

**Универзитет "Св.Кирил и Методиј"  
Медицински факултет-Скопје  
Клиника за инфективни болести и фебрилни состојби**

---

**Тежок акутен респираторен синдром  
"SARS"**

**Ас. д-р. Маја Василева Дугановска**

Скопје, декември 2003 година

# СОДРЖИНА

1	<b>ВОВЕД</b> .....	1
2	<b>НАЈВАЖНИ ХРОНОЛОШКИ НАСТАНИ ПОВРЗАНИ СО SARS</b> .....	2
3	<b>ЕТИОЛОГИЈА</b> .....	6
3.1	ОТКРИВАЊЕ НА SARS -CoV .....	6
3.2	CORONAVIRIDAE .....	7
3.2.1	ХУМАНИ КОРОНАВИРУСИ.....	7
3.3	МОРФОЛОГИЈА .....	8
3.4	СЕКВЕНЦИРАЊЕ НА ГЕНОМОТ .....	8
3.5	ГРАДБА НА ВИРУСОТ.....	9
3.6	ДЕТЕКЦИЈА .....	10
3.7	СТАБИЛНОСТ И РЕЗИСТЕНЦИЈА .....	11
4	<b>ЕПИДЕМИОЛОГИЈА</b> .....	12
4.1	ОСНОВНИ ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ .....	12
4.1.1	ПОЧЕТНА ТОЧКА.....	12
4.1.2	ГЛОБАЛНО ШИРЕЊЕ.....	12
4.1.3	ХОНГ КОНГ .....	13
4.1.4	КИНА .....	13
4.1.5	ТАЈВАН .....	14
4.1.6	КАНАДА .....	14
4.1.7	СИНГАПУР.....	15
4.1.8	ВИЕТНАМ.....	16
4.1.9	ОСТАНАТИТЕ ЗЕМЈИ.....	16
4.2	ТРАНСМИСИЈА НА SARS-CoV .....	17
4.2.1	ПРИРОДЕН ДОМАЌИН.....	17
4.2.2	ПАТИШТА НА ПРЕНОС .....	17
4.2.3	ФАКТОРИ ШТО ВЛИЈААТ НА ТРАНСМИСИЈАТА.....	17
4.2.4	ФАКТОРИ НА ТРАНСМИСИЈА ОД СТРАНА НА ПАЦИЕНТОТ .....	18
4.2.5	ВИСОКОРИЗИЧНИ АКТИВНОСТИ.....	19
5	<b>ПАТОГЕНЕЗА</b> .....	20
6	<b>ПАТОХИСТОЛОГИЈА</b> .....	21
7	<b>КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА</b> .....	22
7.1	КЛИНИЧКИ ТЕК .....	22
7.2	АТИПИЧНА МАНИФЕСТАЦИЈА.....	23
7.3	ПЕДИЈАТРИСКИ SARS.....	24
7.4	SARS ВО БРЕМЕНОСТ.....	25
8	<b>ДИЈАГНОЗА</b> .....	26
8.1	ЛАБОРАТОРИСКО БИОХЕМИСКИ НАОДИ.....	27
8.2	РАДИОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА.....	27
8.2.1	РЕНТГЕНГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ.....	27
8.2.2	КОМПЈУТЕРИЗИРАНА ТОМОГРАФИЈА .....	28
8.3	ДИЈАГНОСТИЧКИ ТЕСТОВИ .....	29
8.3.1	МОЛЕКУЛАРНИ ТЕСТОВИ : .....	29
8.3.2	ВИРУСНА ИЗОЛАЦИЈА .....	30
8.3.3	ДЕТЕКЦИЈА НА АНТИТЕЛА .....	30
8.3.4	ОГРАНИЧУВАЊА НА ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ ТЕСТОВИ.....	30
8.4	ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА: .....	31
9	<b>ТЕРАПИЈА НА SARS</b> .....	32
9.1	АНТИБАКТЕРИСКА ТЕРАПИЈА .....	32
9.2	АНТИВИРУСНА ТЕРАПИЈА.....	32
9.3	ИМУНОМОДУЛАТОРНА ТЕРАПИЈА .....	33

9.4	АСИСТИРАНА ВЕНТИЛАЦИЈА.....	35
95	РАЗВОЈ НА НОВИ АНТИВИРУСНИ ЛЕКОВИ.....	37
10	<b>ПРОГНОЗА И ИСХОД</b> .....	38
11	<b>ПРЕВЕНЦИЈА</b> .....	39
11.1	ИДЕНТИФИКАЦИЈА И ИЗОЛАЦИЈА НА СЛУЧАИТЕ СО SARS.....	39
11.2	КОНТРОЛА НА ИНФЕКЦИЈАТА СО SARS -CoV: .....	40
11.2.1	КОНТРОЛА НА ИНФЕКЦИЈА ВО ЗДРАВСТВЕНИ УСТАНОВИ .....	40
12	<b>ДЕФИНИЦИЈА НА СЛУЧАЈ СО SARS СПОРЕД СЗО</b> .....	42
12.1	СОМНИТЕЛЕН СЛУЧАЈ СО SARS .....	42
12.2	БЕРОЈАТЕН СЛУЧАЈ СО SARS .....	42
12.3	КРИТЕРИУМИ ЗА ИСКЛУЧУВАЊЕ .....	42
12.4	РЕКЛАСИФИКАЦИЈА НА СЛУЧАИТЕ.....	42
13	<b>СДС ДЕФИНИЦИЈА</b> .....	44
14	ВОДИЧ ЗА ЛИЦА КОИ МОЖЕБИ БИЛЕ ЕКСПОНИРАНИ КОН SARS-CoV.....	45
15	<b>ЗАКЛУЧОЦИ:</b> .....	47
16	<b>ЛИТЕРАТУРА:</b> .....	48

# КРАТЕНКИ

SARS- severy acute respiratory syndrome  
hMPV-human metapneumovirus  
СЗО- светска здравствена организација  
CDC - centar for diseases control and prevention  
ARDS- acute respiratory distres syndrome  
ДАО- дифузно алвеоларно оштетување  
LDH- лактат дехидрогеназа  
СК- креатинин киназа  
Рб- репродукциски број  
РНК- рибонуклеинска киселина  
Ртг- рентгенграфија  
КТ- компјутеризирана томографија  
RT-PCR- reverse transcriptaze polimerasae chain reaction  
RI- респираторна инсуфициенција  
ELISA- enzyme-linked immunosorbent assay  
IFA-immunofluorescence assay  
NT- neutralization test  
ИФН- интерферон  
НИВ- неинвазивна вентилација  
ИВ- инвазивна механичка вентилација  
КПВП- континуиран позитивен воздушен притисок

# 1 ВОВЕД

SARS (severy acute respiratory syndrome) е новата "ургентна" болест која се појави во почетокот на XXI-от век. Под SARS се подразбира тежок акутен респираторен синдром предизвикан од нов коронавирус, кој досега не бил присутен во хуманата популација.

Првите случаи на SARS се појавија кон крајот на 2002 год. во провинцијата Гуангдонг, Јужна Кина, а интернационално епидемијата беше објавена на 11.02.2003год. Со користење на меѓународен воздушен транспорт, болеста брзо се прошири надвор од границите на Кина: во ХонгКонг, Тајван, Сингапур, Виетнам, Филипини, Канада, САД, Европа итн.

Само 1 месец по појава на новата болест беше откриен причинителот на SARS како резултат на меѓусебна заедничка истражувачка работа на 11 водечки лаборатории од 9 земји под водство на СЗО( светска здравствена организација). Во тек на 4 месеци, колку што беше потребно за прекинување на ланецот на трансмисијата, беа регистрирани 8098 случаи во триесеттина земји од светот, а 774 со летален исход. SARS прво се јави во болниците, каде здравствените работници несвесни за појавата на новата болест се експонираа на инфективен агенс без заштита. Сите иницијални случаи водеа до последователна секундарна трансмисија надвор од здравствените установи. Важна карактеристика е нозокомијалната трансмисија, при што лекарите и другиот здравствен персонал се високоризична група. Тој ризик е особено висок при изведување на интервенции или процедури при кои постои можност за генерирање на аеросол.

Во отсуство на вакцина и соодветен треман, здравствените авторитети мораа да ги користат контролните мерки кои датираат од најраните денови на емпириската микробиологија: изолација, контрола на инфекцијата и следење на контактите.

Потенцијални извори за повторно јавување на SARS се: присуство на животински резервоар, препознаена трансмисија меѓу луѓето, перзистентна инфекција и лабораториска експозиција.<sup>103</sup>

Останува отворено прашањето дали ќе се работи за ендемска болест или епидемиска болест со сезонски карактер на јавување.<sup>45</sup>

Неопходни се дополнителни истражувања во однос на значењето и улогата на т.н. "феномен на суперпренесувачи" на вирусот и одредување на животинскиот резервоар. Потребна е стандардизација на дијагностичките тестови и развој на тестови за поставување на рана дијагноза на SARS. За подобро разбирање на патогенезата на болеста неопходен е развој на животински модел, како и негова употреба за развој на ефикасна вакцина и соодветна антивирусна терапија.

## **2 НАЈВАЖНИ ХРОНОЛОШКИ НАСТАНИ ПОВРЗАНИ СО SARS**

### **16 ноември, 2002**

првиот случај на SARS се појави во провинцијата Гуангдонг, Јужна Кина

### **11 февруари, 2003**

СЗО објавува во неделниот епидемиолошки извештај за 305 заболени и 5 смртни случаи на непозната акутна респираторна болест, во провинцијата Гуангдонг, во периодот од 16.11.02- 09.02.03 год.<sup>86</sup>

### **14 февруари, 2003**

Болеста клинички се манифестира како атипична пневмонија. Испитувањата исклучиле инфлуенца, антракс, белодробна куга, лептоспироза и хеморагична треска.

### **21. февруари, 2003**

Доктор од Гуангдонг на возраст од 65 години, кој претходно лекува пациенти заболени од непозната респираторна болест, со присутни симптоми на SARS пристигнува во Хонг Конг, каде најмува соба на 9-тиот кат од хотелот "Метропол". При тоа инфицира најмалку 12 други гости од истиот кат од хотелот.<sup>23</sup>

### **26. февруари, 2003**

Лице на возраст од 48 години е примен во Француската Болница во Ханој, Виетнам со тридневна анамнеза на респираторна болест. Пациентот престојувал во Хонг Конг, каде бил сместен во Хотелот Метропол на 9-от кат.

### **28. февруари, 2003**

Dr. Carlo Urbani, епидемиолог од СЗО во Виетнам, алармира за неколку случаи на атипична пневмонија во Француската Болница во Ханој, каде бил повикан на помош и ја информирал регионалната СЗО за западен Пацифик.

### **1 март, 2003**

Првиот случај на SARS во Сингапур е хоспитализирана 26 годишна млада жена со респираторни тегоби, епидемиолошки поврзана со истиот хотел Метропол.<sup>11</sup>

### **5 март, 2003**

Во Торонто се инфицираат, покрај индекс случајот и други 5 членови од семејството.

**10 март, 2003**

Во Хонг Конг болницата " Принцот од Велс" заболуваат околу 50-тина здравствени работници со слични симптоми, со што се покажа дека здравствениот персонал е со најголем ризик. Новиот синдром е означен како "severe acute respiratory syndrome"или SARS.

**12 март, 2003**

СЗО објавува глобална будност за случаите на тешка атипична пневмонија во болниците на Ханој и Хонг Конг.

**14 март, 2003**

Министерството за Здравство на Сингапур објави 6 случаи на атипична пневмонија кои последователно ќе инфицираат над 100 нови случаи на SARS во Сингапур.<sup>11</sup>

**15 март, 2003**

СЗО издава наредба за глобален аларм за мистериозната болест, да се редуцираат патувањата кон зафатените области, а оние кои се враќаат од тие региони, да бидат под надзор во тек на 10 дена по враќањето.<sup>110</sup>

**17.март, 2003**

СЗО повика 11 водечки лаборатории од 9 земји да се здружат во заедничко мултицентрично истражување со заедничка цел за откривање на етиологијата на SARS и истовремено развој на дијагностички тест.<sup>112</sup>

**19 март, 2003**

СЗО објавува дека неуспехот за докажување на позната бактерија или вирус во претходните обиди, укажува дека се работи за нов патоген.

**21 март, 2003**

CDC објавува прелиминарен клинички опис на SARS<sup>13</sup>

**24 март, 2003**

Научниците од CDC објавија дека новиот корона вирус е изолиран.

<http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r030324.htm>

**29 март, 2003**

Dr. Carlo Urbani, официјалниот представник на СЗО кој прв го идентифицираше SARS, почина од истата болест во Тајланд.

**30 март, 2003**

Појава на нови случаи на SARS во "Amoy Garden", Хонг Конг (голема населба, во која живеат 15,000 лица). Вкупниот број на нови случаи е 1622, а 58 пријавени се со летален исход.<sup>36</sup>

**02април, 2003**

СЗО препорачува да се одложат сите патувања кон Кина и Хонг Конг освен неопходните

**02април, 2003**

СЗО објавува нова дефиниција и препорачува мерки за превенција на меѓународно ширење на SARS.

**08-10април, 2003**

Три групи на научници ги објавија резултатите што сугерираат дека причинител на SARS е нов корона вирус.<sup>67,27,51</sup>

**12 април, 2003**

Канадските истражувачи први објавија успешно секвенцирање на корона вирусниот геном.

**16 април, 2003**

СЗО објави дека новиот патоген е член на фамилијата на коронавируси, кој досега не бил присутен меѓу луѓето.

**20 април, 2003**

Во Кина бројот на веројатни случаи на SARS расте на 2000, во Пекинг се затвораат училиштата и се воведуваат строги карантински мерки.<sup>92</sup>

**20 април, 2003**

По идентификација на една група заболени на пазарот на големо, во Сингапур, тој е затворен, а вработените се сместени во домашен карантин.<sup>11</sup>

**25 април, 2003**

Епидемијата во Ханој, Хонг Конг, Сингапур и Торонто го достигнува својот врв.

**27април, 2003**

Околу 3000 случаи на SARS се идентифицирани во Кина. Се затвораат театри, интернет кафеа, дискотеки и други места за рекреација.<sup>95</sup>

**01 мај, 2003**

Комплетниот SARS геном е објавен од две различни групи.<sup>60,74</sup>

**02 мај, 2003**

Вкупниот број достигнува до 6000 случаи. Во Кина, Пекинг 7000 работници изградија нова болница за пациентите со SARS, со околу 1000 кревети, за само 8 дена.

**03 мај, 2003**

Тајван објавува 100 веројатни случаи, со 11 нови случаи за 24 часа, а осум завршиле смртно.

**04 мај, 2003**

Научниците објавија дека вирусот може да преживее исушен до 48 часа на пластични површини, во урина 1 ден, во столица 2 дена, а во столица на пациент со дијареа 4 дена.<sup>97</sup>



**09 мај, 2003**

Објавена е првата проспективна студија за SARS, во Lancet.<sup>68</sup>

**20 мај, 2003**

Во Тајван се комплетно или делумно затворени 9 болници. Повеќе од 150 доктори и медицински сестри ги напуштија своите работни места заради страв од новата болест.

**22 мај, 2003**

Појавата на група од 5 нови заболени од SARS во Торонто. Ова е вториот бран на епидемијата во Канада.

**23 мај, 2003**

СЗО го повлече Хонг Конг од листата на региони со локална трансмисија на SARS.

**23 мај, 2003**

Истражувачкиот тим во Хонг Конг и Шенжен огласија дека откриле неколку корона вируси во животинските видови земени од пазарот во Јужна Кина, кои се блиско поврзани со SARS-CoV.

**31 мај, 2003**

Сингапур е повлечен од листата на региони со локална трансмисија<sup>101</sup>, а Торонто е повторно вратен. Канада објавува нови 26 суспектни и 8 веројатни случаи на SARS, поврзани со 4 различни болници во Торонто.

**09 јуни, 2003**

Нови 79 случаи во вториот бран на SARS во Онтарио, Канада.<sup>16</sup>

**13 јуни, 2003**

СЗО ги повлече препораките за одложување на сите патувања кон зафатените региони во Кина

**05 јули, 2003**

СЗО објави дека последниот ланец на трансмисија е прекинат. Тајван е последна земја повлечена од листата на зафатени региони.

**08 септември, 2003**

Нов случај на SARS се појави во Сингапур, за кој се докажа дека настанал по лабораториска експозиција и кој не доведе до секундарна трансмисија.

## 3 ЕТИОЛОГИЈА

SARS се јавува како резултат на инфекција со нов корона вирус, кој е првпат откриен од истражувачкиот тим во Хонг Конг, Америка и Германија.<sup>51,27,67,71</sup> Вирусот е означен како SARS асоциран coronavirus (SARS-CoV).

### 3.1 ОТКРИВАЊЕ НА SARS-CoV

Епидемијата на атипична пневмонија, која се појави во кинеската провинција Гуангдонг и беше интернационално објавена на 11.02.2003год,<sup>88</sup> во почетокот беше поврзана со инфлуенца вирус. На 19.февруари 2003год. беше изолиран avian influenza A (H5N1) вирус од девет годишно дете, сличен на вирусот кој во 1997г. предизвика епидемија во ХонгКонг. Набрзо птичиот грип беше исклучен како можна причина за SARS.

Истражувачите потоа се фокусираа на член од фамилијата на Парамиксовируси, поради електрон микроскопски наод на честички слични по форма на парамиксовирус кај заболен со SARS.<sup>94</sup> Понатамошните испитувања покажаа присуство на метапнеумовирус кај одреден број на пациенти, но не кај сите заболени. Повторни тестови не го потврдија присуството на хуман метапнеумовирус.

Во исто време Кина објави детекција на хламидија сличен микроорганизам кај пациент кој починал од атипична пневмонија во Гуангдонг.<sup>87</sup> Овој наод не беше повторно потврден од останатите лаборатории.

На 17 март, 2003год. СЗО повика 11 водечки лаборатории од 9 земји да се здружат во еден тим со заедничко мултицентрично истражување за откривање на етиологијата на SARS и истовремено развој на дијагностички тест. Членовите на тимот комуницираа секојдневно преку регуларни телефонски конференции, преку безбедносна web страна и преку размена на податоци, примероци и реагенси со цел да го забрзаат откривањето на причинителот на SARS. Етиолошкиот агенс беше откриен на крајот на март 2003, кога лабораториите во Хонг Конг, Америка и Германија го изолираа новиот корона вирус од пациент со SARS.<sup>112,111</sup>

Три недели подоцна, на 16 април, 2003год. се одржа состанок во Женева, каде официјално СЗО објави дека новиот корона вирус, е причина за SARS.

Новиот вирус ги исполнува сите четири Кохови постулати и тоа:

1. причинителот мора да биде присутен кај сите случаи
2. мора да се изолира од домаќинот и да порасне во чиста култура.
3. мора да предизвика болест кога ќе се внесе во осетлив домаќин
4. мора да се изолира од експерименталниот домаќин кој е претходно инфициран.

Последните две барања беа потврдени со инокулација на вирусот во *synovial macaques* (*Macaca fascicularis*). Вирусот со кој бил инфициран мајмунот, бил култивиран на "Vero" клеточна култура, од фатален случај на SARS. Инфекцијата предизвикала интерстициелна пневмонија слична на

SARS и вирусот бил изолиран од нос и грло на мајмунот, а потоа потврден со RT-PCR(reverse transcriptaza-PCR) и со изолација на вирусот.<sup>112</sup> Изолираниот вирус бил идентичен на инокулираниот.<sup>32</sup> Вирусен или бактериски копатоген не бил потребен за да се предизвика болест.

### 3.2 CORONAVIRIDAE

Корона вирусите (род Coronavirus) се членови на фамилијата Coronaviridae, ред Nidovirales. Тоа се големи обвиткани РНК вирусите, кои се реплицираат во цитоплазмата на клетката домаќин.<sup>75</sup> Геномот на корона вирусите е најголем од сите РНК вирусите, во должина од 27-32kb. Вирусот е со големина од 100-140 nm во дијаметар. Името го добиле заради карактеристични продолжетоци на површината кои му даваат изглед на круна (corona). Овие продолжетоци се протегаат 20 nm од површината.

Фамилијата Coronaviridae ја сочинуваат околу 15 видови класифицирани во 3 групи врз основа на генската сличност:<sup>47</sup>

**Група I** (кучешки коронавирус, мачешки инфективен перитонитис, свински пренослив гастроентероколитис и респираторен вирус, хуман коронавирус 229E)

**Група II** (говедски коронавирус, глувчешки хепатитис, воспаление на плунковни жлезди кај стаорец, хуман корона вирус OC43)

**Група III** (вируси патогени за птици).

Коронавирусите се патогени за различни животински видови, кои предизвикуваат респираторни, цревни и ретко неуролошки заболувања. Неколку коронавируси предизвикуваат фатална системска болест кај животните: инфективен перитонитис кај мачка, хемаглутиначки енцефаломиелитис кај свиња, инфективен бронхитис кај птици и хепатитис кај глувци.<sup>45</sup>

Овие вируси се високо специес специфични. Рецепторот на клетката домаќин се разликува меѓу животинските видови и не може да предизвика болест на друг животински вид, освен ако не мутира.<sup>45</sup>

#### 3.2.1 ХУМАНИ КОРОНАВИРУСИ

Хумани коронавирусни инфекции се многу чести и широко распространети. Инциденцата е строго сезонска, во зимскиот и пролетниот период, а најголема во детската возраст.<sup>62</sup>

Најчесто предизвикуваат лесни респираторни заболувања и се причинители на настинките во 15-30%.<sup>61</sup> Поретко предизвикуваат инфекции на долен респираторен тракт кај доенчињата и возрасните на пр. регрути<sup>29</sup>, а опишан е и некротизирачки ентероколитис кај новородени.<sup>19</sup>

Ретко може да предизвикаат неуролошки манифестации. Insitu хибридизација потврдува присуството на коронавирусна РНК во мозочниот паранхим, надвор од крвните садови, што покажува на силен неуротропизам<sup>2</sup>. Во октомври, 2003 год. објавен е првиот извештај за асоцираност на хуман коронавирус (OC43) со акутен демиелинизирачки енцефаломиелитис. Неопходно е понатамошно истражување на улогата на коронавируси во патогенезата на демиелинизирачката болест кај човекот.<sup>24</sup>

Бројот на коронавирусни серотипови и антигенски варијации не се точно познати, бидејќи тешко се култивираат.<sup>45</sup> Репликацијата е поспора во однос на други вируси пр. цитопатоген ефект за коронавируси е 24ч. а за инфлуенца 6-8 часа. Вирусот влегува преку ендоцитоза и мембранска фузија Репликацијата се случува во цитоплазма. Спојувањето на вирусните елементи се случува во Голџиевиот систем. Потоа се транспортираат до површината и се ослободуваат од клетката со егзоцитоза.

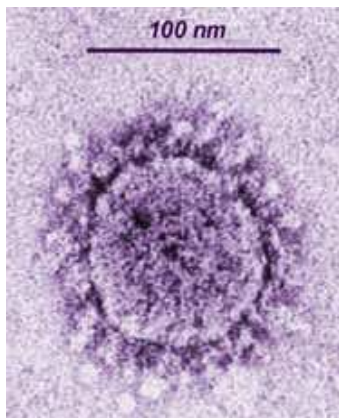
Во надворешна средина познатите хумани коронавируси се способни да преживеат до 3 часа.<sup>76</sup> Коронавирусите може да се пренесуваат со директен контакт, по капков пат, контаминирани раце и предмети и инхалација на мали партикули на аеросол.<sup>48</sup>

Кај имунокомпетентен домаќин, одбраната се темели на создавање на неутрализирачки антитела и клеточно посредуван имун одговор што ги уништува инфицираните клетки. Треба да се notiра дека при експериментални инфекции со хуман coronavirus 229E, не се постигнува долготраен имунитет. Реинфекциите се чести, главно од лесен степен или субклинички.

SARS-CoV е првиот коронавирус кој по правило предизвикува тешко заболување во хуманата популација.

### 3.3 МОРФОЛОГИЈА

Електронската микроскопија на примероци од респираторен секрет на пациенти со SARS, како и супернатант од клеточна култура покажаа плеоморфни, обвиткани коронавирусни честички со дијаметар околу 100 nm<sup>51,67</sup>, што е прикажано на слика 1. Испитувањето на инфицираните клетки со електронска микроскопија, покажа корона слични партикули во вакуоли и цистерни од груб ендоплазматски ретикулум.<sup>10</sup>



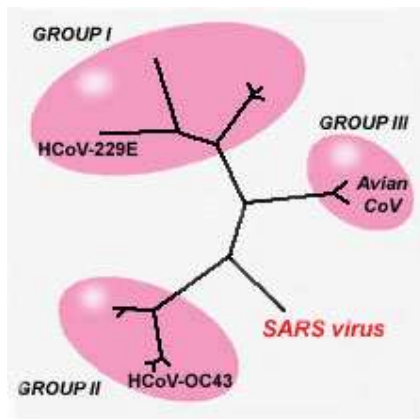
**слика 1.** Електрон микрографија на SARS -CoV во клеточна култура, супернатант по ултрацентрифугирање и негативно боење со уранил ацетат.

### 3.4 СЕКВЕНЦИРАЊЕ НА ГЕНОМОТ

Канадска групата на научници од истражувачкиот центар во Ванкувер и Национална Микробиолошка Лабораторија во Манитоба беа првите кои комплетно го секвенцираа 29,727 нуклеотидниот РНК геном на новиот корона вирус,<sup>60</sup> а два дена подоцна и колегите од CDC.<sup>74</sup>

Направената генска анализа покажа дека новиот вирус припаѓа на фамилијата корона вируси, но е доволно различен од претходните видови и представува нова група. Секој ген на SARS Co-V има околу 70% сличност, споредено со соодветните гени од познатите коронавируси. Геномот на SARS Co-V е подеднакво оддалечен од сите досега познати коронавируси.<sup>27,67,60,74</sup> Овие податоци покажуваат дека новиот вирус не настанал со мутација на хуман респираторен коронавирус или со рекомбинација на два познати коронавируси. Вирусот најверојатно не е продукт на генетски инжинеринг.<sup>44</sup> Антитела кон SARS-CoV биле присутни само кај пациенти со SARS во реконвалесцентната фаза, но не и во контролната група. Хуман серум собран пред појава на епидемијата на SARS не содржи антитела против новиот коронавирус, што укажува дека SARS вирусот е сосема нов во хуманата популација.<sup>45,44</sup>

Предложено е новиот вирус да се класифицира во нова 4-та група на коронавируси<sup>60</sup>, што е прикажано на фигура 1. Ksiazek и сор. предлагаат првиот изолат да го носи името во чест на dr.Carlo Urbani, "**urbani**" сој на SARS-CoV.<sup>51</sup>



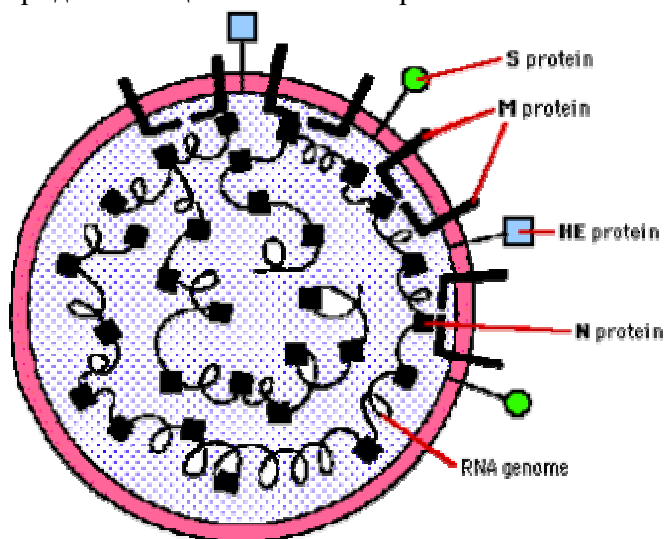
**фигура 1:** филогенетско стебло на SARS-CoV

### 3.5 ГРАДБА НА ВИРУСОТ

Организацијата на SARS-CoV геном е слична на останатите корона вируси. Тој е составен од 5 главни кодирачки места :

1. 5' репликаза или РНК полимераза
2. S- "spike protein" шилец, кој излегува од површината на вирусната обвивка. Тој е рецептор врзувачки протеин, клеточно фузионирачки протеин и главен антиген.
3. E- "envelope" протеин на обвивката, кој има улога во склопување на вирусот.
4. M- "membrane" мембранозен протеин-вграден во интрацелуларните мембрани на клетката домаќин( пр. Голџиево телце) и учествува во врзување и формирање на обвивката.

5. N-"nucleocapsid" протеин е врзан за геномската РНК и за М протеинот на внатрешната страна на вирусната мембрана, прикажано на фигура 2. Некои коронавируси имаат хемаглутинин-естераза протеин, формира продолжетоци слични на S протеинот.<sup>47</sup>



фигура 2 : Структура на коронавирусен вирион

Главната функција на S-протеинот е да се врзе за специес-специфичен клеточен рецептор на клетката домаќин и да предизвика спојување на вирусната обвивка со клеточната мембрана. Во повеќето случаи иницијалната инфекција зависи од интеракцијата со специфичниот рецептор. S-протеинот е важен фактор на вируленција кај повеќето коронавируси и главен вирусен антиген кој стимулира синтеза на неутрализирачки антитела.

M- протеинот е главна компонента од вирусната обвивка. Има важна улога во вирусната морфогенеза, селектирајќи го S-протеинот за инкорпорација во тек на вирусното спојување.

Важна карактеристика за синтеза на коронавирусната РНК е висок степен на РНК-РНК рекомбинација.

### 3.6 ДЕТЕКЦИЈА

SARS -CoV е присутен во различни примероци и докажан со вирусна изолација или RT-PCR во бели дробови, бубрег, бронхоалвеоларен лават, спутум, брис од грло и нос.<sup>27,51</sup> Во спутум е детектирана висока концентрација на вирусна РНК до  $100 \times 10^6$  /мл.<sup>27</sup> SARS -CoV РНК е присутна во назофарингеален аспират со RT-PCR во 32% при иницијалната презентација (средно 3,2 дена од почеток на болеста) и 68% на 14 ден.<sup>68</sup> Во столица, вирусната РНК е најдена во 97% од пациентите во втората недела од болеста, а 42% во урина.<sup>68</sup> Вирусна РНК е детектирана во екстремно ниски концентрации во плазма во тек на акутната фаза и во столица во тек на касната

реконвалесцентна фаза, што укажува дека вирусот може да се шири преку столица, во подолг временски период.<sup>27</sup>

### **3.7 СТАБИЛНОСТ И РЕЗИСТЕНЦИЈА**

Резултатите покажаа дека вирусот е стабилен во столица и урина на собна температура 1-2 дена. Стабилноста е повисока во столица на пациент со пролив (рН е повисока отколку во нормална столица), од каде може да се изолира до четвртиот ден. По сушење на пластична површина може да преживее до 48 часа. Загревање на 56°C го инактивира вирусот релативно брзо. Исто така ја губи инфективноста по експозиција на различни дезинфициенси и фиксативи.<sup>97,114</sup>

## 4 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

### 4.1 ОСНОВНИ ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Првата SARS епидемија може да се сумира во следниве точки:<sup>66</sup>

1. Епидемиските набљудувања покажаа дека SARS се појави во Ноември 2002г. во провинцијата Гуангдонг и во тек на три месеци се прошири во соседството Хонг Конг, што укажува дека вирусот е со ниска инфективност.
2. Епидемиите главно се ограничени на фамилии кои живеат во густо населени домови, хотели или болници, што покажува дека вирусот е со ниска преносливост.
3. SARS вирусот, спореден со другите респираторни вируси како на пр. инфлуенца, не се шири така брзо.

Објавени се две важни епидемиолошки студии за можните последици при воведување на SARS вирусот во осетлива популација.<sup>55,73</sup> Двете го одредуваат ефективниот репродукциски број (Рб) т.е. потенцијалот на болеста да се шири во осетлива популација во отсуство на специфични мерки на заштита. За епидемијата во Хонг Конг тој број е од 2-4. Истражувачите извлекоа заклучок дека SARS-CoV ако не се контролира, би инфицирал голем број луѓе, но сепак не е толку контагиозен за да неможе да се контролира со основни заштитни мерки: подобрување на мерките на контрола на инфекцијата во болниците, карантин за контакт случаите, доброволно намалување на контактите во популацијата.<sup>28</sup> Riley проценува дека Рб е 2,7 секундарни инфекции на случај во почеток на епидемијата. Стапката на пренос паѓа во тек на епидемијата заради редуција на контактите во популацијата, подобрување на контрола на инфекцијата во болниците, побрзо згрижување на симптоматските пациенти.

#### 4.1.1 ПОЧЕТНА ТОЧКА

Во средината на ноември 2002 год. се нотираат случаи на тешка атипична пневмонија во провинцијата ГуангДонг, во Јужна Кина. Првите случаи биле регистрирани кај лица кои ракувале со храна и тоа: продавачи на екзотични животни, лица кои ја обработувале, приготвувале и сервирале храната.<sup>7</sup> Околу 30% од инфицираните биле здравствени работници, а останатите биле членови од фамилијата. Во тек на првата недела од Февруари биле пријавени 305 случаи на непозната болест, која резултирала со смрт кај 5 лица.<sup>86</sup>

#### 4.1.2 ГЛОБАЛНО ШИРЕЊЕ

Болеста се шири надвор од провинцијата на 21. февруари 2003 кога инфициран доктор со манифестирани респираторни симптоми и покачена температура, поминува една ноќ на 9-от кат во еден хотел во Хонг Конг, кога ја посетува својата фамилија. Тој бил примен во болница следниот ден и по 10 дена умира.<sup>83</sup> На крај од февруари гостите од хотелот го расејуваат

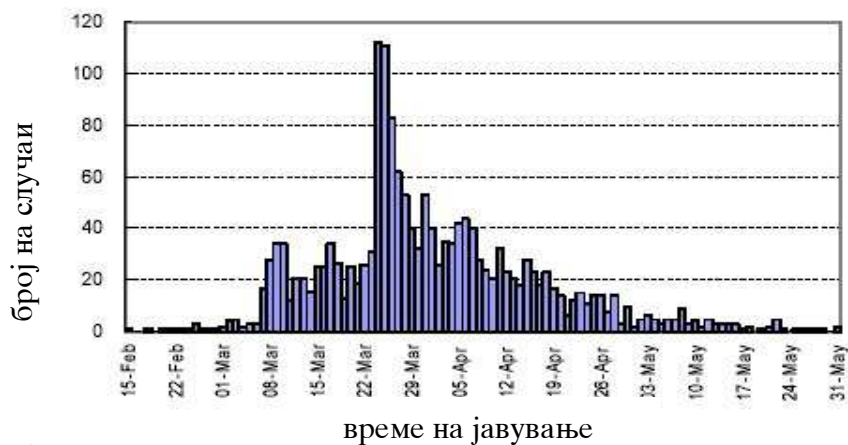


вирусот во Хонг Конг, Виетнам, Сингапур и др. Истовремено болеста се шири интернационално заради користење на меѓународен воздушен транспорт.<sup>23,113</sup>

### 4.1.3 ХОНГ КОНГ

Индекс пациентот во Хонг Конг е докторот од Гуангдонг, кој инфицира 12 други лица, сместени на 9-тиот кат во истиот хотел.<sup>10</sup> Овие 13 лица се извор на најмалку 270 секундарни случаи, во 8 широко распространети региони. Здравствените авторитети веднаш воведоа строги контролни заштитни мерки во сите болници. При крај на март вирусот се прошири меѓу жителите на "AmoyGarden" со вкупно 320 случаи за помалку од 3 недели. Веројатниот индекс пациент кај оваа епидемија е пациент со хронична бубрежна инсуфициенција.<sup>36</sup> По иницијалната фаза на експоненцијален раст на потврдени SARS случаи, од 20-ти април бројот на нови случаи паѓа под 20/дневно.

До 16 Јуни дијагностицирани се 1755 случаи во ХонгКонг, со 295 смртни случаи, а 1386 се опоравиле. Околу 30% биле здравствени работници. Медицинските сестри биле најекспонирана категорија, околу 55 % од вкупниот здравствен персонал, 15% доктори, 27% технички персонал. Осум здравствени работници починале. На 23 Јуни, СЗО го симна Хонг Конг од листата на региони со локална трансмисија на SARS. На фигура 3 е прикажана епидемиолошката крива во ХонгКонг



фигура 3 - Епидемиолошка крива во Хонг Конг

### 4.1.4 КИНА

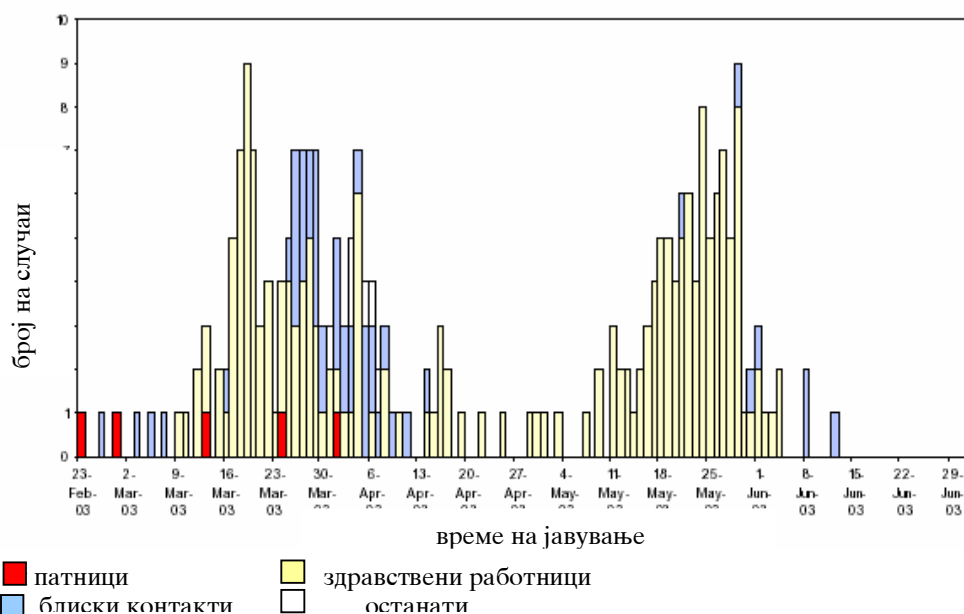
До 19-ти април, кинеските авторитети ја потценуваа големината на епидемијата во Пекинг, со само 37 пријавени случаи. Во следните 2 дена бројката се искачи на 400 нови случаи на SARS.<sup>92</sup> Вирусот се прошири во други провинции,<sup>93</sup> а до крајот на април бројката се искачува на 3000 случаи. Министерството било приморано да затвори школи, театри, дискотеки. Вкупниот број на заболени од SARS во Кина се искачи над 5300 случаи, од кои 348 пациенти со смртен исход. На 24-ти Јуни, Пекинг и другите провинции во Кина беа тргнати од листата на локална трансмисија.<sup>104</sup>

#### 4.1.5 ТАЈВАН

Првите 2 суспектни случаи на SARS биле брачен пар дијагностициран на 14.03.03г. Сопругот патувал во февруари во провинцијата Гуангдонг. На 26.03. е регистриран нов импортиран случај на SARS. Последните 10 дена од април бројот на случаи почнува да расте со што Тајван станува трето место по Кина и Хонг Конг. Извор на поголем број инфицирани лица бил 42 год. со дијабетес мелитус и периферна васкуларна болест, вработен во перална во Болница А.<sup>12</sup> Во Тајван биле дијагностицирани вкупно 346 случаи на SARS, а 37 егзитирале. Тајван е симнат од листа на области со локална трансмисија на 05-ти јули.<sup>107</sup>

#### 4.1.6 КАНАДА

SARS беше внесен во Торонто на 23 февруари од 78 годишна жена, која престојува во Хонг Конг од 13-21.февруари во "Хотел Метропол", каде беше сместен и докторот од Гуангдонг. Умира 9 дена по појава на симптомите. Пет од шест членови на фамилијата манифестираше симптоми на SARS, од кои еден бил хоспитализиран и станува епицентар на епидемијата во Торонто.<sup>71</sup> До средината на мај, епидемијата се сметаше дека е под контрола. Но, еден недијагностициран случај на SARS во Онтарио води до секундарен бран. Новата епидемија започнува со 96 годишен маж кој бил подложен на хируршка интервенција заради фрактура на карлицата. На 19.04.03. пациентот развива симптоми на пнеумонија по операцијата, што било сфатено како постоперативна компликација, без да се помисли на SARS. Умира на 01.05.2003год.<sup>81</sup> На 23-ти мај болницата А беше затворена за нови пациенти и сите вработени беа поставени во 10 дневен работен карантин.<sup>16</sup> Во Торонто беа дијагностицирани вкупно 252 случаи на SARS, а 43 лица егзитираа. На 2 јули СЗО го симна Торонто од листата на области со локална трансмисија.<sup>106</sup> На фигура: 4 е прикажана епидемиската крива во Канада.

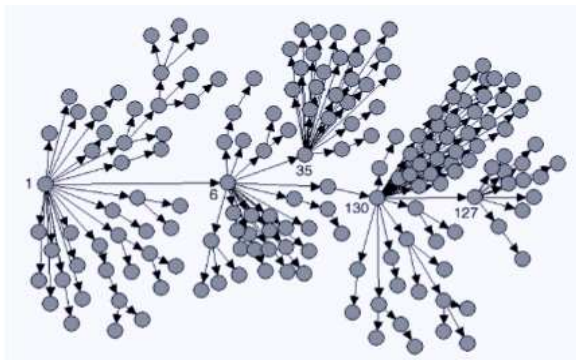


**фигура 4** : Епидемиска крива на SARS во Канада, од 23 февруари до 2 јули, 2003 (N=250)

#### 4.1.7 СИНГАПУР

Првиот случај на SARS во Сингапур беше 23 годишна претходно здрава жена, со кинеско потекло, која престојувала од 20-25.февруари во хотелот Метропол во Хонг Конг. Три дена подоцна развива температура и сува кашлица. Хоспитализирана е на 01-ви март и инфицира секундарни 20 нови случаи.<sup>46</sup> Откако биле превземени строги контролни мерки, нема понатамошна трансмисија од тој пациент .

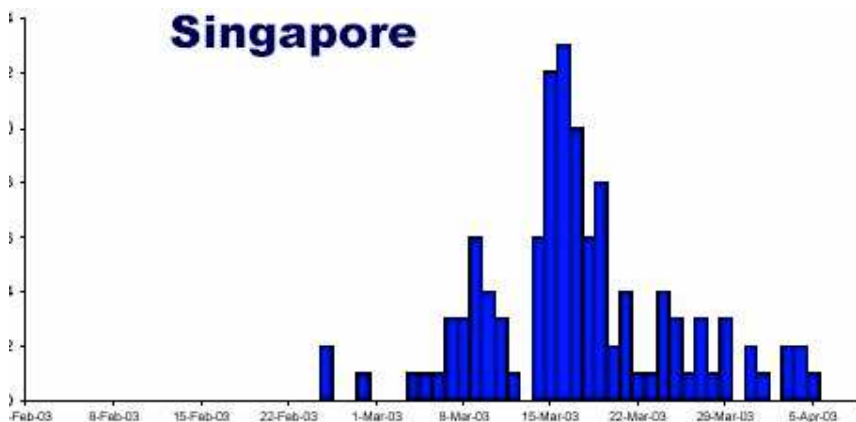
Епидемијата во Сингапур беше амплифицирана од неколку таканаречени суперпренесувачи на вирусот. Од вкупно 238 лица, 144 случаи биле поврзани со само 5 индивидуи, што е прикажано на фигура: 5.



**фигура 5:** Веројатни случаи на SARS во однос на изворот на инфекција

Во Сингапур 76% од инфекциите беа стекнати во здравствени установи, а останатите преку домашни контакти, мултипли контакти или непозната експозиција.<sup>11</sup>

Меѓу здравствените работници 84 (42%) беа заболени, од кои 49 медицински сестри, 13 лекари и 22 лица од техничка служба. Ниту еден заболен случај немаше меѓу патолози или лабораториски работници.<sup>11</sup> Регистрирани беа вкупно 238, а починале 33 лица. На 31 Мај Сингапур беше повлечен од листата на регион со локална трансмисија на SARS.<sup>101</sup> Епидемиската крива во Сингапур е прикажана на фигура 6.



**фигура 6:** Епидемиска крива во Сингапур

#### 4.1.8 ВЬЕТНАМ

Епидемијата во Виетнам почнува на 26 февруари, кога лице на 48 год. возраст е примен во Француската болница во Ханој со 3 дневна анамнеза на висока температура, сува кашлица, мијалгија и болка во грлото. Претходно престојувал во Хонг Конг во "Хотелот Метропол".<sup>88</sup>

До 5-ти март биле идентификувани 63 секундарни случаи на SARS и 5 смртни случаи. Од вкупниот број 58% биле здравствени работници. На 28.април Виетнам е повлечен од листат на региони зафатени со SARS, со што стана прва земја која успешно го совлада вирусот.<sup>90</sup>

#### 4.1.9 ОСТАНАТИТЕ ЗЕМЈИ

Бројот на веројатни SARS случаи репортиран од различни земји во тек на периодот од 01.11. 2002 до 02. 07. 2003год. и ревидиран на 26. 09. 2003 год. е прикажан на следната табела:

<i>земја</i>	<i>вкупен број на случаи</i>	<i>број на смртни случаи</i>	<i>својатка на смртносност(%)</i>
Австралија	6	0	0
Канада	251	43	17
Кина	5327	349	7
Франција	7	1	14
Германија	9	0	0
ХонгКонг	1755	299	17
Индија	3	0	0
Индонезија	2	0	0
Италија	4	0	0
Кувајт	1	0	0
Макао	1	0	0
Малезија	5	2	40
Монголија	9	0	0
Нов Зеланд	1	0	0
Филипини	14	0	0
РепубликаИрска	1	0	0
РепубликаКореа	3	0	0
Романија	1	0	0
РускаФедерација	1	0	0
Сингапур	238	33	14
Јужна Африка	1	1	100
Шпанија	1	0	0
Шведска	5	0	0
Швајцарија	1	0	0
Тајван	346	37	11
Тајланд	9	2	22
Виетнам	63	5	8
САД	29	0	0
Британија	4	0	0
<b>Вкупно</b>	<b>8098</b>	<b>774</b>	<b>9,6</b>

**табела 1:** вкупен број на веројатни случаи на SARS во светот.<sup>116</sup>

## **4.2 ТРАНСМИСИЈА НА SARS-CoV**

### **4.2.1 ПРИРОДЕН ДОМАЌИН**

Податоците за улогата на животните како извор, пренос и резервоар се уште ограничени. Објавени се неколку студии кои покажуваат присуство на вирусот во повеќе животински вида.<sup>34,37</sup> Ова укажува дека некои вируси минале од еден во друг специес, подржувајќи ја теоријата дека SARS ја минал специфичната бариера и прескокнал од природниот животински домаќин во човекот. Неодамнешните експериментални студии покажуваат лесно инфицирање на два различни животински вида со SARS вирусот, укажувајќи дека распонот на животински резервоари каде вирусот може да се крие меѓу епидемиите е поголем од иницијалната претпоставка.

Истражувачки тим во Хонг Конг и Шенжен открија неколку коронавируси кои се генетски блиско поврзани со SARS-CoV, а потекнуваат од диви егзотични животни кои во Јужна Кина, кои се употребуваат како деликатеси во исхраната. Вирусот е откриен во неколку диви животни: masked palm civet од фамилијата на мачки, блиско поврзани со мунгосите, "raccoon-dogs" и "Chinese ferret badger".<sup>100</sup> Во сите видови вклучени во студијата, изолирани се корона вируси на клеточна култура и потврдени со PCR техника. Серум од овие животни инхибира раст на SARS-CoV изолиран од човек и обратно. РНК секвенционирање од животинските изолати покажаа 99,8% хомологност со хуманиот S-CoV.<sup>30</sup> Dr. Yi Guan и колегите сугерираат дека првите случаи на SARS биле работници во ресторан кои подготвувале специјалитети од егзотични цицачи. Останува нејасно дали овие животински видови се природен резервоар или се интермедиерен домаќин. Потребни се понатамошни испитувања за донесување заклучок.

### **4.2.2 ПАТИШТА НА ПРЕНОС**

Фактот што најголем дел од новоинфицираните случаи настанале при близок контакт со пациентите како што се : домашни контакти, здравствени работници или останати лица кои не биле заштитени при контакт со заболениот, укажува дека вирусот доминантно се пренесува по капков пат или со директен и индиректен контакт .<sup>77</sup>

Присуство на вирусот во столица укажува на фекоорална трансмисија<sup>27,68</sup> што е карактеристика и на останатите коронавируси. На пример епидемијата во "Amoy Gardens", каде ширењето на вирусот се случува преку одводниот систем на зградите.

Трансмисија по воздушен пат, со инхалација на аеросол е можен, но не е главен начин на пренос. На пр. здравствените работници експонирани во тек на високоризични активности (пр.ендотрахеална интубација, бронхоскопија, индукција на спутум) веројатно се инфицираат од контаминираната околина, што го потврдува воздушниот пат на пренос .<sup>15</sup>

### **4.2.3 ФАКТОРИ ШТО ВЛИЈААТ НА ТРАНСМИСИЈАТА**

Дали трансмисијата на вирусот ќе води до манифестација на болест е одредено со взаемното дејство на голем број сеуште недефинирани фактори од страна на домаќинот и од страна на вирусот.

Големината на инокулумот веројатно има голема важност, како и кај останатите инфективни болести. Тој е одреден со вирусното оптоварување

т.е. концентрацијата на вирусот во секретите на индекс пациентот и растојанието до индекс пациентот (пр. директен контакт, поголем број на луѓе на мал простор, кивање во лифт). Изненадувачки е наодот што количината на вирусот во секрет од респираторниот тракт е мала во првите денови на инфекцијата. Наодите од квантитативната RT-PCR анализа на назофарингеалниот аспират покажуваат дека пикот на вирусното оптоварување се случува околу 10-от ден по појавата на симптомите. Потоа постепено се намалува се до 15-от ден, кога го достигнува нивото како при приемот.<sup>68</sup>

Инфективноста може да варира и во тек на симптоматската фаза и трансмисијата поверојатно се случува во касната фаза од болеста. Во една студија тежок облик на болеста е асоциран со домашни контакти. Лица инфицирани на овој начин имаат веројатно поголем инокулум или подолго време на експозиција отколку при социјални контакти.<sup>67</sup>

#### **4.2.4 ФАКТОРИ НА ТРАНСМИСИЈА ОД СТРАНА НА ПАЦИЕНТОТ**

##### **Асимптоматски пациент**

Дали индивидуата може да биде инфицирана со вирусот и да остане асимптоматска и дали асимптоматските лица може да го пренесат вирусот? Наодите укажуваат дека лица кои развиваат лесна клиничка слика имаат одредено ниво на антитела против вирусот. Сероконверзија без болест е истотака документирана. Нема директен доказ за трансмисија од асимптоматски пациент. Индиректен доказ може да бидат случаи кои манифестирале SARS со негативна епидемиолошка анкета.<sup>99</sup>

##### **Симптоматски пациент**

Засега се смета дека главен извор се симптоматските пациенти. При тоа трансмисијата не продолжува на експлозивен начин. На пр. една студија репортира 14 инфицирани здравствени работници кои минуваат дома во просек 4,5 дена по појавата на симптомите и при тоа инфицираат само 2 нови случаи од 33 регистрирани контакти.<sup>3</sup>

##### **Суперпренесувачи на вирусот**

Под терминот суперпренесувачи се подразбира ситуација во која една индивидуа директно инфицира поголем број лица. На пр. во Сингапур од првите 238 репортирани случаи, 144 биле инфицирани од само 5 изворни случаи.<sup>11</sup> Втор пример за суперширење на вирусот е нозокомијалната трансмисија, каде хоспиталната услуга е извор за амплификација на болеста. Некои суперпренесувачи може да ја шират болеста и преку социјални контакти.<sup>10</sup> Најверојатно објаснување за овој феномен на суперпренос или суперширење на вирусот е екстензивно расејување на вирусот. Ова може да се случува заради напредната болест или коморбидитет кој резултира со високо вирусно оптоварување. Во овие околности SARS вирусот може да биде високо пренослив.

Во тек на експериментално предизвикани инфекции со коронавируси кај животни, тежината на болеста може да егзацерира при ко-инфекција со други респираторни вируси вклучувајќи ја и инфлуенца.<sup>45</sup> Ова можеби ќе дорпинесе во разјаснување на феноменот на суперширење на вирусот, кој е се уште нејасен.

### **Непрепознаен случај**

Еден пропуштен случај иницира каскада на трансмисија пр. Сингапур<sup>11</sup>, Тајван<sup>12</sup>, Торонто.<sup>16</sup> Покрај напорот за спроведување на екстензивни контрол-ни мерки, овие случаи водат до нозокомијално ширење и последователен пренос и во општата популација. Неколку фактори допринесуваат во отеж- нато препознавање на SARS. Првите симптоми се неспецифични и се поврзуваат со други почести болести. Пациенти со SARS кои се имуноком- промитирани или хронично болни може да бидат и без покачена температура. Некои пациенти не даваат податок за контакт со болен или патување во земја со локална трансмисија заради страв од изолација и сместување на целото семејство во карантин.<sup>11</sup> Овие искуства покажуваат дека ширењето на вирусот меѓу здравствените работници се случува и покрај знаењето за епидемиологијата и трансмисијата на SARS - CoV.

### **4.2.5 ВИСОКОРИЗИЧНИ АКТИВНОСТИ**

Повеќе болници објавија SARS меѓу здравствените работници со што се потврди потенцијално високо контагиозната природа на вирусот. Медицински персонал, лекари, медицински сестри и други здравствени работници беа најчесто инфицирани. Степенот на контагиозност во оваа група достигнува до 50%. SARS инфекцијата на здравствените работници најверојатно беше поврзана со зачестени контакти со респираторните секрети, контакт со пациенти во контагиозната фаза, контакт со суперпренесувачи или експозиција на аеросол генерирачки процедури.<sup>15</sup>

Дијагностички и терапевтски процедури како што се: администрација на медикамент во форма на аеросол, индукција на спутум, бронхоскопија, ендотрахеална интубација, кислородна сукција и други се означени како високо ризични активности.

### **Трансмисија во тек на карантин**

Најмалку еден извештај беше објавен за трансмисија на SARS во тек на карантин. Три фамилијарни контакти со SARS пациенти се инфицираа во тек на хоспитален карантин, бидејќи не била спроведена строга изолација.<sup>89</sup> Пациенти со дијагноза SARS може и не мора да бидат инфицирани со вирусот на SARS, но се со висок ризик за стекнување ако се групираат заедно со инфицираните пациенти.

#### **Многу прашања остануваат неодговорени:**

- Дали вирусот ќе се одржува некаде, со повремено појавување на нови фокуси?
- Дали SARS ќе оствари ендемски или сезонски модел на јавување?
- Дали ќе се задржи на регионот каде беше првата епидемија или ќе се прошири низ целиот свет.
- Дали моделот на трансмисија би бил различен кај имунодефицитна популација (на пр. AIDS).

## 5 ПАТОГЕНЕЗА

Патогенетскиот модел на болеста вклучува три фази:<sup>68</sup>

1. вирусна репликација
2. имунолошка хиперреактивност
3. фаза на белодробна деструкција

Квантитативна RT-PCR на назофарингелен аспират покажува пик на вирусното оптоварување околу 10-от ден од болеста и околу 15-ти ден се нотира пад на вирусното оптоварување на нивото на приемот. Пораст на вирусното оптоварување на крајот на првата недела покажува дека симптомите во оваа фаза се поврзани со ефектите од вирусната репликација и цитолиза.<sup>68</sup>

Понатамошното влошување на крај од втората недела, не може да се објасни со неконтролирана вирусна репликација, туку поверојатно е предизвикано со имунопатолошки механизам. Ова е поткрепено со наодот на прогресивно намалување на вирусната елиминација од назофаринкс, столица, и урина од 10-от до 21-от ден. Кај 50% се јавуваат промени на РТГ сенки, кои неможат да се објаснат со вирус-индуцирано оштетување како примарен патолошки механизам.

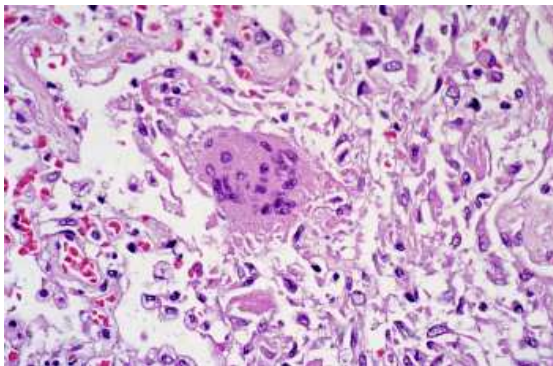
Наодите сугерираат дека белодробната повреда е поврзана со имунопатолошко оштетување т.е како резултат на хиперактивација на имунолошкиот одговор на домаќинот.<sup>68</sup> Инфекцијата активира комплексна цитокинска каскада. TNF  $\alpha$  и IL-8 се важни медијатори во силниот инфламаторен одговор и се смета дека се одговорни за белодробната деструкција во третата фаза.<sup>124</sup>



## 6 ПАТОХИСТОЛОГИЈА

Хистопатолошко испитување на биопсија од бели дробови на пациент со SARS покажува лесна интерстициелна инфламација со расфрлени алвеоларни пневмоцити. Клетките не покажуваат инклузии типични за херпес или аденовирусна инфекција.<sup>67</sup> Наод на аутопсија покажува дифузни алвеоларни оштетувања со различни степени на прогресија и тежина во склоп на патолошките манифестации на ARDS.<sup>82,71,51</sup>

Дифузно алвеоларно оштетување (ДАО) е форма на акутна белодробна повреда која се карактеризира со формирање на хијалини мембрани, интерстициелен и интраалвеоларен едем, хиперплазија на пневмоцити тип II, микротромби и интерстициелен мононуклеарен инфилтрат. Причини за ДАО се: инфекција, инхалација, сепса, шок, радијација, уремија, акутен панкреатитис, опекотини, лекови итн. Промените вклучуваат формирање на хијалини мембрани, интерстициелен мононуклеарен инфилтрат, како и десквамација на пневмоцити во алвеоларните простори, што е прикажано на слика 2.<sup>51,64</sup> Интералвеоларните септи се лесно задебелени. Присуство на хемофагоцитоза го подржува тврдењето за цитокинската дисрегулација која допринесува во тежината на болеста.<sup>64</sup>



**слика 2:** патохистолошки промени на ткиво од бел дроб со SARS, во прилог на дифузно алвеоларно оштетување како и мултинуклеарни гигантски клетки без присутни вирусни инклузии.

Испитувањето на црниот дроб покажува микровезикулозни масни промени, фокална хеморагија и хепатоцитна некроза со расфрлени ацидофилни телца. Слезинката е со големи области на исхемична некроза и атипични лимфоцити во периартериоларните региони. Белата пулпа во слезинката е атрофична со лимфоидна деплеција, а црвената пулпа е конгестирана.

## 7 КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА

Средно инкубационо време од 6 дена е нотирано од две големи студии на Lee и Booth (95% интервал на сигурност, 5,2-7,7). Времето од експозицијата до појавата на првите симптоми може да варира од 2 - 14 дена.<sup>53,82</sup> Според СЗО максимално инкубациско време е 10 дена.<sup>98</sup>

Со оглед дека најчест симптом кај пациентите со SARS е покачена температура и тоа > 38<sup>0</sup> C, таа е важен критериум во сегашната дефиниција на SARS. Во раните стадиуми на болеста и кај лица со коморбидитет и имунодефицит, температурата не мора да биде покачена. Температурата е најчесто придружена со други општи неспецифични симптоми: студ, треска, главоболка, вртоглавица, малаксаност, мијалгија.<sup>6,13,53,82,68,26,20</sup> Честотата на симптомите од различни студии е прикажана на следната табела.

	Lee et al	Peiris et al	Donnelly et al	Booth et al
<b>број на испитаници</b>	138	50	1250	144
<b>температура</b>	100	100	94	99
<b>студ/ грозница</b>	73	74	65	28
<b>сува кашлица</b>	57	62	50	69
<b>мијалгија</b>	61	54	51	49
<b>малаксаност</b>	/	50	64	31
<b>секреција од нос</b>	23	24	25	2
<b>гушоболка</b>	23	20	23	12
<b>диспнеа</b>	/	20	31	/
<b>дијареа</b>	20	10	27	24
<b>главоболка</b>	56	20	50	35

**табела 2.** Клинички симптоми при прием, изразени во проценти

Овие, иницијални симптоми се неспецифични и може да се поврзат со други почести причинители на атипична пневмонија како микоплазма, хламидија, рикетсии, вируси, легионели. Продукција на спутум, гушоболка, катарална симптоматологија, гадење, повраќање се поретки.<sup>6,53</sup> Крепитации може да се чујат на базите на белите дробови. Знаци за опструкција обично се отсатни. Дијареа како иницијален симптом е присутна во 20-30%, со исклучок на епидемијата во Amoy Gardens во ХонгКонг, каде беше доминантно застапена. Главни карактеристики се водена дијареа со голем волумен, без примеси на слуз и крв.<sup>68</sup>

### 7.1 КЛИНИЧКИ ТЕК

Клиничкиот тек на SARS е високо варијабилен од благи симптоми до тешки облици на болест со респираторна инсуфициенција и можен смртен исход. Клиничко влошување и потреба од интензивна нега и механичка вентилација, обично се случува кај 20- 30% од заболените, околу 7-10-от ден од појава на симптомите.<sup>53,68</sup> Во тешки случаи SARS е фулминантна

болест со прогресија кон респираторна инсуфициенција за помалку од 24 часа.<sup>33, 82</sup>

Според првата проспективна студија за клиничкиот тек објавена 24. Мај. 2003 во Lancet може да се следат 3 фази на болеста:

1. **Продромална/ рана фаза:** во првата недела од болеста се јавува температура, студ, треска, мијалгија и други општи симптоми кои вообичаено се повлекуваат за неколку дена. Вирусната репликација во оваа фаза е веројатно најактивна.
2. **Касна /долно респираторна фаза:** се случува во втората недела со клиничко влошување на повторен пораст на температурата, појава на отежнато дишење и промени на Ртг сенки, кои тешко се објаснуваат со вирус индуцирано оштетување како примарен механизам.
3. **фаза на ARDS со неопходна механичка вентилација**

Температурата рекурира во 85% од пациентите со средно време на јавување 8,9 дена. Ртг влошување се нотирало кај 80% околу 7-от ден од почеток на болеста. Кај 50% се јавиле промена на РТГ сенки, заради подобрување на старите лезии, со појава на нови сенки. Кај 32% од пациентите била неопходна интензивна нега, од кои 79% биле интубирани. Развој на ARDS (acute respiratory distress syndrome) се нотира кај 20-30% од пациентите. Сероконверзија на IgG се детектира од 10-15 ден, пратено со пад на вирусното оптеретување. Во ова време се нотира клиничко влошување, кое не може да се објасни со неконтролирана вирусна репликација. Наодите покажуваат дека белодробната повреда е поврзана со имунопатолошко оштетување како резултат на хипер стимулација на имунолошкиот одговор, пратена со пораст на IL8 и TNF. Некои пациенти развиле нозокомијална сепса во тек на третата фаза и тешка лимфопенија.<sup>68</sup>

## **7.2 АТИПИЧНА МАНИФЕСТАЦИЈА**

Има неколку извештаи за атипична клиничка презентација на SARS. Непрепознаен или погрешно дијагностициран пациент со SARS, може да биде извор на суперпренос на вирусот. Пациентите може да бидат без температура или со дијареа, но без пнеумонија

Fisher i sor. опишуваат 4 атипични презентации кои довеле до покасна дијагноза. На табела 3 се прикажани карактеристиките на 4-те пациенти со атипична презентација на SARS.<sup>33</sup>

На прием пациентите биле без температура заради присутен коморбидитет. Со што се поставува прашањето за мониторирање на температурата како скрининг елемент. Дури подоцна развиваат температура со клиничко и ренгенграфско влошување и на крај ги исполнуваат критериумите на SARS. Дефиницијата на WHO е корисна како епидемиолошко средство, но не е доволно сензитивна во проценка на пациентите пред прием во болница.<sup>33,72</sup>

	пациент 1	пациент 2	пациент 3	пациент 4
<b>возраст</b>	71	43	78	63
<b>Време на прием</b>	3	8	4	12
<b>температура</b>	38,7	37,3	36,3	36,0
<b>леукоцити (10<sup>9</sup>/L)</b>	4,5	19,3	11,2	9,3
<b>лимфоцити(10<sup>9</sup>/L)</b>	0,78	0,94	0,69	0,63
<b>LDH (IU/L)</b>	747	2513	1032	1770
<b>иницијална дијагноза</b>	конгестивна срцева инсуфициенција	бактериска билатерална пневмонија	егзацербација на хронична белодробна болест	конгестивна срцева инсуфициенција
<b>коморбидитет</b>	шеќерна болест, исхемична болест на срце	хипертензија	колагеноза, исхемична болест на срце	исхемична болест на срце
<b>Исход</b>	преживеан	починат	починат	починат

**табела 3** : Карактеристики на четири пациенти со атипична презентација на SARS

### 7.3 ПЕДИЈАТРИСКИ SARS

Постојат неколку студии за SARS во детската возраст. Во студијата на Нон кај сите 10 деца биле нотирани покачена температура, кашлица, прогресивни промени на Ртг на бели дробови и лимфопенија од лабораториските наоди.<sup>38</sup> Во втората студија на Chiu биле обработени 21 дете со SARS, од кои кај 90,5% била присутна температура, последователно малаксаност, изгубен апетит, студ, вртоглавица, ринореа, прикажани на табела 4.

<b>температура</b>	<b>90,5</b>
<b>мијалгија</b>	<b>61,9</b>
<b>изгубен апетит</b>	<b>57,1</b>
<b>Студ</b>	<b>47,6</b>
<b>кашлица</b>	<b>42,9</b>
<b>вртоглавица</b>	<b>38,1</b>
<b>ринореа</b>	<b>33,3</b>
<b>спутум</b>	<b>14,3</b>
<b>диспнеа/ тахипнеа</b>	<b>14,3</b>
<b>главоболка</b>	<b>14,3</b>
<b>мијалгија</b>	<b>9,5</b>
<b>диареа</b>	<b>9,5</b>
<b>гушоболка</b>	<b>4,8</b>
<b>Исип</b>	<b>4,8</b>

**Табела 4** -Клинички карактеристики на SARS во детска возраст (%)<sup>21</sup>

Поретко застапени биле главоболка, миалгија, диареа, гушоболка и исип. Респираторни симптоми биле присутни кај половина од децата со

кашлица, а диспнеа или тахипнеа биле поретко застапени. Лимфопенија била нотирана кај 57,1% при прием и развој до 90% од пациентите во понатамошниот тек на болеста. Покачени вредности на LDH во 71,4%, а СК во 42,9%.

Децата во адолесцентната возраст имаат општи симптоми слични на возрасните, додека кај помладите деца доминирале горно респираторни симптоми, без студ, треска или мијалгија.

Во студијата на Non: кај 4 од 5 адолесценти имало потреба од кислородна сукција, додека кај ниту едно од групата деца под 10 годишна возраст. Ртг промени биле присутни кај 47,6% при прием, а во понатамошниот тек на болеста во 100%. Унилатерални фокални засенчувања биле најчеста презентација во студијата кај 85,7%. Во 9,5% унилатерално мулти-фокално зафаќање и 1 случај на билатерални промени. Кај две деца со нормален Ртг наод, дополнително била направена и КТ на бели дробови. Двете томографии покажале карактеристични стаклести засенчувања, слични на оние опишани кај возрасните.<sup>21</sup>

**Клинички тек на SARS во детска возраст** се манифестира со поблага клиничка слика и покосо времетраење на болеста кај деца под 12 годишна возраст.<sup>5,21,38</sup> со исклучок на 1 case report на 56 дневно доенче со потешка клиничка слика.<sup>79</sup> Ренгенграфските промени на бели дробови се поблаги и се повлекуваат за покосо време споредено со оние кај адолесцентите.

Причината зошто SARS е со помалку агресивен клинички тек кај помладите деца во однос на адолесцентите и возрасните е сеуште нејасна.

## **7.4 SARS ВО БРЕМЕНОСТ**

Неколкуче случаи покажаа зголемен ризик за губење на плодот во раната бременост или зголемен морталитет на мајката во касна бременост.<sup>41</sup> Засега, нема извештај за вертикална или перинатална трансмисија на вирусот. Бројот на новородени од мајки инфицирани со вирусот е релативно мал за донесување на заклучок.

### **Асоцираност на фатални случаи на SARS со вирулентни форми**

Засега нема податок за асоцираност на фаталните случаи на SARS со вирулентни мутантни форми. Споредба на геномот на вирусните изолати од фатални форми во однос на изолати од полесни форми ќе покаже дали се работи за зголемена вирулентност.<sup>45</sup>

### **Отпуштање од болница и следење на пациентот во реконвалесцентната фаза**

СЗО препорачува пациентот да биде упатен на домашно лекување по: афебрилен период од 48 часа, повлекување на кашлицата, нормализирање на кислородната сатурација и лабораториски наоди во граница на нормала. Понатамошна домашна изолација трае уште 14 дена. Во тек на ова време треба да се применуваат заштитните мерки за контрола на инфекцијата.<sup>39</sup>

## 8 ДИЈАГНОЗА

Потврдата на веројатен случај на SARS се базира на клинички наод на атипична пневмонија која не е предизвикана од познат причинител, епидемиолошки податок за експозиција на сомнителен или веројатен SARS и лабораториска потврда. Дијагнозата на SARS се поставува врз основа на препораките за сомнителен и веројатен случај на SARS на СЗО и CDC .

Во тек на раната фаза SARS тешко се разликува од другите вирусни инфекции, особено кога симптомите се неспецифични.<sup>72</sup>

Иницијалните испитувања за сомнителен SARS опфаќаат: <sup>109,39,40</sup>

- Rtg на бели дробови
- гасни анализи
- хемокултура
- бактериолошка анализа на спутум, урина
- серологија за Mycoplasma, Chlamydia, influenza A и B, parainfluenza, RSV, adenovirusi и други атипични причинители
- назофарингеален аспират за вирусна култура
- антиген во урина за Legionella i Pneumococ.

Присуство на периферни засенчувања на Rtg на бели дробови, може да помогне во поставување на дијагнозата. Одредени карактеристики на SARS се дадени во табела 5.

SARS	Пример	Предупредување
<b>Анамнестички податоци</b>	Нагол почеток на симптоми слични на грип, кашлица или диареа	Епидемиолошки податок за контакт со заболел или патување во земја со регистрирани случаи на SARS. Негативна анкета не значи отфрлање на дијагноза на SARS.
<b>Физикален преглед</b>	Не корелира со промени на ренгенграфијата	Отстаство на респираторни знаци особено кај постарите
<b>Мониторинг на витални знаци</b>	Хипоксија	Температурата на прием, не мора да биде покачена, фреквенцијата на дишење обавезно се нотира.
<b>Хематолошки пореметувања:</b>	лимфопенија	
<b>Биохемиски иследувања</b>	покачени вредности на LDH	контрола на електролитен статус и црнодробна функција
<b>Rtg иследување</b>	дамчести нејасно ограничени сенки, прогресивни Rtg промени	може да се презентира и како лобарна пневмонија, пнеумоторакс или пнеумомедијастинум
<b>Микробиолошки иследувања</b>	типични и атипични причинители како и причинители на интра-хоспитални пневмонии	можна е и коинфекција
<b>Вирусолошки испитувања</b>	испитување на вирусолошки причинители на атипични пневмонии	внимателна интерпретација на резултатот на тестот за SARS -CoV
<b>Третман</b>	супортивна терапија	неуспех од третман со стандардни антибиотици за вонболнички пневмонии е индикативно за SARS

**Табела 5:** Карактеристики на SARS што може да помогнат во клиничка дијагноза<sup>117</sup>

## 8.1 ЛАБОРАТОРИСКО БИОХЕМИСКИ НАОДИ

Првите студии покажуваат лимфопенија и тромбоцитопенија. Детална анализа на хематолошките промени во тек на SARS е обработена од Wong. Прогресивна лимфопенија е најдена кај 98%, најниската вредност ја достигнуваат во втората недела. Бројот на лимфоцити се нормализира по третата недела, но 30% се сеуште лимфопенични и во петта недела. Транзиторна тромбоцитопенија била присутна кај 55% (50.000- 150.000).<sup>118</sup>

Вообичаени биохемиски абнормалности, прикажани на табела 6, се покачени вредности на лактат дехидрогеназа (LDH), аспартат и аланин аминотрансферази (од 2-6-кратен пораст) и креатинин киназа (СК)<sup>6,53,68,71,82</sup> Бидејќи покачена вредност на LDH често прати ткивно оштетување, LEE и сор. сметаат дека е показател на екстензивна белодробна повреда. Според друг автор хемолитичкиот ефект на рибавирин, може да води до покачено ниво на LDH и аминотрансферазите. <sup>6</sup>Кај одреден број на пациенти факторите на коагулација може да бидат пореметени.

Најголем дел од пациентите имаат редуција на CD4 и CD8 класата, со средна вредност од 287 клетки/ $\mu$ l (нормално 410 - 1590) и 242 клетки/ $\mu$ l (62-559). Падот на CD4 и CD8 е во корелација со исходот на болеста.<sup>118</sup>

	Lee и сор.	Peiris и сор.
леукопенија	34	26
лимфопенија	70	68
тромбоцитопенија	45	40
аланинаминотрансфераза	23	34
креатинин киназа	32	26
LDH	71	н.п.
хипонатриемија	20	н.п.
хипокалемија	25	н.п.
продолгиран парцијален тромбопластин	43	н.п.

Табела 6- Лабораториски наоди (во%)

## 8.2 РАДИОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА

### 8.2.1 РЕНТГЕНГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Рентгенграфирање (Ртг) на белите дробови игра важна улога во дијагнозата на SARS како и во мониторинг на терапискиот одговор. Со појава на температурата кај 70-80% од пациентите се нотираат промени на Ртг на бели дробови.<sup>6,119,68</sup> Кај 20% од случаите на SARS ренгенграфијата може да биде нормална. Кај одреден број на случаи Ртг промените може да претходат на температурата<sup>72</sup> или кај лица со коморбидитет може да се присутни и без покачена температура.<sup>33</sup>

Ртг промените во почетокот се како мала унилатерална дамчеста сенка, која прогредира во тек на 1-2 дена во билатерална и генерализирана со интерстициелни или конфлуентни инфилтрати. Во првата голема студија од Хонг Конг, кај 55% било присутно унилатерално фокално зафаќање и 45% мултифокално или билатерално со појава на температурата.<sup>53</sup> Иницијалните Ртг наоди неможат да се разликуваат во однос на

bronхопнеумонија од друга етиологија. Истражувачката група од Хонг Конг сугерира дека ренгенграфијата може да биде важен дијагностички тест, особено ако по 1 недела на унилатералната промена прогредира во билатерална дамчеста консолидација и е во корелација со влошување на респираторната функција,<sup>53</sup> прикажано на фигура: 7,8,9

Главно се зафатени периферните зони. Плеврална ефузија, кавитации и хиларна лимфаденопатија вообичаено се отсатни. Респираторни симптоми и позитивен аускултаторен наод се диспропорционално благи споредени со промените на Rtg снимки.

Wong обработува ренгенграфски карактеристики кај 138 пациенти и дефинира 4 различни модели на прогресија:

**тип 1** иницијално Rtg влошување, после кое следи Rtg подобрување кај 70,3%

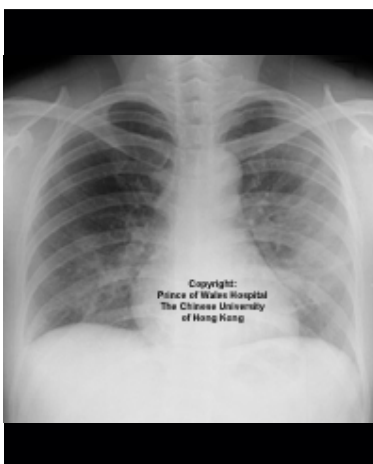
**тип 2** флукутирачки радиографски промени во 17,4%

**тип 3** статични радиографски промени во 7, %

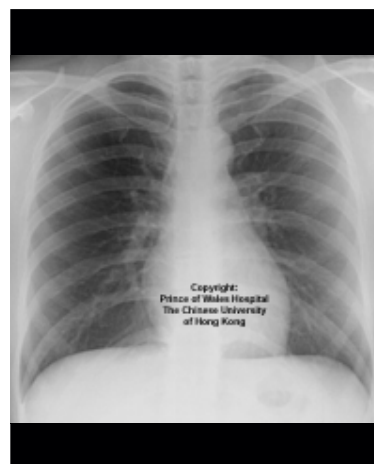
**тип 4** прогресивни радиографски влошување кај 5,1 %



**Фигура 7** - Ртг покажува периферни дамчести засенчувања во левата горна и средна зона



**Фигура 8** - Ртг по 5 дена покажува прогресивни засенчувања во двете белодробни крила



**Фигура 9**- Ртг по 7 дена покажува повлекување на промените по успешна терапија

## 8.2.2 КОМПЈУТЕРИЗИРАНА ТОМОГРАФИЈА

Во случаи на нормална Ртг при покачена температура и лимфопенија, неопходно е да се направи КТ (компјутеризирана томографија) како посензитивна дијагностичка метода. Доминантни промени на иницијалниот КТ, особено во раната фаза, се субплеврални фокални консолидации со воздушен бронхограм и стакласти засенчувања.<sup>83</sup> Во раната фаза главно се зафатени базалните делови на белите дробови.

Пациентите во напредна фаза покажуваат билатерално зафаќање. Сенките се периферни и мали кај полесно зафатени бели дробови, а во третиот стадиум се јавуваат централни, перихиларни лезии со големина над



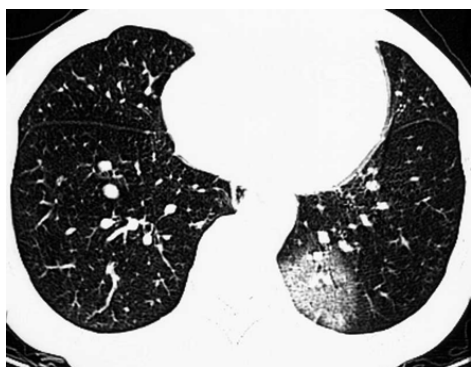
3 см. Најголем дел од лезиите се слични на стаклести засенчувања со или без консолидација, прикажано на фигура 10.

Останати наоди вклучуваат интралобуларни задебелувања, интерлобуларни септални задебелувања и бронхиектазии.<sup>120</sup> Ренгенграфски SARS не може да се разликува од останатите тешки форми на пнеумонија. Вакви КТ промени се присутни кај акутна интерстициелна пнеумонија и пнеумонија кај бронхиолитис облитеранс.

Радиолозите од Хонг Конг го предлагаат следниот протокол:<sup>120</sup>

а) Пациенти со симптоми и знаци на SARS и со Ртг промени на белите дробови, не е неопходно да бидат следени со неколку последователни КТ скенови за дијагноза.

б) Пациент со симптоми и знаци на SARS и со нормална Ртг, неопходна е КТ на бели дробови за потврда на дијагнозата. Неопходно се дополнителни сериски графии за следење на пациентот.



**фигура10:** КТ на пациент со нормална Ртг , присутно стаклесто засенчување во задниот сегмент на левиот долен лобус.

### **8.3 ДИЈАГНОСТИЧКИ ТЕСТОВИ**

Покрај брз прогрес во откривање на причинителот на SARS и развој на дијагностички тестови иницијално, овие се уште не можат да се користат за исклучување на суспектни случаи на SARS , според препораките на СЗО . Развој на брз лабораториски тест за дијагноза на суспектните случаи на SARS е приоритетна цел во истражувањата во оваа област.<sup>102</sup>

Лабораториски тестови беа развиени од страна на мултицентрична колаборативна мрежа под водство на СЗО на 29.04.2003.<sup>108</sup> Примероците на суспектните и веројатните случаи беа тестирани во повеќе земји како што се Канада, Франција, Германија, Хонг Конг, Холандија, Јапонија, Италија, Сингапур, Америка и Англија. Се додека не се стандардизираат тестовите за детекција на вирусот и вирусните антитела, дијагнозата е главно клиничка и епидемиолошка.

#### **8.3.1 МОЛЕКУЛАРНИ ТЕСТОВИ :**

SARS-CoV специфична РНК може да се одреди во различни примероци како што се крв, столица, респираторен секрет, урина и др. телесни течности со PCR (полимераза верижна реакција). Сегашните PCR тестови се со висока специфичност , но ниска сензитивност. Ова значи дека негативен тест неможе да го исклучи вирусот на SARS кај сомнителен пациент. За поставување рана дијагноза неопходни се високо сензитивни тестови за

детекција на мали концентрација на вирусот.<sup>63,70</sup> Специфичната РНА детектирана во назофарингеален аспират е 32% при прием, а до 68% до 14 ден Вирусната екскреција е ниска во иницијалната фаза. Со тестирање на различни примероци од назофаринкс и фецес, може да се зголеми сензитивноста на овие тестови.<sup>68</sup> Во студијата на Tsui сензитивноста на PCR е 58%, а зависи од примероците и фазата на болеста. Контаминација на примероците може да доведе до лажно позитивен наод, а лажно негативен наод во раната фаза на болеста.

Подобрување на сензитивноста на PCR тестот ќе ја зголеми клиничката корисност.

### **8.3.2 ВИРУСНА ИЗОЛАЦИЈА**

Присуство на вирус може да се докаже со инокулација на примерок од респираторен секрет или крв на пациент со SARS во соодветна клеточна култура (Веро клетки). По изолација на вирусот, потребно е да се идентифицира со натамошни тестови за SARS-CoV. Позитивни клеточни култури укажуваат на присуство на жив вирус, а негативни не ја исклучуваат дијагнозата на SARS. Постапката се изведува под посебни мерки на претпазливост со максимално ниво на заштита (BSL-3).

### **8.3.3 ДЕТЕКЦИЈА НА АНТИТЕЛА**

Овие тестови ги одредуваат антителата кои се создаваат како одговор на SARS-CoV инфекција. Во раната фаза се недетектибилни, сероконверзијата е нотирана по 10-тиот ден.

**ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)**- со кој се детектира мешавина ИгМ и ИгГ антитела и позитивен наод од 21 ден по појава на симптомите.

**IFA (immunofluorescence assay)**- позитивен резултат се добива по 10-ти ден и може да се квантифицира со сериски титрации на серумот.

**NT(neutralization test)** - со титрации се одредува способноста на серумот на пациентот за неутрализација на инфективноста на SARS-CoV на клеточна култура.

Позитивен наод на антитела укажува на претходна инфекција со вирусот. Сероконверзија од негативен во позитивен наод или четирикратен пораст на антителата укажува на сегашна инфекција. Негативен антителен тест е отсуство на антитела по 28 дена од болеста. Одредувањето на антитела овозможува индиректна дијагноза на SARS и е несоодветна во тек на акутна болест.

### **8.3.4 ОГРАНИЧУВАЊА НА ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ ТЕСТОВИ**

Лажно негативни резултати се добиваат како резултат на ниска сензитивност, несоодветни примероци или несоодветно време на собирање на примероците што води до лажна сигурност. СЗО препорачува создавање на референс лабораторија за испитување на примероци од веројатен SARS пациент како и чување на примероци од првиот пациент во земји во кои претходно не е репортиран SARS.

Засега нема тест кој може да се посочи како "златен стандард". Додека не се постигне стандардизација и квалитет на сигурност, лабораториските тестови за SARS-CoV би требало да се земаат со крајна претпазливост во

клиничките ситуации. Позитивен резултат во една лабораторија, потребно е да се потврди од интернационална референс лабораторија. Приказ на најважните дијагностички тестови и нивното значење на табела 7.

<i>метод на детекција</i>	<i>клинички примерок</i>	<i>технички детали</i>	<i>дијагностичко значење</i>
Вирусна детекција	примерок од РТ	веро клеточна култура, BSL 3	потврда на присуство на жив вирус
PCR	спутум, БАЛ, фецес	различни прајмери и протоколи	присуство на вирусен геном
детекција на антитела со IFA	серум	одредување на ИгМ/ИгГ	пораст на ИгМ по 10-тиот ден.
ELISA	серум	за одредување на специфични IgM и IgG	позитивен наод по 21 ден
тест на неутрализација	серум	BSL-3	сеуште во фаза на испитување

**табела 7 :** Дијагностички тестови за SARS -CoV

#### **8.4 ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА:**

SARS диференцијално дијагностички, би требало да се разгледува кај лица кои имаат потреба од хоспитализација, со ренгенски верифицирана пневмонија или ARDS без јасна причина и една од следниве експозиции во последните 10 дена:

- патување во Кина, Хонг Конг, Тајван или близок контакт со заболено лице кое патувало во овие земји.
- професија со зголемен ризик за експозиција кон SARS-CoV. ( здравствен или лабораториски работник )
- дел од групата заболени со атипична пневмонија без јасна дијагноза.

Освен типичните и атипични причинители на тежок облик на пневмонија, во диференцијалната дијагноза треба да се мисли и на поретки причинители како Ханта вирусен пулмонален синдром, белодробен облик на антракс и чума, белодробен облик на туларемија и останати неинфективни причини кои може да доведат до акутен респираторен дистрес .

## 9 ТЕРАПИЈА НА SARS

Според CDC и СЗО во однос на третманот на SARS сеуште нема консензус за оптимален тераписки режим.

Во првите месеци од епидемијата најчесто употребувана терапија беше комбинацијата на рибавирин и кортикостероиди. Иницијалниот третман беше развиен на теоретска основа и клинички обсервации и вклучува антибиотик со широк спектар, антивирусен агенс и имуномодулаторна терапија. Мал дел од заболените со лесна клиничка слика на SARS се опоравуваа и без терапија.<sup>78</sup>

### 9.1 АНТИБАКТЕРИСКА ТЕРАПИЈА

Употребата на антибиотска терапија беше неопходна заради неспецифични карактеристики на болеста и недостиг од брз комерцијално достапен дијагностички тест што ќе ја потврди дијагнозата во првите денови. Емпириската антибиотска терапија потребно е да го покрие спектарот на најчести типични и атипични причинители.

### 9.2 АНТИВИРУСНА ТЕРАПИЈА

Со откривање на SARS-CoV започна интензивно истражување и развој на ефикасен антивирусен препарат со задоволителна инвитро осетливост. Од почетокот на епидемијата биле користени различни антивирусни препарати, иако нивната ефикасност не била докажана.

**Ribavirin** е пурински нуклеозиден аналог со широк спектар на делување кон ДНК и РНК вируси. Во тек на епидемијата на SARS во терапијата се користеше рибавирин како најупотребуван антивирусен препарат, во комбинација со кортикостероиди.<sup>68,78,83,53,85,50</sup>

Употребата на рибавирин беше критикувана заради недоказана ефикасност и несакани ефекти.<sup>25</sup> Рибавирин во нетоксични концентрации нема директно инвитро активност кон SARS-CoV.<sup>43,39</sup> Фактот што максималното вирусното оптоварување се постигнува 10-от ден од терапијата со рибавирин покажува дека антивирусниот ефект на лекот е слаб. Честотата на несакани ефекти на рибавирин е во директна корелација со концентрацијата на лекот. Високи дози се поврзани со хемолитична анемија, покачени трансаминази и брадикардија.<sup>6</sup> Додека пониски дози не водат до подобрување на пациентот. Парентерална употреба на рибавирин во терапија на SARS, не е одобрена на 01. мај во Канада.<sup>39</sup>

**Neuraminidaza inhibitor** Oseltamivir phosphate е неураминидаза инхибитор кој се употребува во терапија на инфлуенца А и Б. Во некои центри во Кина бил употребуван за лекување на пациенти со SARS. Досега нема докази за било каква активност кон коронавируси и не се препорачува, освен во случај на коинфекција со инфлуенца.

**Protease inhibitor** Kaletra (lopinavir-ritonavir koformulacija) е протеаза инхибитор кој се користи во терапија на ХИВ. Се користел во некои

болници во Хонг Конг во комбинација со рибавирин. Основа за негова употреба е можноста за блокирање на коронавирусната протеаза со што се блокира процесот на вирусен репликаза полипротеин и понатамошна репликација на вирусната РНК. Првите резултати покажуваат намалување на потребата на интубација и степен на морталитет во 50% особено ако се аплицира рано.<sup>80</sup>

### **9.3 ИМУНОМОДУЛАТОРНА ТЕРАПИЈА**

Основа за примена на имуномодулаторна терапија кај SARS е предпоставката за екстензивно ослободување на проинфламаторни цитокини или цитокинска дисрегулација. Оваа хипотеза е подржана од фактот што клиничкото влошување се случува и покрај пад на вирусното оптоварување како и аутопсиониот наод што покажува изразито зголемување на алвеоларните макрофаги со хемофагоцитоза.

Имуномодулаторната терапија е важна компонента во терапијата на SARS.

#### **КОРТИКОСТЕРОИДИ**

Нивната примена често води до клиничко подобрување т.е. пад на температурата, подобрување на Ртг инфилтрати и подобра оксигенација.<sup>125,78,53</sup>

Некои автори сугерираат за можна зголемена вирусна репликација и протрахиран тек на болеста при примена на кортикостероиди во тек на три недели, особено ако при тоа не се комбинира со ефикасен антивирусен препарат.<sup>65</sup>

Првиот извештај од Сингапур за 5 пациенти на механичка вентилација третирани со стероиди, покажува дека се без ефект, но при тоа биле користени пониски дози на стероиди во однос на протоколот од Хонг Конг<sup>46</sup> Ретроспективна серија од 320 пациенти со SARS од регионалната болница во Хонг Конг нотира влошување кај 2/3 од болните третирани со рибавирин и кортикостероиди, а кај 1/2 од нив, се развива задоволителен одговор на пулсни дози на метилпреднизолон.<sup>85</sup> Компаративна студија за ефикасноста и безбедноста на пулсна терапија со метилпреднизолон како иницијална терапија споредена со ниско дозен режим на стероиди покажала поголема ефикасност и безбедност за пулсната терапија со метилпреднизолон.<sup>42</sup>

Нееднаквоста во терапискиот исход во однос на примената на кортикотерапијата кај пациенти со SARS најверојатно се должи на разлики во времето на примена, во дозирањето и во должината на апликација.<sup>57</sup>

При нивна примена би требало да се земат во обзир следниве принципи:<sup>78</sup>  
**Времето на примена на кортикостероиди** би требало да коинцидира со почетокот на фазата на хиперстимулација на имуниот одговор, која се одредува преку клиничко-рентгенграфски критериуми. Прерана употреба на стероиди може да ја пролонгира фазата на вирусна репликација, додека пак одложена примена нема да ја сопре цитокинската бура и имунопатолошкото оштетување.

**Дозата на кортикостероиди** - би требало да се одреди според степенот на имунолошката хиперстимулација. Дозата треба да биде индивидуално одредена според телесната тежина и тежината на болеста.

**Времетраење на кортикостероидна терапија** - треба да биде соодветно долго за одржување на имунолошка рамнотежа. Скратување на времетраењето,

може да води до повратен ефект на цитокинската бура и белодробно оштетување.

Продолжена употреба води до зголемен ризик на кортикостероидни компликации. Примена на високи дози на кортикостероиди води до длабока имunosупресија, зголемен ризик за бактериска сепса и опортунни инфекции. Wang објавува случај на SARS пациент кој починал од системска фунгална инфекција. Ренгенграфски промени како резултат на суперпонирана бактериска пневмонија мора да се разликува од прогресивно имунопатолошко оштетување на белите дробови кај SARS. Примена на кортикотерапија кај вакви пациенти би довело до несакани последици.

**Хумани IFN $\alpha$**  се фамилија на цитокини важни во целуларниот имун одговор, имаат антивирусна и имуномодулаторна улога.

Се класифицираат во:

- **TIP I** (INF  $\alpha$  и  $\beta$  кои користат заеднички рецептор на врзување)
- **TIP II** (INF  $\gamma$  кој се врзува за посебен рецептор) со различен антивирусен ефект и имунопотенцијал.

Употребата на INF во терапија на SARS била ограничена на INF $\alpha$ -објавено во Кина.<sup>125,123,35</sup> Искуството било главно на комбинирање на INF и имуноглобулини.

Побрзо опоравување е реферирано од помала серија на 19 пациенти третирани со INF во Канада, со Alfacon-1, познат како konsenzus интерферон (88% хомологија со  $\alpha$ -2b и 30% сличност со INF $\beta$ ), кој се користи во терапија на Хепатитис Ц.<sup>58</sup>

Групата лекувана со INF и кортикостероиди се опоравила за 7 дена побрзо во однос на контролна група третирана само со кортикостероиди.

Тестирањето на активноста на рекомбинантниот IFN кон SARS-CoV беше спроведено во Германија кои го употребуваа INF $\alpha$ -2b, INF  $\beta$ -1 и IFN $\gamma$ -1b.<sup>22</sup>

Резултатите од испитувањата покажаа дека INF $\beta$  е попотентен во однос на  $\alpha$  и  $\gamma$ . Иако INF $\alpha$  ја инхибира репликацијата на SARS-CoV во клеточна култура, нејзиниот селективен индекс е 50-90 пати понизок од INF $\beta$ . Овие инвитро резултатите покажуваат дека INF $\beta$  ќе биде интерферон на избор во понатамошниот протокол на лекување.

**Хумани Имуноглобулини** во некои болници во Кина и Хонг Конг биле користени хумани gamma глобулини<sup>123,125,54</sup>

**IgM имуноглобулински препарат** (Pentaglobin) бил користен кај одбрана група пациенти со клиничко влошување и покрај применета терапија<sup>83</sup>. Нивната ефикасност е сеуште нејасна, заради истовремена употреба и на кортикостероиди.

**Конвалесцентна плазма** добиена од пациенти во реконвалесценција беше експериментално применета во Хонг Конг. Првите искуства кај мал број пациенти покажаа клиничко подобрување, што е основа за понатамошни испитувања.<sup>122</sup>

## **9.4 АСИСТИРАНА ВЕНТИЛАЦИЈА**

Според сегашните податоци 20-30% од пациентите со SARS имале потреба од интензивна нега, а 10-20% од нив интубација и неопходна механичка вентилација.

Иницијална терапевска мерка при развој на респираторна инсуфициенција е супституција со кислород. Доколку кислородната сатурација е ниска или диспнеата се одржува потребна е асистирани вентилација која може да биде неинвазивна или инвазивна.

### **Неинвазивна вентилација (НИВ)**

НИВ се спроведува преку кислородни маски, со што се избегнуваат компликации поврзани со интубација и инвазивна вентилација.<sup>4,69</sup> Нивната примена има предност во однос на инвазивната вентилација заради употреба на високи дози на стероиди кај пациенти со SARS и склоност кон вентилатор-асоцирана пневмонија. НИВ или континуиран позитивен воздушен притисок (КПВП) е најчесто употребуван во повеќе болници во Кина.<sup>125,123,78, 56,59</sup> Негова употреба може да ја подобри оксигенацијата и тахипнеата, со што се намалува дозата и времетраењето на употреба на стероиди кај респираторна инсуфициенција. Според неколку автори НИВ е способен да ја избегне интубацијата и инвазивна вентилација кај 2/3 од пациентите со клиничко влошување.<sup>125</sup> НИВ бил даван со КПВП од 4-10cm H<sub>2</sub>O. Спротивно, кај случаи на респираторна инсуфициенција од друга причина, повисок кислороден притисок води до пнеумоторакс и пнеумомедијастинум.

Мултицентрична студија споредува 4 различни терапевски режими во Кина при што највисок терапевски успех е рефериран со рана употреба на кортикостероиди и назален КПВП.<sup>125</sup>

Иако НИВ го подобрува исходот, високиот ризик од инфекција ја намалува неговата примена во повеќе болници. Некои студии реферираат дека користењето на НИВ е безбедно, доколку се превземат соодветни заштитни мерки.<sup>56</sup> Поставувањето на филтер за бактерии и вируси, помеѓу маската и издувниот дел од респираторот, го намалува ризикот за инфекција.<sup>18</sup>

### **Инвазивна Механичка Вентилација**

Пациентите кај кои состојбата континуирано се влошува, додека се на НИВ треба да се интубираат и механички да се вентилираат. Тоа се пациенти кои главно ги исполнуваат критериумите за ARDS: со присутни дифузни инфилтрати на Ртг и хипоксија, во отсуство на левострана срцева инсуфициенција. Процедурата на ендотрахеална интубација спаѓа во високоризични активности и се спроведува со максимални заштитни мерки препорачани од СЗО и CDC. За минимализирање на ризикот најдобро е да ја изведува високообучен персонал.<sup>52</sup>

Најчести тераписки протоколи кои беа користени во тек на епидемијата се:

### **I. Стандаризиран тераписки протокол за возрасни со SARS во Хонг Конг**

(So i sor. Lancet, 2003)

#### **1. Антибактериски третман**

Levofloxacin 500mg. i.v./p.o. или

Clarithromycin 2x500mg/p.o. + amoxicillinclavulonat 3x375mg/p.o.кај лица под 18 год или трудници.

#### **2. Рибавирин и кортикостероиди**

Комбинација на рибавирин и метилпреднизолон при една од следниве состојби:

- екстензивни промени или билатерално Ртг зафаќање
- перзистентни или прогредирачки Ртг промени со одржување на покачена температура над 2 дена.
- клиничко, ренгенграфско и лабораториско влошување
- кислородна сатурација < 95%

#### **2.1.Стандарден кортикостероиден режим во тек на 21 ден**

Methylprednisolone 1mg./kg./8h. i.v. / 5 dena

Methylprednisolone 1mg/kg/12h.i.v. / 5 dena,

потоа prednisolone 0,5 mg/kg /12h. p.o. /5 dena

потоа prednisolone 0,5 mg/kg /24h. p.o. /3 dena

потоа prednisolone 0,25 mg/kg/ 24h. p.o. /3 dena

#### **2.2.Ribavirin во тек на 10-14 дена**

- Ribavirin 3x400mg. (вкупно 1200mg/24h.) i.v. најмалку 3 дена или до клиничка стабилизација на состојбата (подобрување на општата состојба)
- потоа Ribavirin 2x1200mg.p.o.

#### **3. Пулсна доза на Methylprednisolone**

доколку се влошува клиничка, ренгенграфска состојба или кислородна сатурација, пратено со одржување на лимфопенија се дава:

- Methylprednisolone 2x500mg.i.v./2 дена, а потоа се враќа на стандарден кортикостероиден режим.

#### **4. Вентилација**

НИВ или механичка вентилација при SatO<sub>2</sub> < 95% додека е на 6L/min.O<sub>2</sub> или одржува отежнато дишење.

### **II. Тераписки режим за SARS во Guangzhou, Кина**

(Zhao Z. i sor. J.Med Microbiol 2003; 52:715-20)

- Levofloxacin 200mg. 2x1 + Azithromycin 600mg. /24h.i.v.
- Рекомбинантен интерферон а 3.000.000U/ дневно i.m.
- при неуспех од претходниот режим , високи дози на metilprednisolone во тек на 5-14 дена( 160mg-1000mg во зависност од симптомите и ренгенграфијата)
- Кислород 3-5L/ min. преку маска

### **III. Третман во детската возраст од Нон :**

1. Сомнителен SARS при прием се поставува на i.v. cefotaxime, орален clarithromycin и орален ribavirin 40 mg/kg во 2 или 3 дози, а по 48 часа на



одржување на фебрилноста се вклучува орален prednisolone (0.5mg/kg - 2.0 mg/kg. дневно)

2. Пациенти со средно тешка клиничка слика : i.v. рибавирин ( 20mg/kg /24ч. во 3 дози) и хидрокортизон ( 2 mg/kg секои 6 ч.) веднаш по прием.

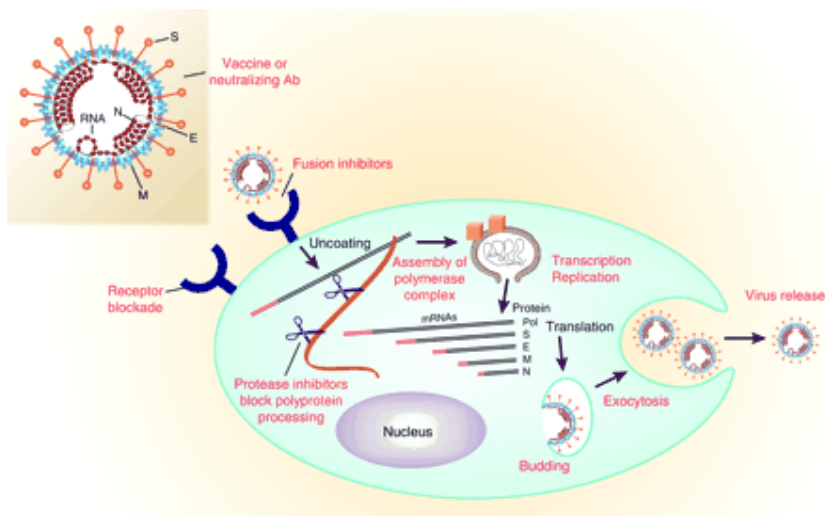
3. Перзистирање на температурата со влошување на клиничките и ренгенолошки наоди, третман со пулсен i.v. метилпреднисолон (10-20mg/kg).

## 9.5 РАЗВОЈ НА НОВИ АНТИВИРУСНИ ЛЕКОВИ

Се прават напори од различни институции за изнаоѓање на потенцијален анти SARS-агенс ин витро. Понатамошни истражувања се насочени кон развој на нови компоненти кои се базираат на таргет делување на лекот.

Можни целни места за развој на антивирусни лекови се прикажани на фигура 11:

1. **Лекови кои инхибираат влез на корона вирусот и мембранска фузија со клетката домаќин-** можат да го блокираат протеинот S на вирусната обвивка, со тоа и влез во клетката домаќин.
2. **Протеаза инхибитори-** го инхибираат кинењето на големиот полипротеин, кој е кодиран од полимеразата ген.
3. **Нуклеозидни инхибитори-** интерферираат со вирусната репликација, без да ја оштетат клетката.
4. **Спојни инхибитори-** спречуваат спојување на корона вирусни структурни протеини со новосинтетизираниот РНК геном во новиот вирион.



**фигура 11** : Приказ на можни таргет места за развој на нови антивирусни лекови<sup>45</sup>

## 10 ПРОГНОЗА И ИСХОД

Според проценките на СЗО, смртноста од SARS е рангирана од 0-50% во зависност од возраста и коморбидитетот, но со просечна застапеност од 9,6% со значителни регионални разлики. Кина имаше 5327 случаи со 7% смртност, Хонг Конг 1755 со 17% смртност. Тајван 11%, Канада 17%, Сингапур 14%. Стапката на смртноста во однос на возраста изнесува <1% кај пациенти под 24 год, 6 % од 25-44 год. и > 50% кај возраст > 65 години.<sup>98</sup>

Стапката на смртноста е одредена со генетската предиспозиција, имунолошкиот статус, претходен коморбидитет, кардиоваскуларни резерви и тежина на болеста.

Неколку студии ги одредуваат ризик факторите за клиничкото влошување и прогресија кон респираторна инсуфициенција, што е прикажано на табела 8. Мултиваријантна анализа покажа дека возраста, полот, коморбидитетот, лимфопенијата, покачени вредности на LDH се независни фактори за лош исход.

<p><u>Lee i sor:</u> (138 случај) возраст, леукоцитоза и покачени вредности на LDH<sup>53</sup></p> <p><u>Peiris i sor :</u> (75) возраст, тешка лимфопенија, хронична хепатитис Б инф.<sup>68</sup></p> <p><u>Booth i sor.:</u>( 144) возраст, diabetes mellitus и други состојби на коморбидитет<sup>6</sup></p> <p><u>Wong i sor.:</u>( 157) возраст, високи вредности на LDH<sup>118</sup></p> <p><u>Wong i sor.:</u>( 31) снижени CD4 i CD8 на прием.<sup>118</sup></p> <p><u>Tsui i sor.:</u> (321) напредната возраст, покачени неутрофили на прием, високи вредности на LDH<sup>85</sup></p> <p><u>Tsang i sor:</u>(267) позитивен RT-PCR од назофарингеален аспират, диспнеа, коморбидитет, леукоцитоза, пулсни дози на метилпреднизолон.<sup>84</sup></p>
---

**Табела 8:** Ризик фактори асоцирани со клиничко влошување.

Во мал процент е реферирана белодробна фиброза по опоравувањето. Патохистолошкиот механизам е нејасен. Потребно е следење на пациентите во подолг временски период, за одредување на касните реперкусии на SARS.

# 11 ПРЕВЕНЦИЈА

Едно од најважните прашања во иднина е дали SARS може да се елиминира или ерадицира од новиот домаќин-човекот. Досегашното искуство со други инфективни болести како морбили или полиомиелитис, покажува дека комплетна ерадикација е можна со:

- ефикасна вакцина
- едноставни дијагностички тестови со висока сензитивност и специфичност
- инфекцијата на човек треба да биде есенцијална за животниот циклус на причинителот. Присуство на животински резервоар во голема мера ја комплицира ерадикацијата. Елиминацијата на вирусот преку фецес и стабилноста во надворешна средина дополнително ја отежнува неговата елиминација.<sup>103</sup>

Во отсуство на вакцина, најефикасен начин на контрола на новата болест е прекин на ланецот на трансмисија од инфицирано на здраво лице.

## **СЗО ГИ ПРЕПОРАЧУВА СЛЕДНИТЕ ПРЕВЕНТИВНИ МЕРКИ:**

1. рано откривање на случаите на SARS
2. брза изолација и спроведување на строги превентивни мерки за контрола на инфекцијата
3. идентификација на сите блиски контакти, нивно секојдневно следење и доброволна изолација во домашен карантин.

### **11.1 ИДЕНТИФИКАЦИЈА И ИЗОЛАЦИЈА НА СЛУЧАИТЕ СО SARS**

Главната цел на превенцијата е идентификација и изолација на сите сомнителни случаи со SARS. Основен критериум во сегашната дефиниција на СЗО за сомнителни случаи со SARS се: покачена температура, респираторни симптоми и податок за контакт со слично заболен. Во студијата на Rainer направена е евалуација на критериумите на СЗО за идентификација на пациентите со SARS и утврдена е сензитивност од 26% и негативна предиктивна вредност од 85%. Како основни дискриминирачки фактори во раниот стадиум на болеста се покажа дека не се кашлица и диспнеа, туку: студ, треска, малаксаност, мијалгија, главоболка и абдоминална болка. Дефиницијата на СЗО е направена врз основа на хоспитализирани лица и практично го дефинира "врвот на сантата лед" од епидемијата и не е доволно сензитивна во проценка на пациентите пред прием во болница.<sup>72</sup>

Неколку фактори допринесуваат за отежнато препознавање на случаите на SARS.

1. првите симптоми се неспецифични и тешко се разликуваат од другите респираторни инфекции.
2. пациенти со коморбидитет или имунодефицит не мора да имаат покачена температура и обично симптомите се маскирани од претходните болести, што ја одложува дијагнозата.
3. некои пациенти негираат контакт со заболено лице со SARS, заради страв од изолационите превентивните мерки кои се превземаат за спречување на ширење на вирусот.

Во услови на епидемија се препорачува изолација на сите сомнителни лица т.е лесно покачена температура и респираторни симптоми, без разлика на епидемиолошката анкета.<sup>101</sup>

## **11.2 КОНТРОЛА НА ИНФЕКЦИЈАТА СО SARS-CoV**

Заради недостиг на брзи тестови за идентификација на SARS во раната фаза од болеста, како најважни превентивни мерки се изолација и карантин, со цел да се ограничи ширењето на вирусот.

1. **Изолација** се однесува на болни лица кои се одвојуваат од останатите.
2. **Карантин** се однесува на здрави лица за кои се смета дека се изложени на заразна болест. Тие се изолираат во период што одговара на должината на инкубацијата . Во Торонто биле ставени во карантин околу 10.000 лица, а во Кина преку 30.000 лица.

На 04.06.2003год. SARS е ставен на листата на карантински болести во Америка.

### **11.2.1 КОНТРОЛА НА ИНФЕКЦИЈА ВО ЗДРАВСТВЕНИ УСТАНОВИ**

Здравствените работници се изложени на голем ризик од стекнување на SARS при експонираност без заштита. За заштита на здравствениот персонал и превенција на трансмисијата неопходно е спроведување на строги заштитни мерки и соодветна едукација на здравството.

#### **Мерки на превенција**

Иако капковиот пат на трансмисија е примарен начин на ширење на вирусот во здравствените установи, се додека епидемиологијата на вирусот не биде подобро разбрана, превентивните мерки треба да бидат насочени кон сите модели на трансмисија.

#### **Препораки за мерки на заштита при контакт со хоспитализирани пациенти:**

##### **1. Стандардни Мерки:**

Хигиената на рацете е камен-темелник во превенцијата на SARS. За сите контакти со сомнителен SARS неопходно е внимателно миење на раце со сапун и вода. Ако не се видливо извалкани може и со алкохолни марамчиња во замена.

**2. Заштитни мерки при контакт:** мантил, ракавици, заштитни очила.

Се препорачува користење на дупли ракавици, кои не се замена за миење на раце. Редоследот на соблекување на заштитната униформа која е контаминирана е многу важен. Прво ракавици, потоа мантил, се мијат рацете, потоа се симнува заштитникот на лицето, па маската, повторно се мијат рацете итн.

Дезинфекција на околината на болницата се врши со стандардни дезинфициенси.

### **3. Мерки на претпазливост од воздушна трансмисија:**

Пациентите да се сместат во соба за изолација, со негативен воздушен притисок и обавезна употреба на N-95% маски за пациентот и за здравствениот персонал.

**N-95 респиратор / маска** обезбедува најдобра заштита, додека хартиените маски не го намалуваат значително ризикот од инфекција (Seto). Тие имаат ефикасност на филтерот од 95% заштита кон честички на аеросол, со големина од 0,3 микрони, а N значи - (не отпорна кон масло). Важно е маската убаво да налегнува на лицето, без проток на воздухот одстрана. Еднаш користена, не смее да се фаќа од надворешната страна. По одстранувањето на маската обавезно се мијат рацете.<sup>17</sup>

### **Мерки на контрола на инфекцијата во единица за интензивна нега**

Групирање на критично болните пациенти со SARS во еден центар за интензивна нега. Неопходна е соодветна едукација на медицинскиот персонал за лична заштита при работа со овие болни. Употреба на медикаменти преку распрснувачи треба да се избегнува кај пациенти со SARS, заради изложеност на висок ризик за инфекција со SARS-CoV.<sup>17</sup>

### **Заштитни мерки неопходни за заштита на анестезиолог при интубација на пациент со SARS.**

Анестезиолозите се рутински експонирани на респираторен секрет од пациентите и се со висок ризик за стекнување на SARS од инфициран пациент. Пациент за кој постои и најмало сомневање за SARS треба да се смета како таков и кон истиот да се превземат максимални мерки на заштита, при изведување на високоризични активности кои генерираат аеросол.<sup>49</sup>

### **CDC препораки за амбулантски пациенти**

Лица кои бараат медицинска помош за акутна респираторна инфекција би требало да се прашаат и за можна експозиција кон SARS или патување во земји каде е веќе регистрирана. Доколку е пациентот сомнителен за SARS, потребно е да му се постави хируршка маска преку устата и носот и веднаш да се изолира од останатите пациенти во посебна соба или соба со негативен воздушен притисок.<sup>17</sup>

### **Можности за развој на вакцина**

СЗО препорача развој на вакцина како важен елемент од стратегијата за контрола на SARS. Иако ефективна вакцина не би можело да се очекува многу брзо, гликопротеинот S е добар кандидат, бидејќи стимулира синтеза на неутрализирачки антитела директно кон него. Генетската стабилност на вирусот е исто така охрабрувачка за развој на вакцина.<sup>8</sup>

## **12 ДЕФИНИЦИЈА НА СЛУЧАЈ СО SARS СПОРЕД СЗО**

Дефиницијата на СЗО опфаќа: класификација на случаите во сомнителен и веројатен случај на SARS, критериуми за исклучување и рекласификација на случаите<sup>115</sup>

### **12.1 СОМНИТЕЛЕН СЛУЧАЈ СО SARS**

1. лице кое по 01.Ноември 2002 е со покачена температура ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) **И** кашлица или отежнато дишење **И** податок за близок контакт со лице со сомнителен или веројатен SARS или патување во географски регион на потврдена трансмисија на SARS во тек на претходните 10 дена.
2. лице со нејасна акутна респираторна болест која довела до смртен исход, но кај кое не е спроведена аутопсија по 01.ноември 2002г. **И** една од следниве експозиции во тек на последните 10 дена:
  - близок контакт со лице со сомнителен или веројатен SARS
  - патување во земји на локална трансмисија на SARS.

### **12.2 ВЕРОЈАТЕН СЛУЧАЈ СО SARS**

1. сомнителен случај на SARS со Ртг инфилтрати за пневмонија или респираторен дистрес ( RDS)
2. сомнителен случај на SARS со позитивен наод за SARS Co-V во еден или повеќе есеи
3. сомнителен случај на SARS со аутопсиски наод на RDS, без идентифициран причинител

### **12.3 КРИТЕРИУМИ ЗА ИСКЛУЧУВАЊЕ**

Случајот треба да се исклучи, доколку со друга дијагноза може потполно да се објасни болеста.

### **12.4 РЕКЛАСИФИКАЦИЈА НА СЛУЧАИТЕ**

Сегашната дијагноза на SARS се базира на принцип на елиминација и бројот на објавени случаи може да се менува.

- Иницијалната класификација на случаите како сомнителен или веројатен треба да се отфрли, доколку се постави друга дијагноза која комплетно ја објаснува болеста, по внимателно разгледување и на можноста за **коинфекција**.
- Сомнителен случај кој по иследувањата ги исполнува условите за веројатен се рекласифицира во **веројатен случај**.

- Сомнителен случај со SARS кој е со нормална Ртг, треба да се лекува и да се мониторира во тек на 7 дена. Оние случаи кај кои опоравувањето е неадекватно, треба да се **ре-евалуираат**.
- Сомнителните случаи кај кои опоравувањето е адекватно и чија болест не може да се објасни со друга дијагноза се означува како **сомнителен**.
- Сомнителен случај кој умира при што не е изведена аутопсија останува сомнителен. Доколку е дел од ланецот на трансмисија на SARS, треба да се рекласифицира како **веројатен**
- Доколку кај ваков случај е спроведена аутопсија и нема патолошки наод за РДС, случајот треба да се **отфрли**.

## **ДЕФИНИЦИЈА НА КОНТАКТ СО SARS**

Под контакт со SARS се подразбира лице кое е со зголемен ризик за развој на SARS заради експозиција на сомнителен или веројатен случај. Ризична експозиција подразбира заедничко живеење со заболениот, негување и грижа околу него или директен контакт со респираторните секрети и телесни течности (пр. бакнување, прегрнување, физикален преглед, делење на прибор за јадење, блиска конверзација на растојание помалку од три стапки, што одговара на 90sm).<sup>109</sup>

## 13 CDC ДЕФИНИЦИЈА

CDC ја дополни дефиницијата на СЗО, покрај клинички и епидемиолошки критериуми, вклучува и лабораториски критериуми за инфекција со SARS-CoV.<sup>14</sup>

### **Клинички критериуми:**

1. рани знаци на болеста ( два или повеќе од следните симптоми: студ, треска, мијалгија, главоболка, диареа, ринореа, гушоболка)
2. лесна до умерена респираторна болест
  - температура над 38<sup>0</sup>C
  - еден или повеќе клинички знаци на болест (кашлица, диспнеа, хипоксија)
3. тешка респираторна болест  
ги исполнува критериумите за средно тешка респираторна болест **И** еден од следниве наоди:
  - ренгенграфски промени за пневмонија или респираторен дистрес синдром без идентифицирана причина.
  - наод на аутопсија во прилог на пневмонија или RDS без јасна причина

### **Епидемиолошки критериуми:**

- Патување ( вклучувајќи го и воздушниот транспорт) во последните 10 дена пред појава на симптомите, во области на документирана трансмисија на вирусот.
- близок контакт со лице со сомнителен или веројатен случај на SARS во последните 10 дена.

### **Лабораториски критериуми:**

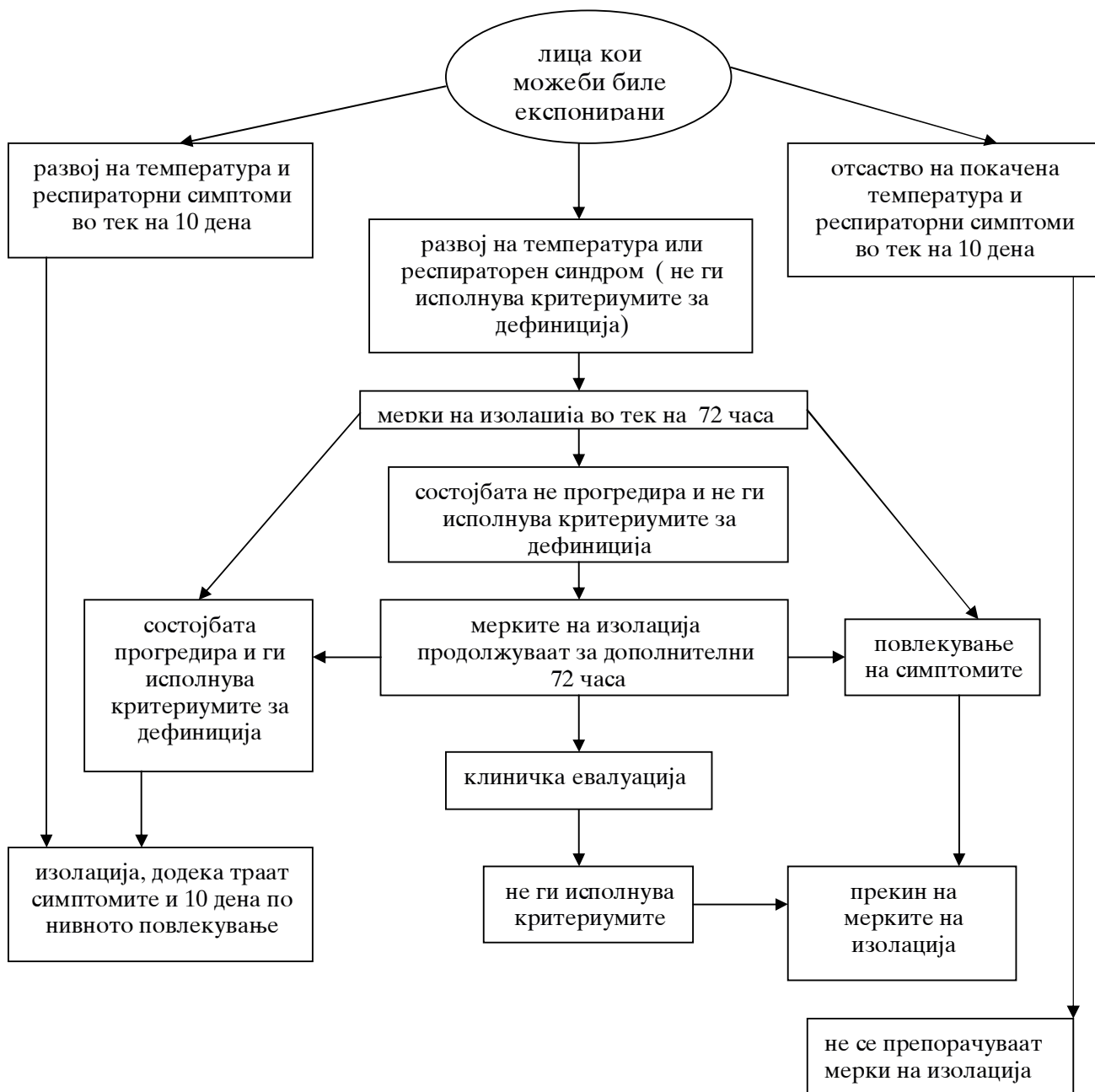
1. **Потврден случај** е при:
  - детекција на антитела кон SARS-CoV, со IFA или ELISA.
  - детекција на РНК на вирусот со RT-PCR, која треба да се потврди со втор PCR тест во референс лабораторија.
  - изолација на вирусот на клеточна култура.
2. **Негативен случај**
  - отсуство на антитела кон SARS-CoV во примерок од реконвалесцентен серум > 28 дена од појава на симптомите.
3. **Недетерминиран**  
лабораториското тестирање е некомплетно или неодредено.



## **14 CDC ВОДИЧ ЗА ЛИЦА КОИ МОЖЕБИ БИЛЕ ЕКСПОНИРАНИ НА СЛУЧАЈ СО SARS.**

(за лица кои патувале во земји со потврден SARS или контакт со членови од фамилија во која има заболено лице)

1. Лице кое можеби било експонирано на SARS треба да внимава во однос на температура и респираторни симптоми во тек на 10 дена по експозицијата. Во отсуство на температура или респираторни симптоми не треба да ги ограничува секојдневните активности. (работа, школо, забавиште, јавни места)
2. надзор на контактот со секојдневна посета или телефонски или со Web камери во Сингапур.
3. мерење температура два пати дневно .
4. ако се јави покачена температура или респираторни симптоми веднаш да се јави на соодветната здравствена институција.
5. симптоматските пациенти експонирани на SARS треба веднаш да се изолираат најдобро домашен карантин.
6. ако симптомите се повлечат по 72 часа од појава на првиот симптом, карантинот може да се прекине по претходна консултација со надлежната здравствена институција.
7. Ако лицето ги исполнува критериумите за SARS, се превземаат заштитни мерки до 10 дена од повлекување на температурата и респираторните симптоми.
8. Ако лицето не ги исполнува критериумите за SARS, но температурата се одржува, заштитни мерки се одржуваат уште 72 часа. Ако во овој период болеста не прогредира, мерките се прекинуваат.



**фигура 12: Менаџмент на лица кои можеби биле експонирани на SARS**  
 "CDC. Interim Domestic Guidance on Persons Who May Have Been Exposed to Patients with Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) August 18, 2003"

## 15 ЗАКЛУЧОЦИ:

1. SARS е првата тешка и нова ургентна болест која се појави во почетокот на 21-от век, а подразбира тежок акутен респираторен синдром.
2. Предизвикувач на SARS е нов корона вирус, кој досега не бил присутен меѓу луѓето.
3. Вирусот е со ниска инфективност и преносливост, потенцијалот на ширење е понизок во однос на другите респираторни вируси, како на пример грип или морбили. Во одредени околности вирусот е високо пренослив.
4. Доминантен начин на трансмисија е капков пат, но можни се фекоорален и аероген начин на пренос.
5. Инфективноста може да варира во симптоматската фаза и трансмисијата на вирусот се случува во тек на втората недела од болеста, кога вирусната екскреција е максимална.
6. Главен извор на инфекција се симптоматските пациенти.
7. Патогенетскиот модел на болеста е представен со 3 фази: вирусна репликација, имунолошка хиперреактивност и фаза на белодробна деструкција.
8. Клиничкиот тек на болеста е варијабилен од благи облици до тежок клинички тек со развој на респираторна инсуфициенција и можен смртен исход.
9. SARS во детска возраст се манифестира со поблага клиничка слика и покусо времетраење на болеста во однос на адолесцентите и возрасните.
10. Дијагнозата на SARS се поставува врз основа на критериуми за дефиниција на сомнителен и веројатен случај дадени од СЗО и CDC, а се базира на клинички наод за атипична пневмонија која не е предизвикана од познат причинител, епидемиолошки податок за експозиција и лабораториска потврда за инфекција со вирусот.
11. Се уште нема консензус во однос на оптималниот тераписки режим за SARS.
12. Стапката на смртноста според СЗО е рангирана од 0-50% во зависност од возраста и коморбидитетот, со просечна застапеност од 9,6 %. Останати фактори кои ја одредуваат стапката на смртност се генетска предиспозиција, имунолошки статус и тежина на болеста.
13. Во отсуство на вакцина и специфично антивирусно средство, превенцијата засега е насочена кон неспецифични превентивни мерки.
14. СЗО разви систем за глобална узбуна или аларм која ќе се активира во постепидемскиот период, доколку се јават најмалку два лабораториски потврдени случаи на SARS во тек на 10 дневен период.

## 16 ЛІТЕРАТУРА:

1. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003; 300:1763-7. Published online May 13, 2003.
2. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000; 74:8913-21.
3. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in healthcare workers in Toronto: a case series. *CMAJ* 2003; 168. June 24, 2003
4. Baudouin S, Blumenthal S, Cooper B, et al. for the British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
5. Bitnun at al." Children hospitalized with severy acute respiratory syndrome-related illnes in Toronto" *Pediatrics* 112(4) : e 261
6. Booth CM, Maukas LM, Tomlison GA et al. Clinical features and short term outcomes in 144 patients with SARS in the greater Toronto area *JAMA* 2003, 289:2801-9
7. Breiman RF, Evans MR, Preiser W, et al. Role of China in the Quest to Define and Control Severe Acute Respiratory Syndrome. *Emerg Infect Dis*, 2003 Sep.9:1037-104
8. Brown EG, Tetro JA. Comparative analysis of the SARS coronavirus genome: a good start to a long journey. *Lancet* 2003; 361:1756-7
9. CDC. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome -Worldwide, 2003. *MMWR* 2003;52:226-8.
10. CDC.Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome Worldwide, 2003. *MMWR* 2003; 52:241-248.
11. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. *MMWR* 2003; 52: 405-11.
12. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. *MMWR* 2003; 52: 461-66.
13. CDC. Preliminary Clinical Description of Severe Acute Respiratory Syndrome. *MMWR* 2003; 52:255-6.
14. CDC. Updated Interim Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)", published July 18, 2003. Revised December12, 2003 <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm>

15. CDC. Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health care workers – Toronto, April 2003. *MMWR* 2003; 52: 433-6.
16. CDC.Update: Severe Acute Respiratory Syndrome - Toronto, Canada, *MMWR* 2003; 52: 547-550
17. CDC: Update Interim Domestic Infection Control Guidline in Health-Care and Community Setting for Patients with Suspected SARS <http://www.cdc.gov/ncidod/infectioncontrol.htm>
18. CDC. Infection Control Precautions for Aerosol-Generating Procedures on Patients who have Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome .March 20, 2003
19. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ* 2003; 326: 850-2.
20. C.Chany, O.Moscovici, P.Lebon, S.Rouset. Association of coronavirus infection with neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1982,69(2) 209-214
21. Chiu WK, Cheung PC, Ng CK, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 279-83.
22. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003b;362:293-4.
23. Cooke FJ, Shapiro DS."Global outbreak of severe acute respiratory syndrome" *Int J Infect Dis.*2003;7:80
24. Collins Arlene and al. "Human Coronavirus Linked With Demyelinating Disease" 43-rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy" USA.September 2003
25. Cyranoski D. Critics slam treatment for SARS as ineffective and perhaps dangerous. *Nature* 2003; 423:4.
26. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361:1761-6. May 7, 2003.
27. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:1967-76. Apr 10, 2003.
28. Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. *Science* 2003; 300:1884-5. May 23, 2003.

29. El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with "common cold" virus infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31:96-100.
30. Enserink M. Infectious diseases. Clues to the animal origins of SARS. *Science* 2003; 300:1351
31. Folz RJ, Elkordy MA. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest* 1999; 115:901-5
32. Fouchier R, Kuiken T, Schutten M, et al. Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003; 423: 240.
33. Fisher DA, Lim TK, Lim YT, Singh KS, Tambyah PA. Atypical presentations of SARS. *Lancet* 2003; 361:1740.
34. Field H. Possible Role of Animals. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur.
35. Gao ZC, Zhu JH, Sun Y, et al. Clinical investigation of outbreak of nosocomial severe acute respiratory syndrome. *ZhongguoWei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2003;15:332-5.
36. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong. [http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy\\_e.pdf](http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf)
37. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*, 2003, 302:276-278 . 2003, 348:2030-1. Apr 02, 2003.
38. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3 April 29, 2003.
39. Health Canada. Management of Severe Acute Respiratory Syndrome in Adults: Interim Guidance for Health Care Providers. May 1, 2003
40. Ho W. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361:1313-5
41. Ho LC. SARS and pregnancy. Experience in Hong Kong March – May 2003. SARS Clinical Management Workshop, 13-14 June 2003, China, Hong Kong SAR.
42. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, et al. High dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003.
43. Huggins J. USAMRIID-NIAID-CDC in vitro antiviral SARSCoV testing program. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA. May 2003.
44. Holmes KV, Enjuanes L. The SARS coronavirus: a postgenomic era. *Science* 2003; 300: 1377-8.
45. Holmes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003; 111:1605-9.

46. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7.
47. ICTVdB - The Universal Virus Database, version 3. <http://www.ncbi.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB>
48. Ijaz MK, Brunner AH, Sattar SA, Nair RC, Johnson-Lussenburg CM. Survival characteristics of airborne human coronavirus 229E. *J Gen Virol* 1985; 66:2743-8.
49. Kamming D, Gardam M, Chung F. Anaesthesia and SARS. *Br J Anaest* 2003;90: 715-8.
50. Koren G, King S, Knowles S, Phillips E. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drugs? *CMAJ* 2003;168:1289-92.
51. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New Eng J Med* 2003, 348:1953-66. Apr 10, 2003
52. Lapinsky SE, Hawryluck L. ICU management of severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29: 870-5
53. 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. Apr 07, 2003.
54. Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory syndrome in critically-ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003;290:374-80.
55. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1966-70. May 23, 2003.
56. Li H, Nie L, Wang G, et al. Clinical observation of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in the treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Beijing Da Xue Xue Bao* 2003;35 Suppl:41-3.
57. Lau ACW, So LKY. Editorial overview. Severe acute respiratory syndrome treatment: present status and future strategy. *Curr opin investig drugs* 2003;4:918-20.
58. Loutfy MR, Blatt L, Ward S, et al. Preliminary results on the potential therapeutic benefit of interferon alfacon-1 plus steroids in severe acute respiratory syndrome "43rd Annual Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy", USA. September 2003.
59. Luo D, Qian SC. SARS treatment: experience from a team in Guangdong, China. *Chin Med J* 2003;116:838-9.
60. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. *Science* 2003; 300:1399-404. Published online May 1, 2003.
61. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36:539-42.
62. McIntosh K. Coronaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Inc., 2000.
63. McIntosh K. The SARS coronavirus: rapid diagnostics in the limelight. *Clin Chem* 2003; 49: 845-6
64. Nicholls JM, Poon LLM, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1773-8
65. Oba Y. The use of corticosteroids in SARS. *N Engl J Med* 2003; 348:2034-5.
66. Oxford JS, Bossuyt S, Lambkin R. A new infectious disease challenge: Urbani severe acute respiratory syndrome(SARS) associate coronavirus *Immunology* 2003; 109: 326-8.
67. Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361:1319-1325.

68. Peiris J, Chu CM, Cheng C, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003, 361:1767-72. May 9, 2003.
69. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure – a meta-analysis update. *Crit Care Med* 2002;30:555-62.
70. Poon LL, Wong OK, Luk W, Yuen KY, Peiris JS, Guan Y. Rapid diagnosis of a coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Chem* 2003; 49: 953-5
71. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003, 348:1995-2005.
72. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354–8.
73. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science* 2003; 300:1961-6. Published May 23, 2003.
74. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1394-9. Published online May 1, 2003.
75. Siddell S, Wege H, ter Meulen V. The biology of coronaviruses. *J Gen Virol*. 1983; 64 (Pt 4): 761-776.
76. Sizun J, Yu MW, Talbot PJ. Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension after drying on surfaces: a possible source of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 2000; 46:55–60.
77. Seto WH, Tsang D, Yung R, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519–20.
78. So L, Lau A, Yam L, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1615-6.
79. Sou C, Sit, Eric K.C, You, Yuen Y, Lam, Daniel K.K, Hg et al " A young infant with severe acute respiratory syndrome" *Pediatrics*, 112(4) : e 257
80. Sung J. Clinical Diagnosis and Management of SARS. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome(SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur.
81. Spurgeon D. Toronto succumbs to SARS a second time. *BMJ* 2003; 326: 1162.
82. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, 348:1977-85.
83. Tsang KW, Lam WK. Management of severe acute respiratory syndrome. The Hong Kong University experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:417-24.
84. Tsang OTY, Chau TN, Choi KW, et al. Coronavirus-positive nasopharyngeal aspirate as predictor for severe acute respiratory syndrome mortality. *Emerg Infect Dis* September 17, 2003
85. Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1064-9.
86. WHO, WER 7/2003. Acute respiratory syndrome, China. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 41.
87. WHO, WER 9/2003. Acute respiratory syndrome, China – Update. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 57.
88. WHO, WER 11/2003. Acute respiratory syndrome – China, Hong Kong Special Administrative Region of China, and Viet Nam. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 73-74.



89. WHO, WER 22/2003. SARS Outbreak in The Philippines. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 169-196
90. WHO, WER 18/2003. Viet Nam SARS-free. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 145.
91. WHO Update 15: Situation in Hong Kong, activities of WHO team in China. March 31.
92. WHO Update 35: Update on China: New numbers, May Day holiday reduced. April 21.
93. WHO Update 36: Situation in Singapore and China. April 21.
94. World Health Organization. Disease outbreak reported: acute respiratory syndrome in China-update 4.[http://www.who.int/csr/don/2003\\_03\\_19/en](http://www.who.int/csr/don/2003_03_19/en).
95. WHO Update 40: Situation in Shanghai, Hong Kong and Viet Nam. April 26
96. WHO Update 42: Travel advice for Toronto, situation in China. April 29.
97. WHO Update 47: Studies of SARS virus survival, situation in China. May 5.
98. WHO Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period. May 7.
99. WHO Update 53 - Situation in Singapore and Hong Kong, interpretation of "areas with recent local transmission". May 12, 2003.
100. WHO Update 64: Situation in Toronto, detection of SARS-like virus in wild animals. May 23.
101. WHO Update 70. Singapore removed from list of areas with local SARS transmission.
102. WHO Update 71. Status of diagnostic tests, training course in China. [http://www.who.int/entity/csr/don/2003\\_06\\_02a/en](http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_02a/en)
103. WHO Update 84. Can SARS be eradicated or eliminated?
104. WHO Update 87. World Health Organization changes last remaining travel recommendation for Beijing, China.
105. WHO Update 92. Chronology of travel recommendations, areas with local transmission.
106. WHO Update 93. Toronto removed from list of areas with recent local transmission.
107. WHO Update 96. Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area
108. WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome. Laboratory diagnostic test. <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en>
109. WHO. Management of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) <http://who.int/csr/sars/management/en/>
110. WHO issues emergency travel advisory , 15 march 2003, Geneva [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_03\\_15/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_15/en/)
111. WHO Multicentre Collaborative Networks for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnosis. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 121-128.
112. World Health Organization Multicentre Collaborative Network for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Diagnosis: A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361:1730-33.
113. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 May.2003
114. WHO. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. May 4,2003
115. WHO. Case Definition <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>.
116. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Revised September 26, 2003.

117. WHO. Alert, verification and public health management of SARS in the post-outbreak period. August 14, 2003. <http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>
118. Wong R, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003; 326: 1358–62
119. Wong KT, Antonio GE, Jui D et al. Severe Acute Respiratory Syndrome: Radiographic Appearances and Pattern of Progression in 138 Patients. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/2282030593v1>
120. Wong KT, Antonio GE, Jui D, et al. Thin-Section CT of Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation of 73 Patients Exposed to or with the Disease. May 8, 2003a. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/2283030541v1>
121. Wang HJ, Ding YQ, Li X, Yang L, Zhang WL, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who has treated with corticosteroids. *N Engl J Med* 2003;349:507-8.
- 122 Wong VWS, Dai D, Wu AKL, Sung JJY. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med* 2003; 9:199-201
123. Wu W, Wang JF, Liu PM, et al. A hospital outbreak of severe acute respiratory syndrome in Guangzhou, China. *Chin Med J* 2003;116:811-8
124. Xie J, Hon Y, Li TS, Qiu ZF and al. " Dynamic changes of plazma cytokine levels in patients with severe acute respiratory syndrome" *Zhonghua NeiKaZa Zhi*: 2003 Sep;42(9): 643-5
125. Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* , 2003;52:715-20