepriaznivé prognostické faktory sú vek nad 40-50 rokov a významnejšie základné onemocnenie, hlavne týkajúce sa respiračného alebo kardiovaskulárneho systému. Závažnosť onemocnenia je značne variabilná, od abortnej nemanifestnej formy až po letálne prípady s plne rozvinutým SARS.

Šmrtnosť prípadov je podľa WHO 10.9%, existujú však výrazné miestne rozdiely.²²

Laboratórne nálezy sú nešpecifické. Celkový počet leukocytov môže byť normálny, až znížený, počet lymfocytov býva zpravidla znížený. V rozvinutom respiračnom štádiu má asi 50% pacientov leukopéniu, lymfopéniu, trombocytopéniu a predĺžené APTT. Pečeňové testy bývajú zpravidla zvýšené, vrátane kreatinkinázy, ALT, AST a LDH. Zvýšené LDH je marker horšej prognózy. Abnormality koncentrácie elektrolytov v séru zahrňujú: hypokalémiu, hyponatrémiu, hypomagnezémiu a hypokalcémiu. Funkcia obličiek narušená nebýva.

Počiatkové diagnostické testy majú zahŕňať: skiagram pľúc, oxymetriu, kultiváciu krvi, mikroskopický preparát farbený podľa Grama, kultivácia spúta a testy na virové respiračné patogény, zahŕňajúc influenza A a B a RS vírus. Nemocnice majú podľa mikrobiologických vodítok zachovať všetky dostupné vzorky celej krvi, séra a respiračných sekrétov pre dodatočné vyšetrenia.

Diferenčná diagnostika

Klinické príznaky a symptomy infekcie SARS-CoV sú nešpecifické. Diferenčná diagnostika preto môže zahŕňať širokú škálu respiračných patogénov vrátane vtácej chrípky H5N1, iných influenza vírusov, parainfluenzy, RS viru, Hemofilus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydie, Legionelly a Coxiella burnetti. Neurčitost' v dif. diagnostike je umocnená tým, že neexistujú testy, ktoré by spoľahlivo určili alebo vylúčili prítomnosť SARS- CoV. Zámena je možná aj s ostatnými ľudskými, prípadne zvieracími koronavírusmi. (napr OC43 a 229E)

Terapia

Liečebne boli testované antibiotiká, zamerané na respiračné nákazy, oseltamivir nevynímajúc. V Hong Kongu bol podávaný kortikoid v kombinácii s ribavirinom.²³ Túto kombináciu prevzali aj v Kanada, aj keď sa opiera iba o neistý náznak úspešnosti, ktorý môže byť zamenený so spontánnym ústupom onemocnenia. V Hong Kongu tiež skúšali terapiu rekonvalescentným sérom. Podľa WHO sa žiadna zatiaľ použitá terapia neukázala jako jednoznačne účinná.

Doporučenie WHO k prepusteniu z nemocnice

Rekonvalescent môže byť z nemocnice prepustený, ak je najmenej 48 hodín afebrilný, kašeľ je miernejší a ak boli laboratórne výsledky mimo fyziologickú normu, je nutno sledovať ich vývoj v čase, najmä hladinu kreatinkinázy, pečeňové testy, natrémiu a C reaktívny proteín. Na rrtg musia byť zreteľné známky ústupu onemocnenia. Prepustení pacienti sú povinní merať si teplotu dvakrát denne, a ak namerajú v dvakrát po sebe idúcich meraniach viac ako 38°C, majú sa hlásiť na mieste, z kadiaľ boli prepustení. Nie je známe, či rekonvalescent je schopný šíriť nákazu, preto musí zostať najmenej 7 dní v domácej izolácii. Týždeň po prepustení je rekonvalescent povinný absolvovať kontrolu u lekára, s prevedením všetkých testov, ktoré boli počas onemocnenia dotyčnej osoby abnormálne. Podľa výsledkov sa rozhodne o ďalších vyšetreniach a postupoch. Za tri týždne od počiatku manifestného onemocnenia sa má rekonvalescentovi odobrať sérum.²⁴

Diagnostické testy

Stanovisko WHO k dostupnosti a použitiu laboratórneho dôkazu infekcie

Interpretácia výsledkov:

Pozitívny test indikuje, že pacient je, alebo v nedávnej minulosti bol infikovaný vírusom SARS.

Negatívny výsledok testu na SARS neznamena, že pacient nemá SARS. Príčina negativity testu môže byť zapríčinená nasledujúcimi dôvodmi:

1. pacient nie je infikovaný vírusom SARS.

Onemocnenie je zapríčinené iným infekčným agens alebo príčina je neinfekčná.

-Výsledok testu je nesprávny (false negative) kvôli nedostatočnej senzitivite testu.

-Vzorky na vyšetrenie boli odobraté v období, keď vírus ani jeho genetický materiál neboli vo vzorkách prítomné.

-Vzorky boli odobraté v štádiu onemocnenia, skôr, než nastala protilátková odpoveď (diagnostické okno).

Laboratórne testy

1. protilátkové testy: ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) detekuje protilátky v sérach pacientov spoľahlivo od 21. dňa onemocnenia. Toto je spoľahlivý test, vyžadujúci fixovaný SARS vírus, imunofluorescenčný mikroskop. Pozitívny test ukazuje, že pacient bol infikovaný SARS vírusom.

2. Molekulárne testy: RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction)

PCR je schopný detekovať genetický materiál vírusu SARS vo vzorkách tkaniva, stolice, sekretov dýchacích ciest a tkanív. Potrebné primery sú dostupné na laboratórnych stránkach WHO. Boli vyvinuté PCR súpravy obsahujúce primery pozitívnej a negatívnej kontroly. Negatívny test nevylučuje prítomnosť SARS vírusu u pacienta. Postupy schválené WHO pre identifikáciu pozitívneho výskytu SARS-CoV:

1. nález víru v najmenej dvoch odlišných klinických vzorkách (napr. sputum a stolica)
2. rovnaký druh klinickej vzorky, ktorá bola opakovane odobratá počas priebehu onemocnenia

3. identifikácia SARS CoV prostredníctvom RT-PCR s rozlišnými RNA extraktami z jednej vzorky.

3. Bunkové kultúry: Vírus vo vzorkách pacientov so SARS (sekréty dýchacích ciest, krv, stolica) je možné detekovať infikovaním bunkových kultúr a propagáciou vírusu. Izolovaný vírus musí byť ďalej určený jako SARS vírus. Jedná sa o veľmi náročný test, ale zároveň jediný, ktorý môže dokázať existenciu živého vírusu.

Testovanie musí splňovať normy laboratórnej diagnostiky: Pozitívny výsledok musí byť preukázaný dvomi alebo viacerými metódami na každom jednotlivom prípade.

V klasických podmienkach Českej a Slovenskej republiky je nutné počítať s faktom, že diagnostika eventuálnej nákazy SARS bude stanovená per exclusionem, v dif. diagnostickej rozvahe voči ostatným pôvodcom komunitných a nosokomiálnych pneumónií. Táto diagnostika je, vzhľadom na nedostatok špecializovaných pracovísk, vo väčšine prípadoch mikrobiologická.

Postup pri mikrobiologických vyšetreniach

Vzorky z dolných ciest dýchacích (sputum, tracheálny aspirát, bronchoalveolárna laváž) sa odoberajú obvyklým spôsobom, a to zásadne pred zahájením antibiotickej liečby. Invazívne odbery sú vykonávané jedine v prípade, že nie sú kontraindikované v súvislosti s celkovým klinickým stavom nemocného. V lokálnych laboratóriách sa doporučuje vykonať nasledujúce vyšetrenia:

Základné bakteriologické vyšetrenie (mikroskopické a kultivačné) sa vykonáva podľa miestnych štandardných postupov. Doporučuje sa predĺžená kultivácia (3 až 5 dní) a pozorná interpretácia neobvyklých nálezov. U obtiažne identifikovateľných a neobvyklých izolátov je nutné vyšetriť citlivosť na antibiotiká a odoslať ich na identifikáciu do príslušného referenčného laboratória.

Kultivačný dôkaz legionel sa odporúča vykonávať štandardným postupom zo všetkých klinicky relevantných vzoriek z dolných ciest dýchacích. Ak nie je vyšetrenie k dispozícii v miestnom laboratóriu, vykoná sa v zmluvnom alebo spádovom laboratóriu podľa miestnych zvyklostí.

Dôkaz chlamýdií a mykoplazmat v sekrétoch z dolných ciest dýchacích sa doporučuje vykonať, ak je príslušné vyšetrenie k dispozícii v lokálnom, zmluvnom či spádovom laboratóriu podľa miestnych podmienok. Detailné podmienky a spôsob odberu je nutné konzultovať s príslušným laboratóriom, ktorá obvykle poskytuje aj adekvátny odberový materiál

Virologické vyšetrenie sa odporúča vykonať u všetkých prípadoch odpovedajúcich definícii SARS

Hemokultúra- odoberajú sa 2 až 3 vzorky krvi venepunkciou periférnej žily, u dospelého nemocného na každú vzorku 10 ml krvi rozdelených po 5 ml do aerobnej a anaerónej kultivačnej skúmavky. Odber musí byť vykonaný zásadne pred zahájením úvodnej antibiotickej liečby. Pokiaľ sú vzorky negatívne, odporúča sa predĺžiť dĺžku inkubácie na 10 až 12 dní.

Moč- vyšetrenie antigenu *Legionella pneumophila* v moči by malo byť vykonané u všetkých vážne prebiehajúcich prípadov komunitnej pneumónie. Vykonáva sa v miestnom laboratóriu.

Krv- na sérologické vyšetrenie (2 skúmavky zrážanlivej krvi po 10 ml) sa odoberá pri príjme k hospitalizácii, prípadne v ambulancii praktického lekára alebo ambulantného špecialistu pri ambulantnom ošetrovaní. S odstupom 2 až 3 týždňom je nutné odber opakovať a zaistiť rekonvalescentné sérum na opätovné vyšetrenie a dôkaz prípadného signifikantného vzostupu titru protilátok. Na lokálnej úrovni sa vykonávajú nasledujúce serologické vyšetrenie:

- *Serológia respiračných vírusov
- *Serológia *Mycoplasma pneumoniae*
- *Serológia *Chlamydia pneumoniae*
- *Serológia legionelózy

Zaistenie vzoriek k následnému dôkazu neznámeho pôvodu v špecializovaných laboratóriách.

Pre ďalšie špeciálne analýzy sa v centrálnych laboratóriách uchovávajú nižšie opísané vzorky iba od pacientov, ktorí odpovedajú klinickej aj epidemiologickej definícii SARS (viď vyššie). Pre prevedenie virologických opatrení je potrebné uchovanie všetkých vzoriek pri teplote -70°C , alebo transportovať biologický materiál bezprostredne po odbere pri teplote 4°C do cieľového laboratória tak, aby bol spracovaný do 6 hodín. Teplota -20°C môže významne negatívne ovplyvniť efektívnosť virologických vyšetrovacích metód.

Sputum, tracheálny aspirát, bronchoalveolárna laváž , príp. iné invazívne odobrané vzorky z dolných ciest dýchacích sa uchovávajú v sterilnom kontajneri pri teplote -70°C alebo najnižšej teplote , ktorá je na pracovisku dostupná (najmenej -20°C). Transport vzoriek prebieha v suchom ľade.

Hemokultúra u negatívnych vzoriek sa po ukončení štandardného vyšetrenia uchováva pre eventuálnu analýzu 3 krát 1 ml z každej vzorky krvi v sterilných kontajneroch, najmenej pri teplote – 20°C.

Moč – 20 ml (stredný prúd, cievkovaná moč) sa uchováva po prevedení rutínných vyšetreniach v sterilnom kontajneri pri teplote -70°C, alebo najnižšej teplote, ktorá je na pracovisku dostupná (najm. 20°C).

Faryngeálny výter a výter z nosa sa vykonáva sterilným vatovým tampónom na špajli (nie detoxikovaným s karbosolom) nasálnou a orálnou cestou nasledujúcim spôsobom: Pacient je vyzvaný, aby si odkašlal a vykoná sa energický ster zo zadnej faryngeálnej steny, druhým tampónom sa vytrú oba nosné priechody a obidva tampóny sa zalomia do tej istej skúmavky s transportným virologickým médiom.

Transport vzoriek

Materiál je nutné transportovať v trojitom obale za dodržania vyššie popísaného režimu. Každá vzorka musí byť označený ako vysoko rizikový. Podobne musí byť označený sprievodný list, ako diagnóza musí byť zreteľne uvedené podozrenie na SARS. So vzorkami krvi a séra sa musí zaobchádzať ako so vzorkami vyšetrovanými pri podozrení na infekciu HIV a vírusu hepatitídy.

Biologický materiál musí byť spracovaný podľa kritérií biologickej bezpečnosti. Hlavne to platí pre sekréty z dýchacích ciest a ďalší tekutý materiál. Personál musí pri spracovávaní vzoriek bezpodmienečne vybavený ústenkou a rukavicami, príp. ochranným štítom.

Prevenia

SARS CoV patrí medzi vírusy s nižšou virulentnosťou.

Klinické štúdie ukázali, že sa SARS často šírilo napriek používaniu všetkých prostriedkov zodpovedajúcich prevencii pred onemocnením s kvapôčkovým prenosom a naopak, v mnohých prípadoch k prenosu neprišlo aj napriek tomu, že neboli uplatňované žiadne zásady infekčnej prevencie.

Tieto výnimky však nemôžu spochybniť význam prevencie v boji proti nákaze. Kombinácia kontrolných opatrení, zahrnujúcich zkrátenie doby medzi objavením príznakov a izoláciou pacienta, vyhľadávanie kontaktov, karanténa osob vystavených riziku nákazy je veľmi žiaduca pri zvládaní SARSu.

Nakoľko dosiaľ nemáme vakcínu proti SARS, práve tieto preventívne opatrenia sú najúčinnnejšou cestou ako efektívne kontrolovať novo vzniknuté infekcie, napr. SARS.

Pri zvládnutí prvého globálneho prepuknutia hralo nepostrádateľnú úlohu WHO. K vyhláseniu stavu pohotovosti došlo po objavení niekoľkých prípadov atypickej pneumónie a nasledujúcich správach o prípadoch medzi personálom nemocníc v Hanoi a Hong Kong.

12. marca nasledovali ďalšie oznámenia o nových chorých. Tri dni na to WHO vydala núdzové doporučenia a upozornila štátne inštitúcie, lekárov aj širokú verejnosť o novej celosvetovej hrozbe. Toto zahŕňalo doporučenie pre všetkých cestujúcich do postihnutých oblastí, aby sledovali príznaky po dobu 10 dní od návratu.²⁵

Tieto rozhodnutia boli založené na niekoľkých rôznych okolnostiach. Nebola známa príčina tohto onemocnenia a preto ani predpovede na možné spôsoby ani rozsah šírenia. SARS predstavoval hrozbu hlavne pre pracovníkov v zdravotníctve a ich príbuzných. Bolo

vyskúšaných mnoho rôznych antibiotík, antivirotík, a iných skupín liečív, no bez valného výsledku.

Vďaka globálnej spolupráci a efektívneho monitorovania a riadenia situácie nadnárodnou organizáciou WHO bolo možné maximálne potlačiť nákazu (žiaľ, nie eradikovať, dá sa predpokladať výskyt vírusu v hostiteľoch zvieracej ríše, ktorých nemáme možnosť monitorovať.) Spôsob, akým bola táto infekcia zvládnutá môže poslúžiť ako model pre boje s ďalšími epidémiami a pandémiami. Momentálne sa uplatňuje v boji s vtáčou chrípkou H5N1.

Záver

SARS, atypická pneumónia, ktorá sa prvý krát objavila v čínskej provincii GuangDong sa vyvinul až do rozmeru celosvetovej hrozby. Obtiažnou kultiváciou, indisponovaným zdravotníckym personálom a resistenciou voči objaveniu účinnej vakcíny sa stal prekvapením pre dnešnú spoločnosť. Globalizácia sa ukázala ako účinný prostriedok pre prenos vírusu, ale napokon aj na jeho potlačenie.

Spolupráca, ktorá bola celosvetovo zorganizovaná WHO a CDC môže slúžiť ako model a príklad pre ďalšie infekčné aj neinfekčné opatrenia.

Napriek tomu, že spoločnosť považuje SARS za uplynulú epizódu, zostáva možnosť a riziko opätovného rozšírenia SARS. Zvieracia ríša, ale aj laboratória uchovávajúce vzorky so SARS CoV sú reservoármi, z ktorých môže dojsť k novým prípadom ťažkého akútneho respiračného syndromu.

Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 - 7 August 2003

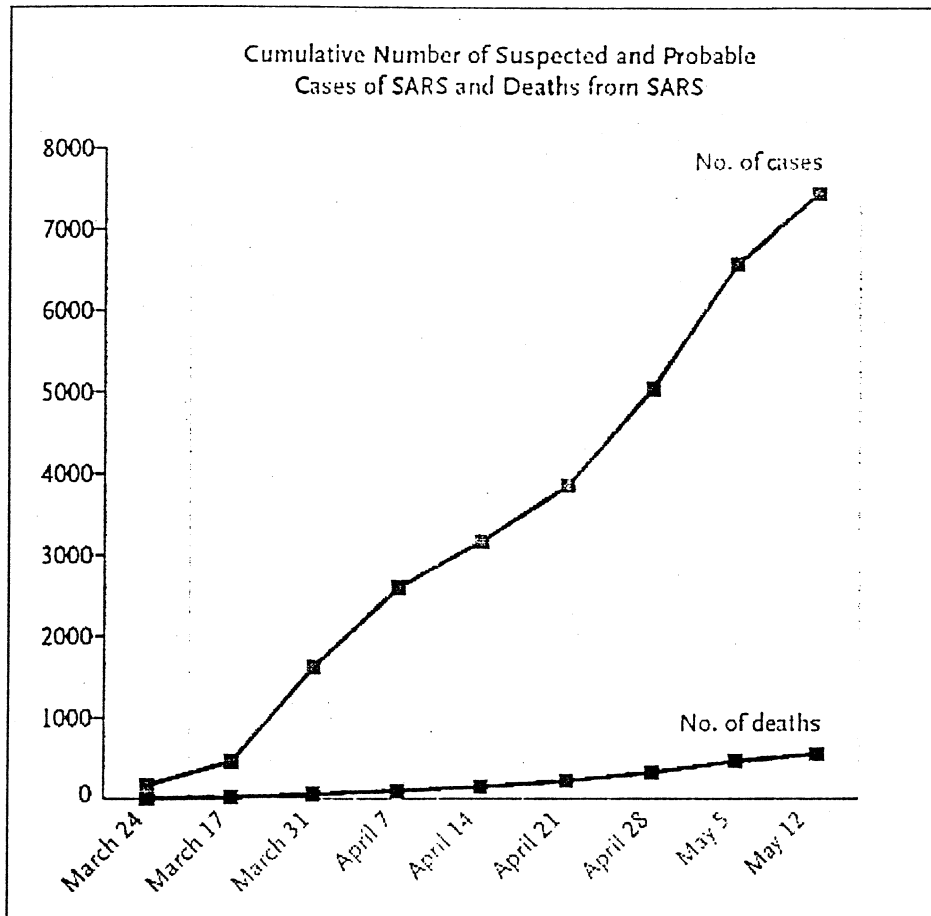
Areas	Cumulative number of cases			Median age (range)	Status							Date onset first probable case	Date onset last probable case
	Female	Male	Total		Number of cases currently hospitalised	Number of cases recovered	Number of deaths	CFR (%) ¹	Number of imported cases (%)	Number of HCW affected (%)			
Australia	4	2	6	15 (1-15)	0	6	0	0	6 (100)	0 (0)	24-Mar-03	1-Apr-03	
Brazil	1		1	4	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	3-Apr-03	3-Apr-03	
Canada	151	100	251	49 (1-98)	10	200	41	17	5 (2)	108 (43)	23-Feb-03	12-Jun-03	
China	Pending	Pending	5327	Pending	29	4949	349	7	NA	1002 (19)	16-Nov-02	25-Jun-03	
China, Hong Kong Special Administrative Region	977	778	1755	40 (0-100)	7	1448	300	17	NA	386 (22)	15-Feb-03	31-May-03	
China, Macao Special Administrative Region	0	1	1	28	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	5-May-03	5-May-03	
China, Taiwan	349 ²	319 ³	665	46 (2-79)	10	475	180	27	50 (8)	86 (13)	25-Feb-03	15-Jun-03	
Colombia	1	0	1	28	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	2-Apr-03	2-Apr-03	
Finland	0	1	1	24	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	30-Apr-03	30-Apr-03	
France	1	6	7	49 (26-61)	0	6	1	14	7 (100)	2 (29)	21-Mar-03	3-May-03	
Germany	4	5	9	44 (4-73)	0	9	0	0	9 (100)	1 (11)	9-Mar-03	6-May-03	
India	0	3	3	25 (25-30)	0	3	0	0	3 (100)	0 (0)	25-Apr-03	6-May-03	
Indonesia	0	2	2	56 (47-65)	0	2	0	0	2 (100)	0 (0)	6-Apr-03	17-Apr-03	
Italy	1	3	4	30.5 (25-54)	0	4	0	0	4 (100)	0 (0)	12-Mar-03	20-Apr-03	
Kuwait	1	0	1	50	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	9-Apr-03	9-Apr-03	
Malaysia	1	4	5	30 (26-84)	0	3	2	40	5 (100)	0 (0)	14-Mar-03	22-Apr-03	
Mongolia	8	1	9	32 (17-63)	0	9	0	0	8 (89)	1 (11)	31-Mar-03	6-May-03	
New Zealand	1	0	1	67	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	20-Apr-03	20-Apr-03	
Philippines	8	6	14	41 (29-73)	0	12	2	14	7 (50)	4 (29)	25-Feb-03	5-May-03	
Republic of Ireland	0	1	1	56	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	27-Feb-03	27-Feb-03	
Republic of Korea	0	3	3	40 (20-80)	0	3	0	0	3 (100)	0 (0)	25-Apr-03	10-May-03	
Romania	0	1	1	52	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	19-Mar-03	19-Mar-03	
Russian Federation	0	1	1	25	1	0	0	0	NA	0 (0)	5-May-03	5-May-03	
Singapore	161	77	238	35 (1-90)	0	205	33	14	8 (3)	97 (41)	25-Feb-03	5-May-03	
South Africa	0	1	1	62	0	0	1	100	1 (100)	0 (0)	3-Apr-03	3-Apr-03	
Spain	0	1	1	33	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	26-Mar-03	26-Mar-03	
Sweden	1	2	3	33	0	3	0	0	3 (100)	0 (0)	9-Mar-03	9-Mar-03	
Switzerland	0	1	1	35	0	1	0	0	1 (100)	0 (0)	11-Mar-03	27-May-03	
Thailand	5	4	9	42 (2-79)	0	7	2	22	9 (100)	1 ² (11)	1-Mar-03	1-Apr-03	
United Kingdom	2	2	4	59 (28-74)	0	4	0	0	4 (100)	0 (0)	1-Mar-03	1-Apr-03	
United States	16	17	33	36 (0-83)	7	26	0	0	31 (94)	1 (3)	9-Jan-03	13-Jul-03	
Viet Nam	39	24	63	43 (20-76)	0	58	5	8	1 (2)	36 (57)	23-Feb-03	14-Apr-03	
Total			8422		64	7442	916	11		1725 (20)			

Priložje:

Tab 2.1

1 Case fatality based on cases with known outcome and irrespective of immediate cause of death
 2 Includes imported cases in HCWs occupationally exposed
 3 Following discarding of 3 cases, new breakdown by sex pending

Tab. č. 2



Data are from the World Health Organization (WHO). Cases identified in China between November 16, 2002, and February 28, 2003, were added to the WHO total on March 26, 2003.

Referencie:

- 1.- 7. www.medscape.com
8. Drosten C et al.: Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New Engl J Med*, 2003 383:1942-45
9. Ksiazek TG et al: A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New Engl J Med* 2003 383: 1956-78
10. www.sars.watch.org
11. Lee N, Hui D, Wu A, et al.: A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl.J Med* 2003 348:1986-94
12. www.emerging.infections.slu.edu/sars.htm
13. Riley S Fraser C, Donnelly CA, et al: Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong, *Science* 2003, 300:1961-6
14. www.emerging.infections.slu.edu/sars.htm
15. Peiris JSM et al: Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 361:1319-25
- 16.-18. Rota P A, Oberste M S et al: Characterization of a novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome, *Scienceexpress* 2003
19. www.medscape.com
20. Revised U. S. Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Cases: United States and worldwide, December 2003, *MMWR* 52 (49):1202-1206
21. www.who.int/csr/sars/en/
22. www.who.int/csr/sars/en/
23. Shibo J, Yuxian H, Shuwen L: SARS Vaccine Development, *Emerging Infectious Diseases* 2005:(11) 1016-1020
24. www.who.int/csr/sars/en/
25. www.who.int/csr/sars/en/

Použitá literatúra

Chou TH, Wang S Salhatsky PV, Mboudoudjeck I , Lawrence JM et Al.: Epitope mapping and biological function analyses of antibodies produced by immunization of mice with inactivated Chinese isolate of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *Virology*.2005;334:134-43

Drosten C et al.: Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New Engl J Med*, 2003 383:1942-45

Ksiazek TG et al: A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New Engl J Med* 2003 383: 1956-78

Lee N, Hui D, Wu A, et al.: A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl.J Med 2003 348:1986-94
Lipsitch M, Cohen T Cooper B, et al.: Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. Science 2003;300:1966-1967
Peiris JSM et al: Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003, 361:1319-25
Revised U. S. Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Cases: United States and worldwide, December 2003, MMWR 52 (49):1202-1206

Riley S Fraser C, Donnelly CA, et al: Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong, Science 2003, 300:1961-6
Shibo J, Yuxian H, Shuwen L: SARS Vaccine Development, Emerging Infectious Diseases 2005 (11): 1016-1020

Varia M, Wilson S Sarwal S et al.: investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Toronto, Canada.CMAJ2003;285-92

Weekly epidemiological record 2003 (78):57-64;73-88;129-208;297-312
Weekly epidemiological record 2004 (79):1-24;53-64;181-192

www.cdc.gov/ncidod/sars/

www.cdc/mmwr/preview

www.edu.tw/SARS/sars.htm

www.wmrging.infections.slu.edu/sars.htm

www.health.library.mcgill.ca/resource/sars.htm

www.moh.gov.sg/sars/download/inforesources.html

www.nejm.org/earlyrelease/sars.asp

www.nlm.nih.gov/medlineplus/severeacutesyndrom.html

www.sars.gc.ca

www.sars.gov.sg

www.sars.reference.com

www.sars.watch.org

www.who.int/csr/sars/en/

