

Novější informace o SARS

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

Navazuji na SMD167 z července 2003, kde jsou shrnuty tehdy známé informace o „Těžkém akutním respiračním syndromu-SARS“, který jsem neoficiálně nazval „Syndrom akutní respirační schvácenosti“. Během doby přibyla některá nová pozorování a poznatky, o které se chci s vámi nyní podělit.

Úvodem

Rozšíření SARS je prvou pandemií ve 21. století. Během několika málo měsíců po prvních onemocnění v provincii Guangdong (Čína) byl SARS zjištěn u 8098 osob a byl příčinou 774 úmrtí ve 29 státech na pěti kontinentech.. Je tragickou ukázkou významu letecké dopravy a mezinárodních styků pro šíření infekcí a přesvědčivým důkazem potřeby celosvětové koordinace protiepidemických opatření k jejich potlačení.

Tato zvláštní atypická pneumonie se prvně objevila v Číně v listopadu 2002. Během února a března 2003 se rozšířila do Hongkongu a následně do Vietnamu, Singapuru, Kanady, USA a dalších států. Jejím původcem je nový koronavirus (SARS-CoV), mající odlišnou patogenitu pro lidi než jiné koronaviry, z nichž některé způsobují jen běžné nemoci z nachlazení. Přítomnost SARS-CoV v těle však není omezena jen na respirační trakt. Virus byl izolován z respiračních sekretů, stolice, moči a bioptických vzorků plicní tkáně nemocných. Dosud není jasné, zda se na závažném průběhu nemoci a jejím přenosu nepodílí také nějaké jiné faktory (mikrobiální, individuální).

Sérologické přehledy naznačují, že dříve nebyl tento virus mezi lidmi více rozšířen. Spíše se zdá, že je to zvířecí koronavirus, který v nedávné době překonal druhovou bariéru zvíře-člověk. Epidemiologické šetření prokázalo souvislost SARS s profesionální péčí o živá zvířata, s klecovým chovem zvířat co by zdroje exotické zvěřiny k přípravě kulinařských lahůdek čínské kuchyně. SARS-CoV podobné koronaviry byly zachyceny na jednom tržišti divoké zvěře v provincii Guangdong z prodávaných cibetek (*Paguma larvata*) a mývalů (*Nyctereutes procynonoides*). Ukázalo se také, že osoby podílející se na obchodu s divokými zvířaty mají častěji protilátky proti SARS-CoV než jiní trhovci nebo jiné osoby. Pokusně bylo prokázáno, že virus může infikovat také jiné malé savce jako jsou fretky a kočky.

Epidemiologie SARS

Podle matematických modelů, sestavených na podkladě známých údajů, je SARS-CoV méně transmisivní než se dříve soudilo. Zdá se, že každý pacient (index case) infikuje průměrně dvě až čtyři osoby. Zvláštností SARS je však zjištění, že některé infikované osoby, tzv. superšířitelé, mohou přenést nákazu na neobvykle velký počet kontaktů.

Po expozici se prvé příznaky nemoci objevují za 2 – 10 dnů, při čemž běžná inkubace je 4 – 7 dnů. Pomocí počtu pravděpodobnosti byla průměrná inkubační doba stanovena na 6 dnů, maximální inkubace na 14 dnů. Není ještě známo, zda cesta přenosu nákazy ovlivňuje dobu inkubace.

Bylo zjištěno několik případů asymptomatické a lehké formy infekce SARS-CoV. Zdá se však, že tyto se nepodílí na dalším přenosu infekce mezi lidmi. Nedávný případ laboratorní nákazy SARS-CoV nevedl k přenosu na žádný kontakt nemocného. Přes řadu pokusů nebyl

nikdy zjištěn přenos, podložený izolací viru, od asymptomaticky infikovaných osob. Ani při použití novějších sérologických a epidemiologických studiích se nepodařilo prokázat přenos viru z asymptomaticky infikovaných osob na jejich kontakty.

SARS se přenáší hlavně, ne však výlučně, ve zdravotnických a nemocničních zařízeních. Kontaktní případy se obvykle vyskytnou po pěti a více dnech od začátku potíží pacientů se závažným onemocněním SARS. Toto pozorování odpovídá nálezům maximální virové nálože kolem 10 dne nemoci. V inkubační době k přenosu nedošlo. Infikovaly se osoby které přišly na pracovišti, v letadle, nebo v taxíku do těsného styku s pacientem majícím SARS. Byť je možné citlivým detekčním testem (RT-PCR) prokázat přítomnost viru po 30 a více dnech od začátku nemoci, již po třetím týdnu nemoci je jeho izolace obtížná. I toto zjištění souhlasí s výsledky epidemiologického šetření, které neprokázalo přenos viru po 10 dnech od ústupu horečky.

Nejdůležitější cestou přenosu viru se zdá být přímá a nepřímá kontaminace sliznice očí, nosu a úst kapénkami respiračních sekretů, nebo kontaminovanými předměty. Potupy, při nichž vzniká ve zdravotnických zařízeních aerosol, jako např. endotracheální intubace, bronchoskopie, aerosolová terapie, mohou zvyšovat frekvenci přenosu SARS-CoV. Popsána byla taková epidemie mezi více než 100 pacienty.

Po zaschnutí na předmětech, ale i ve stolici a v zásaditěm prostředí, přežívá SARS-CoV řadu dnů. Zdá se že tento virus je mnohem stabilnější než jiné lidské respirační viry, např. RSV. Závažnost fekálně-orálního přenosu je nejasná, ale vzhledem k tomu, že v průběhu SARS je častý vodnatý průjem a že ve vylučované stolici je velké množství SARS-CoV, může být tato cesta přenosu viru důležitá. Dosud se však neobjevily žádné zprávy o přenosu viru vodou nebo potravinami. Uvažuje se i o dalších možnostech jeho přenosu. Při epidemii u více než 300 pacientů v jednom hotelu v Hongkongu mohlo hypoteticky dojít k přenosu tak, že kapičky kontaminované odpadní vody pronikaly po vyschnutí přes UV-filtry do koupelen hotelových pokojů.

Hlášeny byly jen dva případy přenosu SARS-CoV od dětí na dospělé osoby, přenos mezi dětmi nebyl zjištěn. Stejně tak nebyl ještě hlášen případ vertikálního nebo perinatálního přenosu SARS.

Pomocí sledování kontaktů a výsledků molekulární analýzy izolátů viru se podařilo objasnit vznik pandemie SARS. Ukázalo se, že 65-tiletý lékař z provincie Guangdong, který dne 21.3.2003 strávil jednu noc v „Hotelu M“ v Hongkongu, mohl nakazit řadu zde bydlících hostů. Ti odjeli na různá místa (Vietnam, Singapur, Toronto), kde se stali zdroji lokálních ohnisek SARS a podíleli se tak na vzniku pandemie.

Přesvědčivý důkaz o přenosu SARS-CoV během dálkových letů na mezinárodních leteckých linkách přinesla práce Olsenové a spol. Celkem se podařilo získat údaje od 304 (45 %) ze 681 pasažérů, kteří se zúčastnili tří letů s pacientem SARS na palubě. Při jednom letu nemocného spolu se 119 jinými osobami, vzniklo laboratorně potvrzené onemocnění SARS u 16 osob, u dalších dvou bylo podezření na SARS a u čtyř byl hlášen SARS, ale údaje o nemoci se nepodařilo získat. Prvé potíže u 22 nemocných vznikly za 2-8 dnů, průměrně za 4 dny po expozici v letadle. Nejčastěji onemocněli cestující ekonomické třídy, kteří seděli ve třech řadách sedadlech v blízkosti index case. Častěji onemocněli pasažéři z řady před nemocným, což lze vysvětlit významem kašle pro přenos viru. Ale po jiném letu se čtyřmi nemocnými došlo k přenosu viru jen na jediného pasažéra, nebo po letu s osobou v inkubaci SARS nebylo zjištěno onemocnění u nikoho se spolucestujících. Je zřejmé, že riziko přenosu souvisí s dobou trvání nemoci (maximum vylučování kolem 10. dne nemoci), s délkou pobytu v letadle, s typem větrání, s velikostí letadla i s počtem infikovaných osob na palubě. Obecně lze však říci, že riziko přenosu SARS je pro cestující letadly malé. Ventilační systém v prostorách pro pasažéry by měl zajistit výměnu vzduchu každé 3-4 minuty a cirkulující

vzduch by měl procházet vysoce účinnými filtry, které zachytí všechny částice větší než 0,3 až 1 μm .

Molekulárně epidemiologické analýzy prokázaly, že viry zachycené při epidemiích v Hongkongu, Vietnamu, Singapuru, Torontu a Taivanu jsou klonálně příbuzné. Kmeny SARS-CoV, izolované od pacientů v provincii Guangdong, jsou geneticky odlišnější. Uvažuje se, zda některé klonální linie viru se nešíří snadněji než jiné.

Zatím také není zřejmý vliv ročního období na přenos SARS-CoV. Řada respiračních virů, nevyjímaje běžné typy lidských koronavirů (např. 229E), cirkuluje v populaci nejčastěji v zimním období. Neplatí to však pro všechny respirační viry a ve všech částech světa. Například cirkulace virů chřipky bývá v Hongkongu nejvyšší v létě, epidemie SARS v Číně kulminovala koncem dubna, asi 2 - 3 měsíce po obvyklém vyvrcholení aktivity chřipky v provinciích severní Číny.

Klinický obraz SARS- výběr novějších poznatků

Onemocnění začíná horečkou, bolestmi ve svalech, slabostí a zimnicí, nebo sníženou pohyblivostí. Obvyklý je kašel, ale obtížné či zrychlené dýchání, nebo zánět pohrudnice, se objeví až v pozdější fázi nemoci. Na rozdíl od jiných atypických pneumonií (mykoplasmata, chlamydie) bývá při SARS rýma a bolest v krku vzácnější. Někdy mívají pacienti v průběhu SARS vodnaté průjmy. U starých osob může SARS probíhat bez horečky a projevuje se jen slabostí a nechutenstvím. Běžná je lymfocytopenie, abnormální nález při CT vyšetření plic v pozdější fázi nemoci je asi 67 % pacientů, majících na počátku nemoci normální rtg nález na plicích.

U třetiny pacientů horečka spontánně klesne a ustoupí i nález na plicích. Naopak, u 20 až 30 % pacientů je třeba izolace na jednotce intenzivní péče, většina také potřebuje mechanickou ventilaci plic. Ke smrti dochází následkem těžké respirační insuficience, selhání řady orgánů, sepse, nebo přidružené jiné nemoci, např. akutního infarktu myokardu.

Horší prognóza nemoci souvisí s věkem a jinými základními nemocemi pacienta, zejména s diabetem a srdečními chorobami. U pacientů ve věku nad 65 let převyšuje úmrtnost 50 %. Naopak SARS u dětí, zvláště mladších 12 let, je průběh SARS obvykle lehký s následnou plnou úzdravou.

Diagnostika SARS

SARS je virovou pneumonií, vyznačující se rychlým průběhem. Prvé příznaky nemoci nejsou charakteristické a podle nich nelze SARS odlišit od jiných pneumonií. Suspektní diagnóza proto je založena hlavně na anamnestickém údaji o styku s pacientem se SARS.

Velká nálož virové RNA, detekované reverzní PCR (RT-PCR), je v plicích, střevech a lymfatických uzlinách, ale tato RNA se nalézá také ve slezině, játrech a ledvinách. Citlivost testu byla však v prvních dnech nemoci malá. Nyní se však užívají lepší způsoby extrakce odebraného materiálu a zdokonalená RT-PCR. Na vyšetření se zasílá aspirát a výtěr z nosohltanu, výtěry z krku a nosu. Největší kvantum viru v respiračních sekretech bývá okolo desátého dne nemoci, později při stoupající hladině protilátek, se snižuje. Virovou RNA lze také najít v séru nebo v plasmě a moči. Při posuzování výsledků vyšetření je však stále nutno uvážit termín odběru materiálu s přihlédnutím k začátku nemoci.

Hlavní způsoby retrospektivní virologické diagnostiky jsou průkaz sérokonverze protilátek anti-SARS-CoV pomocí testu nepřímé imunofluorescence nebo ELISA. Pozitivní nález je však možné očekávat nejdříve ve druhém týdnu nemoci. Nález IgM –protilátek nelze využít k časné diagnostice. K vyloučení nebo potvrzení dg SARS je nejvhodnější vyšetření

vzorků séra, odebraných na počátku potíží a po 21-28 dnech. Podle v prosinci 2003 revidované definice SARS je tato infekce vyloučena neobsahuje-li vzorek séra, odebraný za více než 28 dnů po začátku nemoci, protilátky anti SARS-CoV.

Terapie a prevence

Na počátku pandemie byli pacienti bez úspěchu léčeni širokospektrými antibiotiky. Již před průkazem virové etiologie SARS bylo u některých pacientů podáváno antivirotikum ribavirin. Testování citlivosti SARS-CoV na antivirotika ukázalo, že mezi účinné preparáty patří interferon β , glycirrhizin (v extraktu z kořenů lékořice), slabší účinek měl interferon α . Při experimentální nákaze makaků SARS-CoV bylo zjištěno, že podávání pegylovaného interferonu α před, nebo po čelendži virem, snižovalo replikaci viru.

U některých pacientů se jejich zdravotní stav ve druhém týdnu nemoci zhoršoval přesto, že virová nálož se snižovala. Nelze vyloučit, že na poškození plic se spolupodílí také imunopatologické pochody.

V době, kdy chybí možnost očkování, spočívá prevence šíření SARS v aktivním vyhledávání, včasném odhalení a izolaci pacientů se suspektními potížemi, aby nedocházelo k šíření nákazy v nemocnicích, školských zařízeních, dále ve zjišťování kontaktů a jejich karanténování za účelem prevence šíření SARS v populaci a v epidemiologických opatřeních u osob překračujících státní hranice. Spočívající ve vyplnění formuláře Prohlášení o zdravotním stavu a ve změření tělesné teploty. Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) vydalo také pokyny pro lety z oblastí s výskytem SARS. Je v nich zdůrazněn význam hygieny rukou a doporučení, aby cestující se SARS, i suspektním SARS, nosil obličejovou masku.

Hlavním znakem epidemií SARS bylo nosokomiální šíření nemoci. K nejdůležitějším preventivním opatřením proto patří eliminace přenosu SARS v nemocnicích pomocí zpřísněných represivních epidemiologických postupů. Týkají se zvláště zábrany přenosu viru kapénkami respiračních sekretů a omezování kontaktu s nemocnými. Doporučuje se také na minimum omezit procedury, při nichž vzniká infekční aerosol.

S ohledem na dlouhé přežívání SARS-CoV v zevním prostředí je nutné striktně dodržovat zásady osobní hygieny, zvláště rukou, a poučit personál o poexpoziční profylaxi, svlékání rukavic a ochranného oděvu a o dezinfekci kontaminovaných předmětů.

Vědci z university v Pittsburgu připravili experimentální vakcínu proti SARS, kterou otestovali na šesti opicích *Macacus rhesus*. Využili k tomu nových poznatků molekulární biologie a genetiky. Jako vektory užívali tři adenoviry, do jejichž genomu zavedli, k dosažení širší specifické imunity, geny pro expresi některých strukturálních antigenů kmene Urbani SARS-CoV. Makaky očkovali intramuskulárně třemi dávkami experimentální vakcíny Ad5-SARS-CoV vektoru, nebo vektorem samotným, a revakcinovali je za 28 dnů. Všichni očkovaní makakové si vytvořili protilátky proti proteinu ve fragmentu S1 viru SARS-CoV a měli in vitro výraznou odpověď neutralizačních protilátek vůči němu. Tyto výsledky vakcíny s adenovirovým vektorem, charakterizované mohutnou SARS-CoV-specifickou imunitní reakcí u opic, jsou velmi slibné pro přípravu specifické vakcíny proti SARS-CoV u lidí.

Rezervoár původce SARS

V posledních zhruba třiceti letech byl rezervoár původců mnoha ze 30 nových infekčních nemocí lidí, včetně SARS, zjištěn mezi zvířaty. Na rozdíl od ostatních je však SARS-CoV schopen snadno se přenášet mezi lidmi, což vedlo k jeho rozšíření ve světě. V tomto ohledu připomíná virus HIV i nebezpečí snadného vzniku chřipkové pandemie. Je těžké říci, zda a kdy se SARS opět objeví. Současné poznatky svědčí o tom, že největší riziko opětovné

epidemie SARS je spojeno s expozicí rezervoárům viru mezi zvířaty a s přenosem viru v laboratořích. Proto je nezbytné zpřísnit a dodržovat bariérování opatření jak na klinických, tak výzkumných pracovištích. Protože SARS-CoV byl izolován také od některých zvířat, která lidé konzumují, musí být povolení obchodování s nimi založeno na důkladném vážení průvodního rizika pro lidi.

SARS-CoV může přežívat i mezi epidemickým obdobím, následkem jeho trvajících a neobjasněných cirkulací mezi lidmi v některých částech světa, např. mezi nosiči viru nebo mezi imunokompromitovanými osobami. Taková možnost vzniku nové epidemie SARS je však podle současných poznatků poměrně malá.

Použitá literatura:

Gao W., Tamin A., Soloff A., D'Aiuto L., Nwanegibo E., Robbins P., Bellini W., Barrati-Boyes S., Gambotto Andrea: „Effect of a SARS-associated coronavirus vaccine in monkeys“. *Lancet*, Vol. 362, 2003, č. 9399, s. 1895-6

MMWR, 2003; 52: 1202-6 :“Revised U.S. Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Update on SARS Cases – United States and Worldwide, December 2003“. *Dle JAMA*, Vol. 291, 2004, č. 2, s. 173-4.

Olsen Sonja, Chang H-L., Cheung T. Y-Y., Tang A. F-Y., Fisk Tamara, Ooi S., Kuo H-W., Jjang D., Chen K-T., Lando J., Hsu KH., Chen T-J., Dowell S.: „Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome on Aircraft“. *N Engl J Med*, Vol. 349, 2003, č. 25, s. 2416 – 21.

Peiris J., Phil D., Yuen K., Osterhaus A., Stöhr K.: „ The Severe Acute Respiratory Syndrome“. *N Engl J Med*, Vol. 349, 2003, č. 25, s. 2431-9.

Poznámka překladatele

Po záplavě výše uvedených fakt se omezím jen na to, abych Vám doporučil také četbu překvapení v následujícím SMD190.