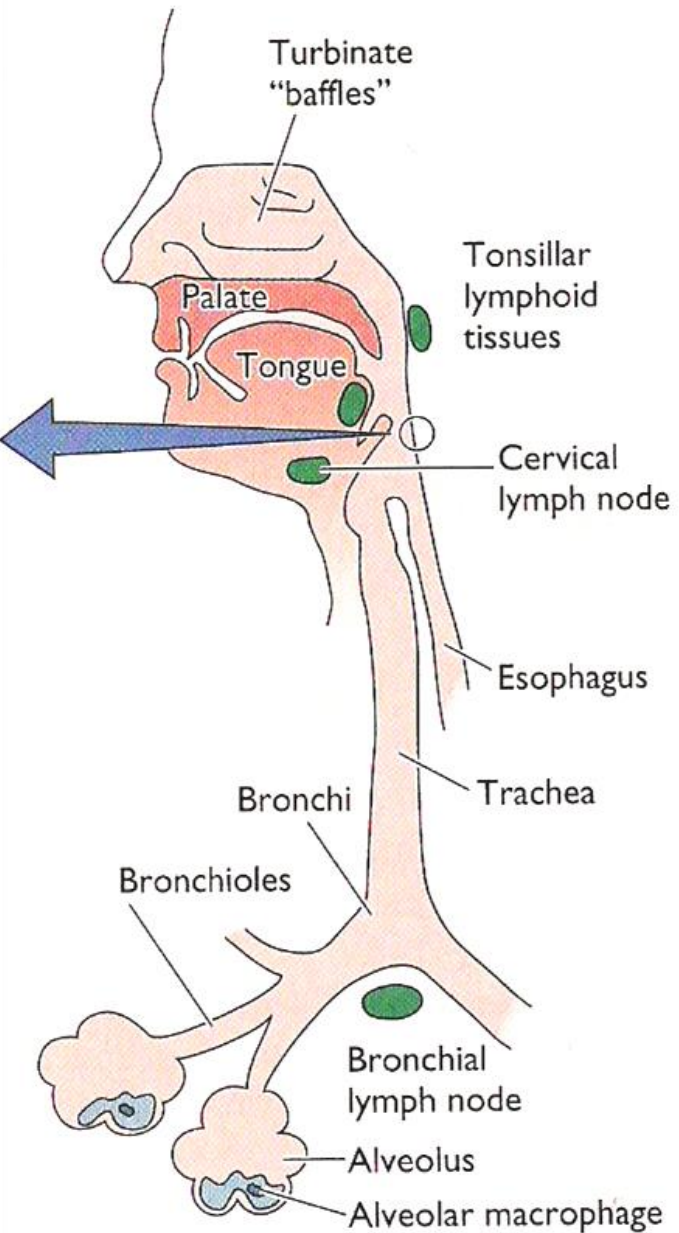


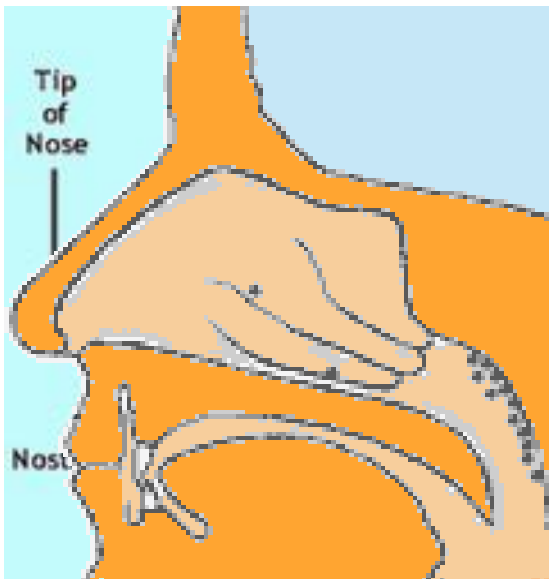
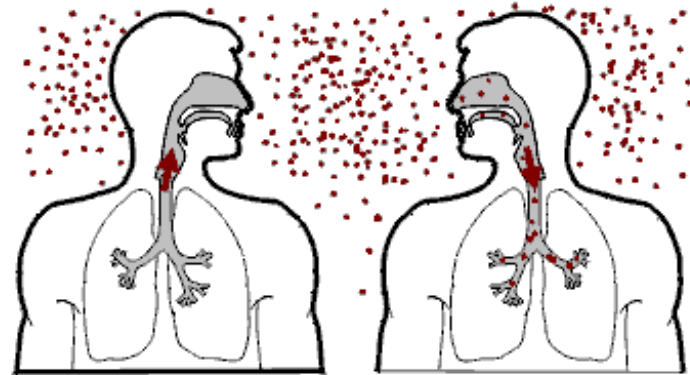
Infekce respiračního traktu

- Lokální (chřipka, parainfluenza, rinoviry, některé enteroviry, koronaviry ...)
- Produkující generalizovanou infekci (většinou bez počátečních respiračních příznaků (příušnice, spalničky, varicella, některé enteroviry, virus hantaan)



Site of replication	Clinical manifestation	Virus
 <p>Turbinate "baffles"</p> <p>Palate</p> <p>Tongue</p>	Rhinitis (common cold)	Rhinovirus Coronavirus Parainfluenza virus
<p>Tonsillar lymphoid tissues</p>	Pharyngitis	Respiratory syncytial virus Influenza virus Adenovirus
<p>Cervical lymph node</p> <p>Esophagus</p>	Laryngitis	Herpes simplex virus Epstein-Barr virus
<p>Bronchi</p> <p>Trachea</p>	Tracheitis	
<p>Bronchioles</p>	Bronchitis	Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus
<p>Bronchial lymph node</p>	Bronchiolitis	Influenza virus Adenovirus
<p>Alveolus</p> <p>Alveolar macrophage</p>	Bronchopneumonia	

Virus je obvykle obsažen v ifikovaných kapénkách (kapénková infekce), které se spolu se vzduchem dostávají do dýchacích cest.



Záleží i na velikosti kapének – velikost určuje, jak hluboko viry do respiračního traktu proniknou – zda se bude jednat o infekci horních nebo dolních dýchacích cest. Analogicky je tomu i při infekci prachem:

- Velké částice jsou filtrovány řasinkami
- Částice o velikosti 10 μm zachyceny na mukózní nasální sliznici
- Částice menší než 5 μm pronikají do dolních cest dýchacích

Patogeneze virových nákaz dýchacích cest probíhá v následujících fázích:

- Replikace viru v buňkách dýchacích cest jako výsledek aktuální infekce nebo reaktivace latentní infekce
- Postižení dýchacích cest s určitou lokalizací v závislosti na původci a místě primární infekce
- Bakteriální komplikace
- U některých nákaz nastolení letentní nebo chronické formy infekce

Tab. 6.8

Niektoré histopatologické nálezy pri vírusovej infekcii dýchacích ciest a pľúc

Patologický nález	Vírus/choroba
Serózna exsudatívna pneumónia	chrípka A, B, vírus parainfluenza 3
Exsudatívna pneumónia s fibrínovým výpotkom	varicella – zoster
Obrovskobunková pneumónia	osýpky
Intersticiálna pneumónia	adenovírusy, cytomegalytický vírus
Bronchiolitída, peribronchiolitída	parainflenzavírusy, pneumovírus
Tracheobronchitída	chrípka A, B, herpes simplex, koronavírus, vírusy Coxsackie A21, B2, B3, B5, ECHO 10, adenovírusy 1-7, 14, 21
Rinitída	chrípka A, B, rinovírusy, koronavírusy, parainfluenza 1-3

V horním dýchacím traktu – odlupování epitelu, silné prokrvení, edém, červené zbarvení sliznic

Porucha posunu hlenu důsledkem porušení funkce kinocilií a ztráty epitelu - hromadění hlenu a sekretů v nižší části dýchacích cest – přidružená bakteriální bronchopneumonie (+ imunosuprese způsobená chřipkovým virem na fagocytární aparát plic)



Chřipka



1918 – „Španělská chřipka“

1173 Možná první epidemie chřipky v Evropě.

1493 Domorodí Američané na ostrově Hispaniola jsou zasaženi epidemií – kterou dnes někteří

historici považují za virus „věpřové“ chřipky, jež sem zanesla prasata na palubě Kolumbových lodí.

1510 Epidemie chřipky „zaútočila ihned a řádila

po celé Evropě, nevynechajíc jedinou rodinu a sotva nějakou osobu“. V průběhu dalších staletí se široko daleko šířily další epidemie a pandemie chřipky.

1878 V Itálii je poprvé identifikován „drůbeží mor“, choroba působící vysokou úmrtností u drůbeže.

1889–1890 Ruská chřipka: první dobře zdokumentovaná lidská pandemie s 1 milionem úmrtí.

1892 Německý lékař Richard F. J. Pfeiffer (1858–1945) se

mylně domnívá, že identifikoval „bacil“ chřipky. Ve skutečnosti je chřipka působena virem.

1918–1919 Španělská chřipka: vůbec největší pandemie chřipky,

kteřá si vyžádala možná až 50 milionů mrtvých.

1930–1931 Američtí vědci přenášejí chorobu podobnou chřipce z nemocného praseta na zdravé nosními sekrety.

1933 Vědci v Národním ústavu pro lékařský výzkum v Londýně se podaří přenést chřipku z lidí na fretky, což umožní studium a experimentální manipulaci s virem.

Polovina 30. let 20. století Nové elektronové mikroskopy vědcům umožňují vidět a vyfotografovat viry chřipky. V následujících letech jsou izolovány

a identifikovány typy A, B a C.

40. léta 20. století První hromadná výroba vakcín proti chřipce.

1948 Světová zdravotnická organizace (WHO) ustavuje mezinárodní síť pro monitorování a kontrolu chřipky, identifikaci podezřelých nových kmenů

a doporučuje používání vhodného složení vakcín.

1957–1958 Asijská chřipka: pandemie (nako nec označená H2N2) se rychle

rozšíří z Číny po celé zeměkouli a vyžádá si odhadem 2 miliony mrtvých.

1968–1969 Hongkongská chřipka: další celosvětová

pandemie značená H3N2; odhadovaný počet mrtvých je 1 milion.

(pokračování...)

1976 V USA přiměje obava z nového kmene prasečí chřipky 50 milionů Američanů k tomu, aby se dali očkovat. Obávaná epidemie se neuskuteční, ale vakcína vyvolává u 500 lidí bolestivou paralytickou

poruchu, jež vede k 25 úmrtím a rozsáhlým soudním procesům. **1996** U husí v Číně je objeven nový kmen chřipky, H5N1 – známý jako ptačí chřipka.

1997 Ptačí chřipka se šíří prostřednictvím trhů se živou drůbeží v Hongkongu; zde jsou také zdokumentovány první případy H5N1 (18 případů a 6 úmrtí).

2003 Dva další případy úmrtí na H5N1 v Hongkongu. **2005** U jezera Čching-chaj v centrální Číně uhynie více než 6 000 stěhovavých ptáků infikova-

ných H5N1. Virus se rozšíří na drůbež a divoce žijící ptáky v Ruské federaci a částech Kazachstánu, s dalšími propuknutími choroby v Rumunsku, Turecku, Chorvatsku

a Ukrajině koncem roku 2005. **2007** Do června 2007 je hlášeno 315 případů ptačí chřipky H5N1 u lidí, zaznamenaných v průběhu předchozího desetiletí v řadě

zemí včetně Ázerbajdžánu, Kambodže, Číny, Džibuti, Egypta, Indonésie, Iráku, Laosu, Nigérie, Thajska, Turecka a Vietnamu. 191 z těchto případů skončilo smrtí.

Chřipka



- 1918** ■ **Pandemická**
"Španělská chřipka" H1N1
Nejvíce devastující chřipková pandemie novodobé historie, která zabila více než 500 tis. lidí jen ve Spojených státech a 20 až 50 milionů lidí celosvětově.
- 1957-58** ■ **Pandemická**
„Asijská chřipka" H2N2
Prvně zaznamenaná v Číně. Tento virus způsobil asi 70 tis. úmrtí v USA během let 1957-58. Vzhledem k tomu, že tento virus se v populaci nevyskytuje od roku 1968, osoby mladší 40 let nemají proti němu imunitu.
- 1968-69** ■ **Pandemická**
"Hongkongská chřipka" H3N2
Prvně zaznamenaná v Hong Kongu. Virus způsobil 34 ti. úmrtí v USA. Tento virus dodnes cirkuluje.
- 1977** ● **Nové kmeny u člověka**
"Ruská chřipka" H1N1
Izolována v severní Číně. Virus byl podobný tomu, který cirkuloval před rokem 1957. Z toho důvodu osoby narozené před rokem 1957 byly obecně imunní.
- 1997** ● **Nové kmeny u člověka**
H5N1
Poprvé byl virus přenosný přímo z ptáků na člověka. 18 osob z Hong Kongu bylo hospitalizováno, 6 z nich zemřelo.
- 2005-6** ● "Ptačí chřipka" H5N1
- 2009** ● "Prasečí chřipka" H1N1

Flu impacted the nation

QUARANTINE ORDER BLANKETING STATE PROBABILITY TODAY

Matter of Closing Everything in
Iowa Is Put Up to Surgeon
General Blue.

SUMNER ADVISES ACTION

Conditions Becoming Worse,
Declares Secretary of Board
of Health.

RECOMMENDATION DRASTIC

Would Restrict Travel, Put
Stop to House Visits and
Close All Meetings.

10/10/1918

QUARANTINE STOPS EDUCATIONAL WORK

Except Des Moines College All
Schools and Institutions in
City Close Up.

10/11/1918

QUARANTINE GIVES EPIDEMIC CONTROL

Influenza Committee Believes
Observance of Rules Is Now
Helping Situation.

BY THE CITY.
Reported Friday 224
Total cases reported 378
Deaths Friday 2
Total deaths

10/12/1918

1500 CASES SPANISH FLU IN CAMP DODGE

Spread of Suspected Cases Has
Forced an Enlargement of
Hospital Room.

TO TRY ANTIFLU VACCINE

Rosenow's Treatment Ready
for 10,000 Patients.
SPRINGFIELD, Ill., Oct. 18.—
One hundred thousand treatments

10/19/1918

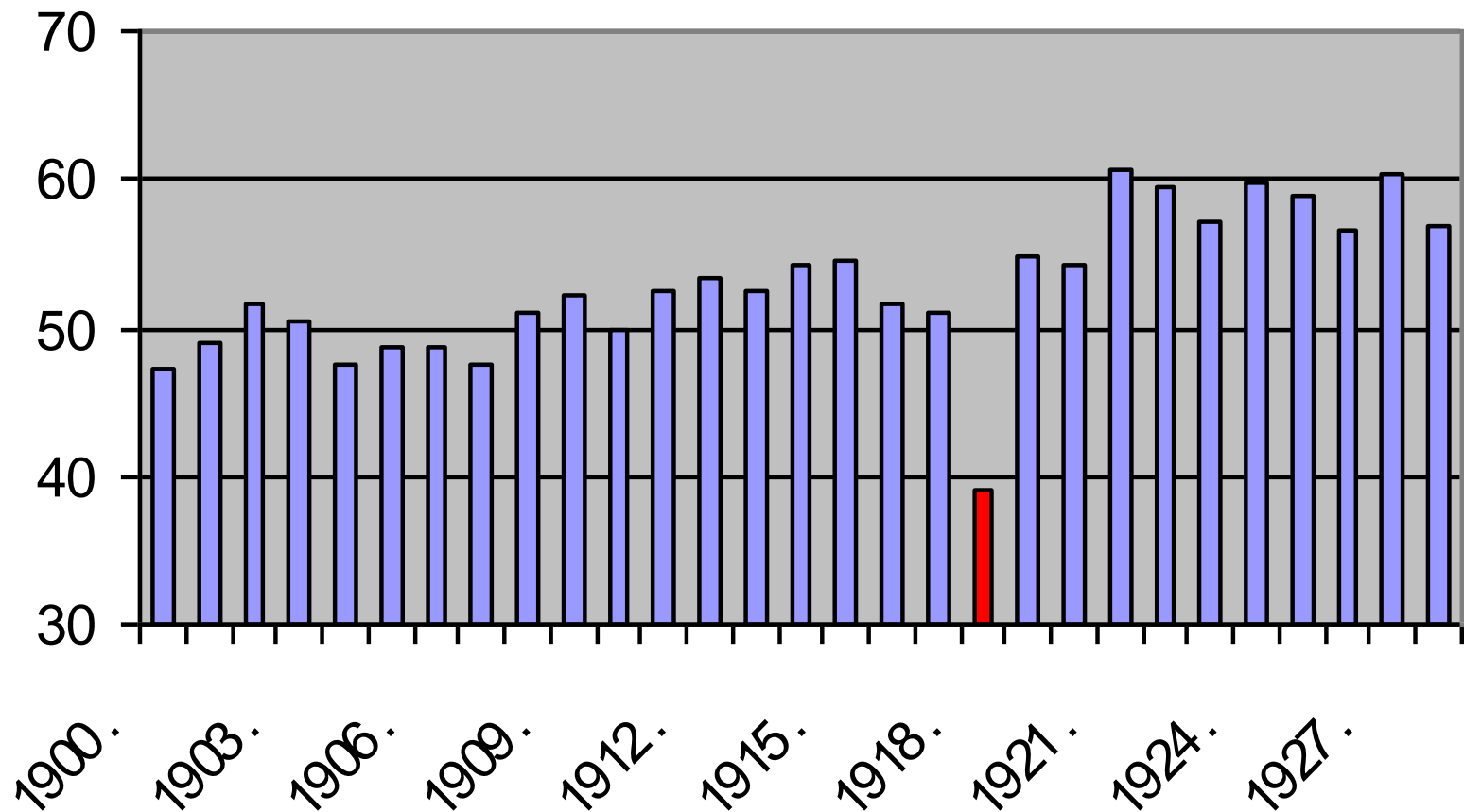




„Nikdy od černé smrti se po povrchu světa nepřehnala taková nákaza; nikdy možná nebyla nákaza přijímána stoučeněji.“

LONDÝNSKÝ LIST *THE TIMES*, 18. PROSINCE 1918

Life expectancy-USA, 1900-28



PROČ BYLA CHŘIPKA V LETECH 1918–1919 TAKOVÝ ZABIJÁK?

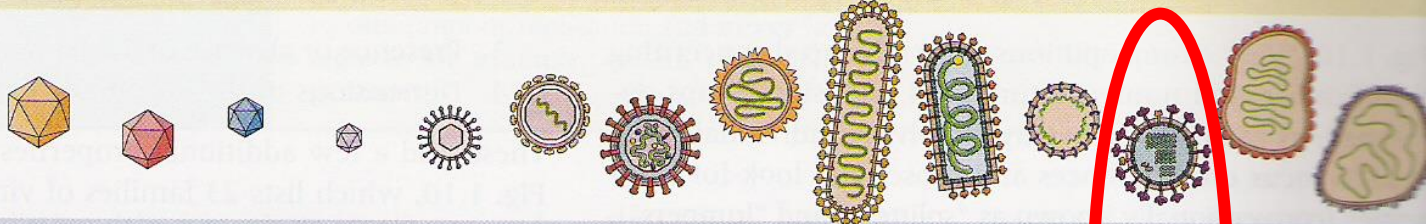
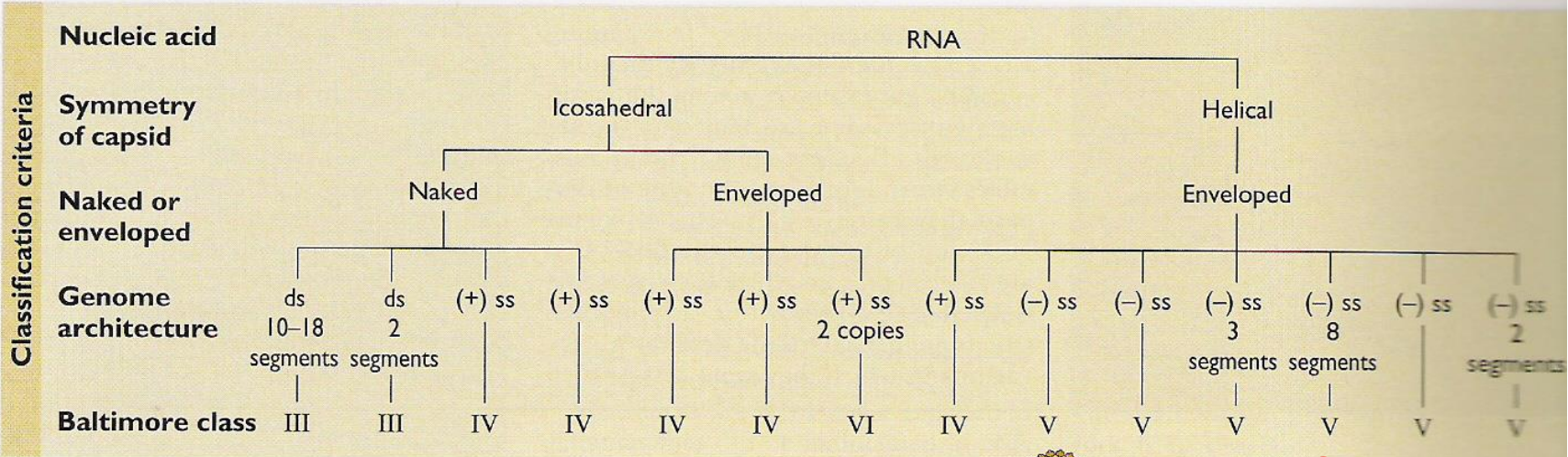
*„Ležela na
úzké římse
nad jámou,
o níž vě-
děla, že je*

*bezedná... když se vyšplhala zpět z této hloubky,
bolest se vrátila, strašlivá nepřekonatelná bolest
probíhající jejími cévami jako silný požár, chřípí jí
plnil pach rozkladu, nasládlý dávivý pach hnijícího
masa a hnisu; otevřela oči a viděla bledé světlo
hrubou bílou látkou, kterou měla přes obličej,
věděla, že onen pach smrti je v jejím vlastním těle,
a s námahou se pokoušela zvednout ruku...“*

Tato pasáž je z povídky *Bledý jezdec, bledý kůň* americké spisovatelky Katherine Anne Porterové (1890–1980), jež byla poprvé zveřejněna v roce 1939. Porterová byla jedním z mála současníků, kteří literárně zpracovali hrůzy chřipky v letech 1918–1919, během níž zemřel její snoubenec a ona sama téměř podlehla.

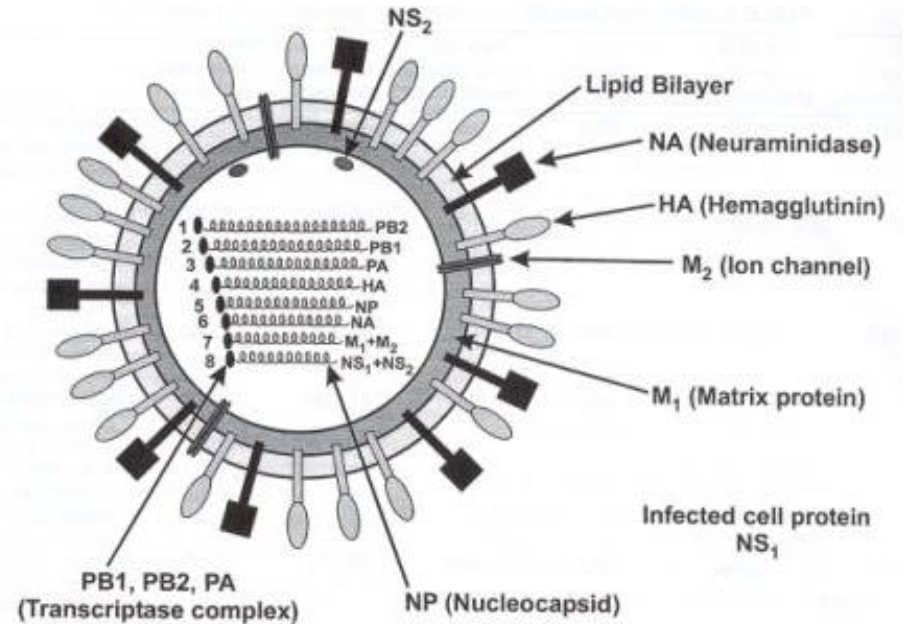
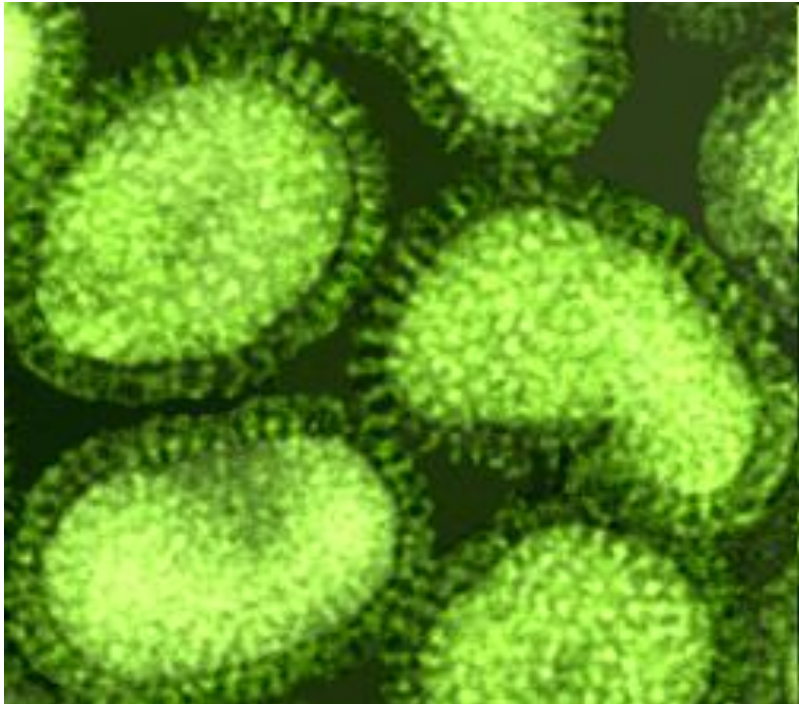
V době pandemie chřipky v letech 1918–1919 si někteří lidé, jak je ilustrováno na této karikatuře, mysleli, že nemoc vyvolává bakterie. Dnes víme, že chřipka je virové onemocnění, ale je pravděpodobné, že přidružené komplikace způsobené sekundárním bakteriálním zápalom plic přispěly k vysoké úmrtnosti během této pandemie.





Properties	Reo	Birna	Calici	Picorna	Flavi	Toga	Retro	Corona	Filo	Rhabdo	Buny	Orthomyxo	Paramyxo	Arena
Family name	Reo	Birna	Calici	Picorna	Flavi	Toga	Retro	Corona	Filo	Rhabdo	Buny	Orthomyxo	Paramyxo	Arena
Virion polymerase	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Virion diameter (nm)	60-80	60	35-40	28-30	40-50	60-70	80-130	80-160	80 x 790-14,000	70- 85 x 130-380	90-120	90-120	150-300	50-300
Genome size (total in kb)	22-27	7	8	7.2-8.4	10	12	3.5-9	16-21	12.7	13-16	13.5-21	13.6	16-20	10-14

Čeď Orthomyxoviridae
Rody Influenzavirus (A a B)
Virus chřipky C



Pleomorfní sférické až vláknité částice o velikosti 80-120 nm

8 segmentů –ssRNA, asociováno s RNAdep.RNA-pol.

Replikace viru chřipky

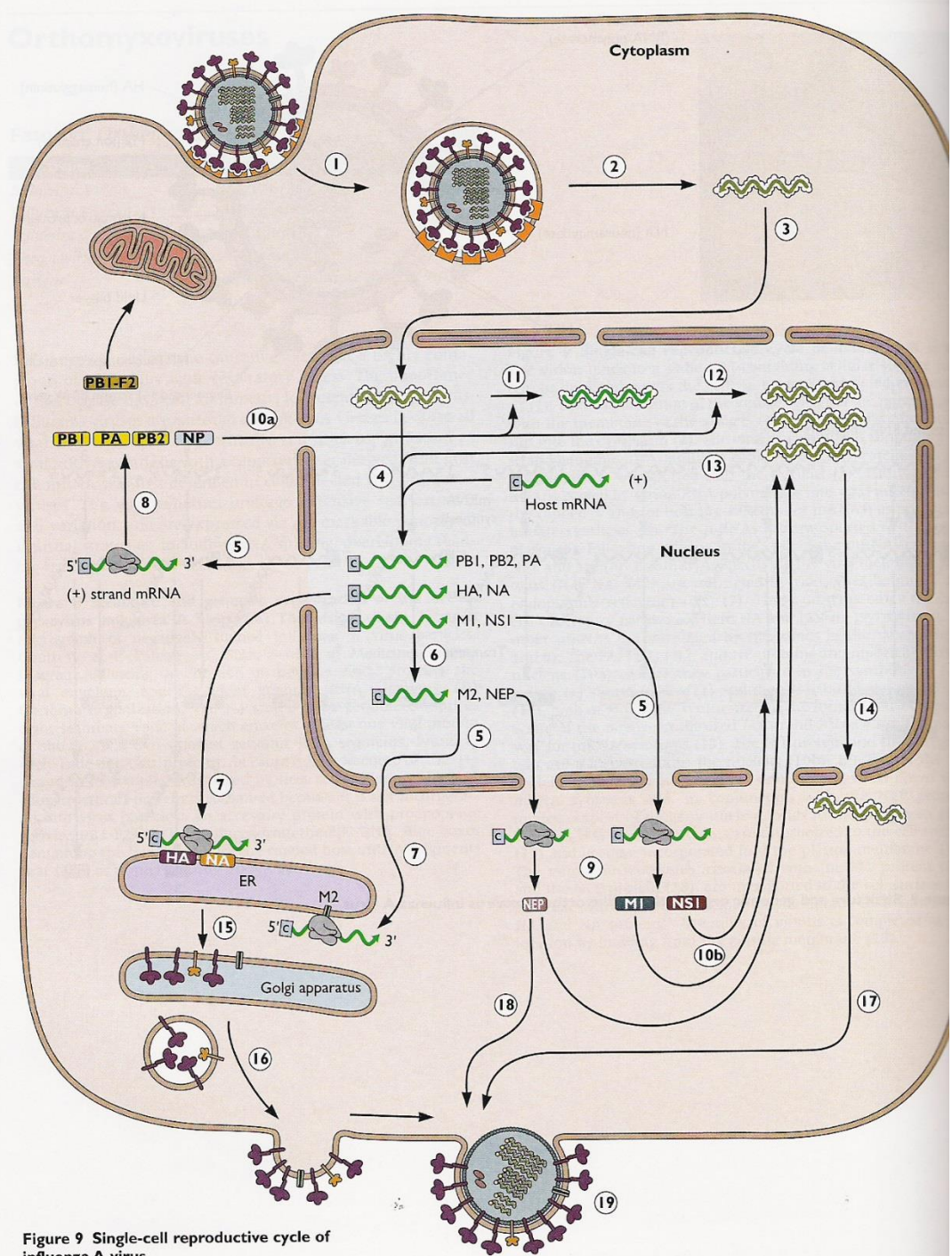
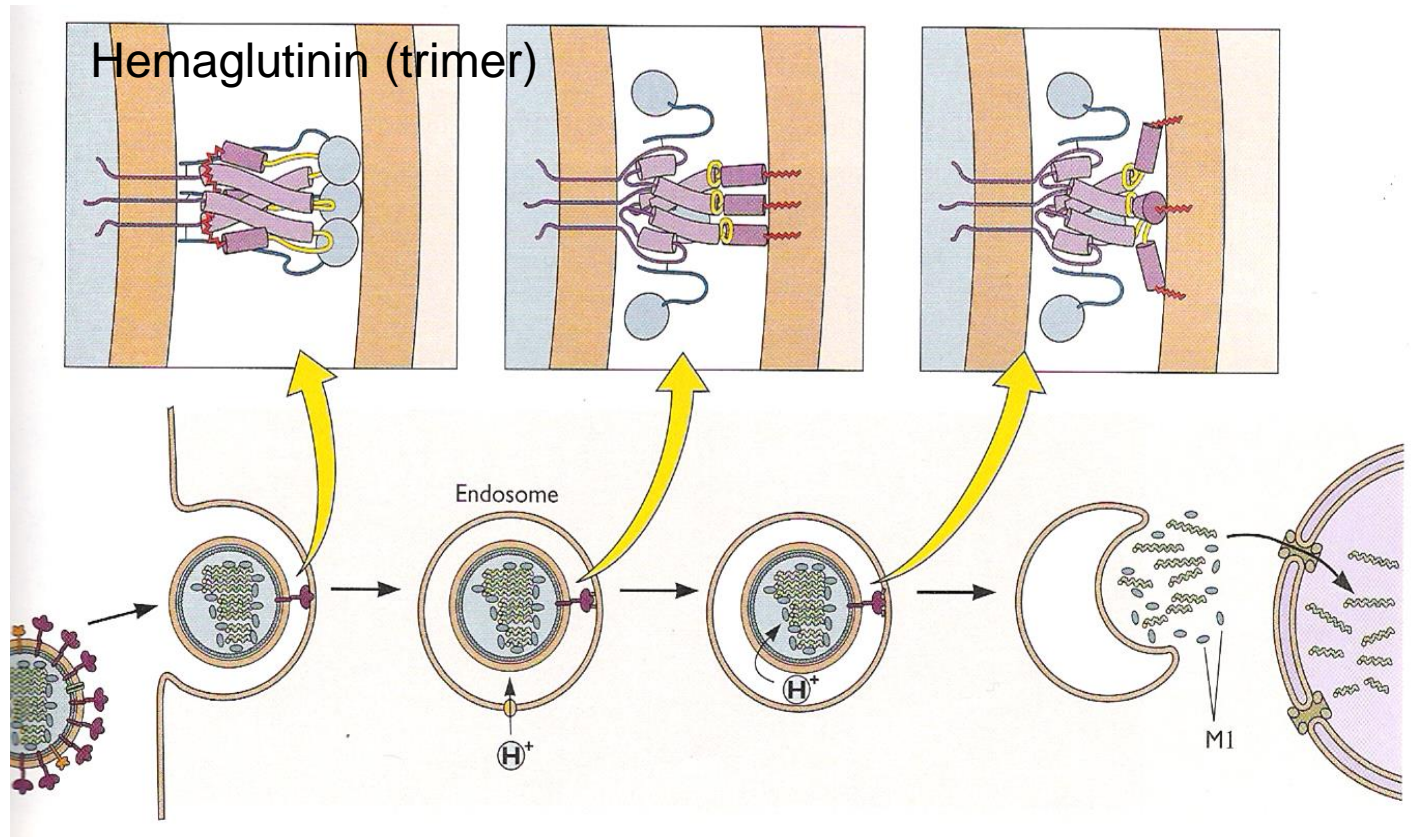
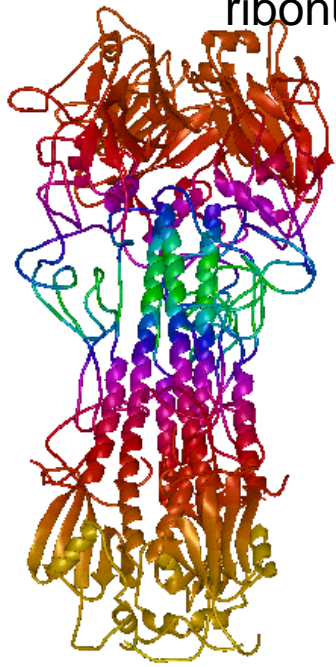


Figure 9 Single-cell reproductive cycle of influenza A virus

U **viru chřipky** nestačí pro uvolnění genomu fúze obalové membrány viru s membránou endozómu, proto fúzní transmembránový protein M2 má též funkci protonového kanálu - to vede k vyšší acidifikaci a rozrušení virového nukleoproteinu s matrixovým proteinem viru M1, což vede k uvolnění ribonukleoproteinu



Orthomyxoviruses

Virus	Disease
Influenza A, B, and C viruses	<p>Influenza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute febrile respiratory tract infection • Rapid onset of fever, malaise, sore throat, cough • Children may also have abdominal pain, vomiting, otitis media, myositis, croup <p>Complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary viral pneumonia • Myositis and cardiac involvement • Guillain-Barré syndrome • Encephalopathy • Encephalitis • Reye's syndrome

Epidemiology
<p>Transmission</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalation of small aerosol droplets • Widely spread by schoolchildren <p>At risk or risk factors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adults (typical "flu" syndrome) • Children (asymptomatic to severe infections) • Elderly, immunocompromised, and those with cardiac or respiratory problems (high risk) <p>Distribution of virus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ubiquitous; local epidemics, global pandemics • More common in winter <p>Vaccines or antiviral drugs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Killed vaccine against annual strains of influenza A and B viruses • Live, attenuated influenza A and B vaccine (nasal spray) • Antiviral drugs: amantadine, rimantadine, zanamivir, oseltamivir

Disease mechanisms

- Infects upper and lower respiratory tract
- Pronounced systemic symptoms caused by cytokine response to infection
- Antibodies against hemagglutinin and neuraminidase (HA and NA) are important for protection against infection
- Recovery depends upon interferon and cell-mediated immune response
- Susceptibility to bacterial superinfection due to loss of natural epithelial barriers
- HA and NA of influenza A virus undergo major and minor antigenic changes, leading to new susceptible hosts

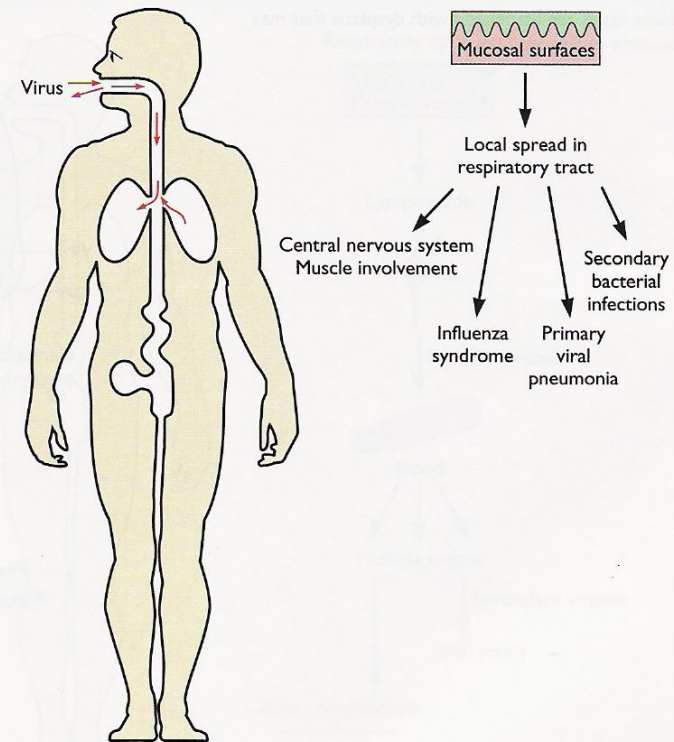


Figure 12

Místem primárního pomnožení je sliznice dýchacích cest. Neuraminidáza snižuje viskozitu ochranného slizničního hlenu, čímž umožňuje přístup virů k receptorům vnímavých buněk.

Následně zánětlivé reakce, destrukce sliznice edém.

Někdy náhlá smrt následkem napadení pneumocytů a poruchy oxido-redukčních funkcí

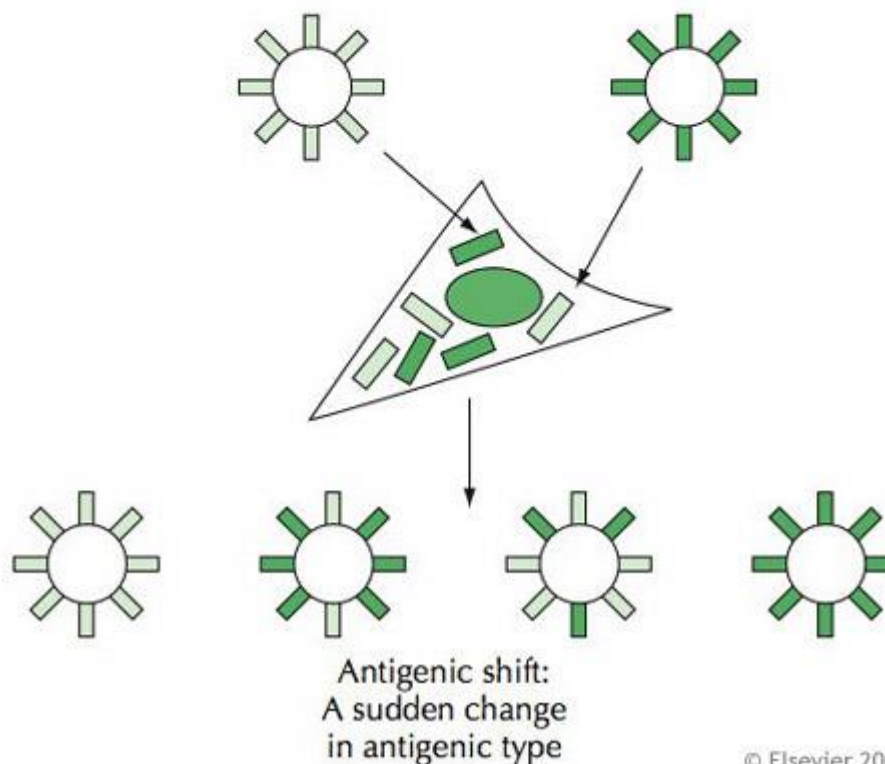
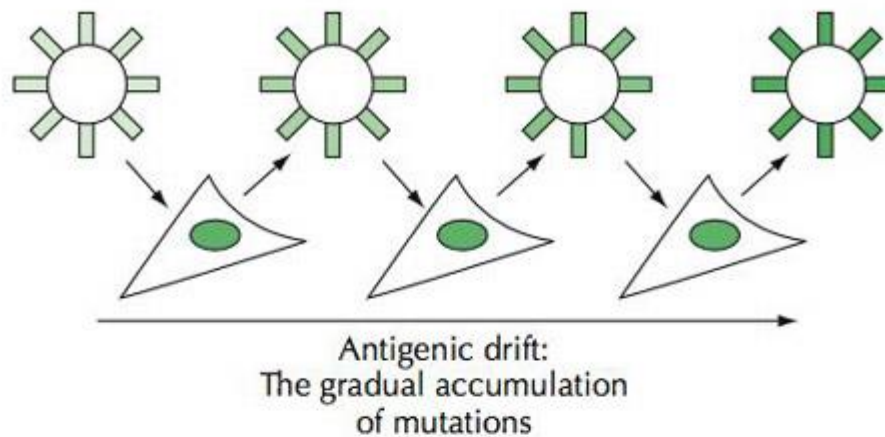
Sekundární bakteriální infekce.

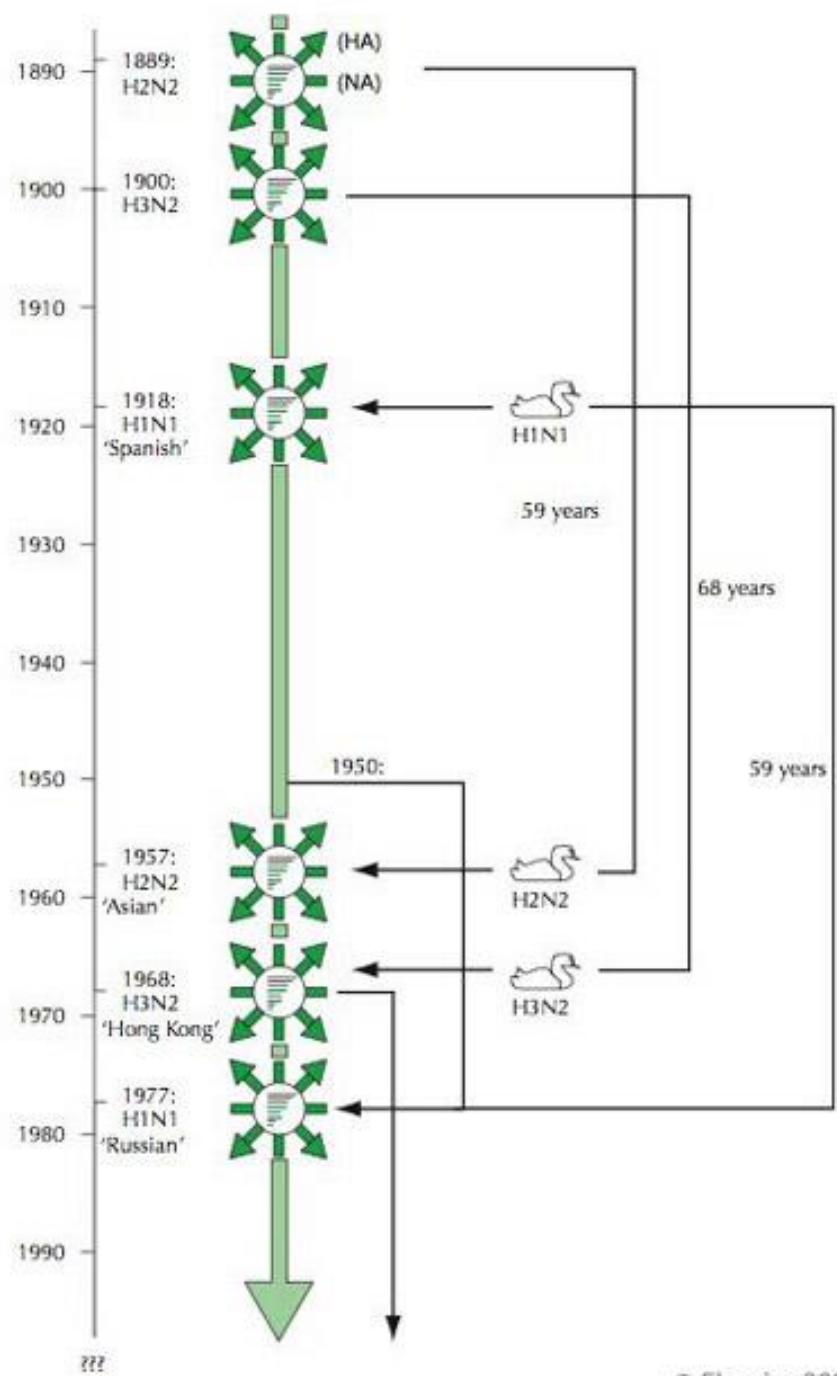
Reyův syndrom – nejčastěji u dětí, prokázaná souvislost s léčbou aspirinem; encefalopatie, poškození jater a ledvin

Terapie – amantadin – alkalizuje prostředí fagozómu, čímž znemožňuje uvolnění nukleokapsidy do cytoplasmy

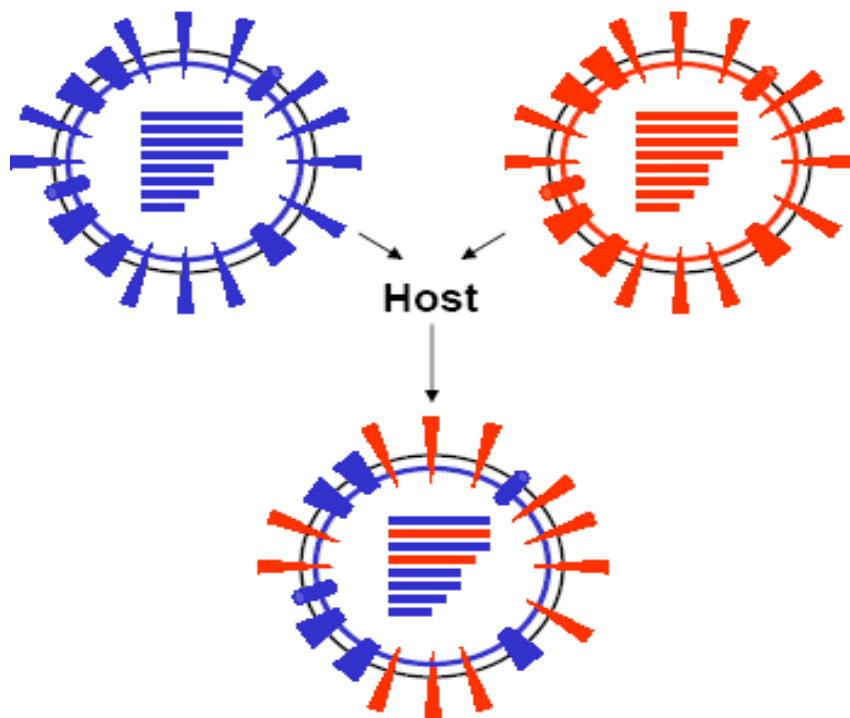
Antigenní drift –
postupná akumulace
mutací

Antigenní shift – náhlá
změna virového fenotypu

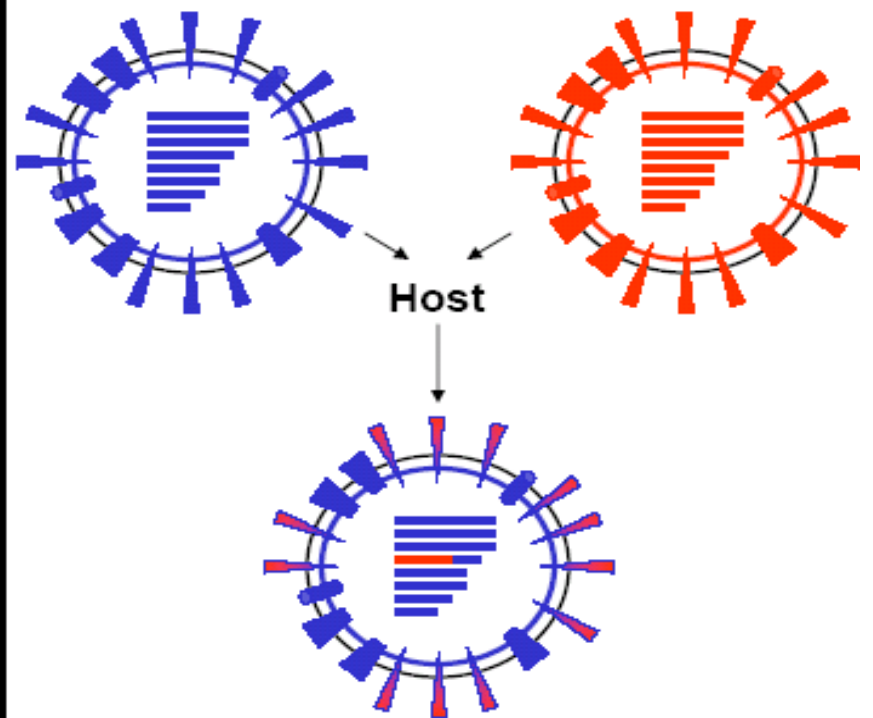


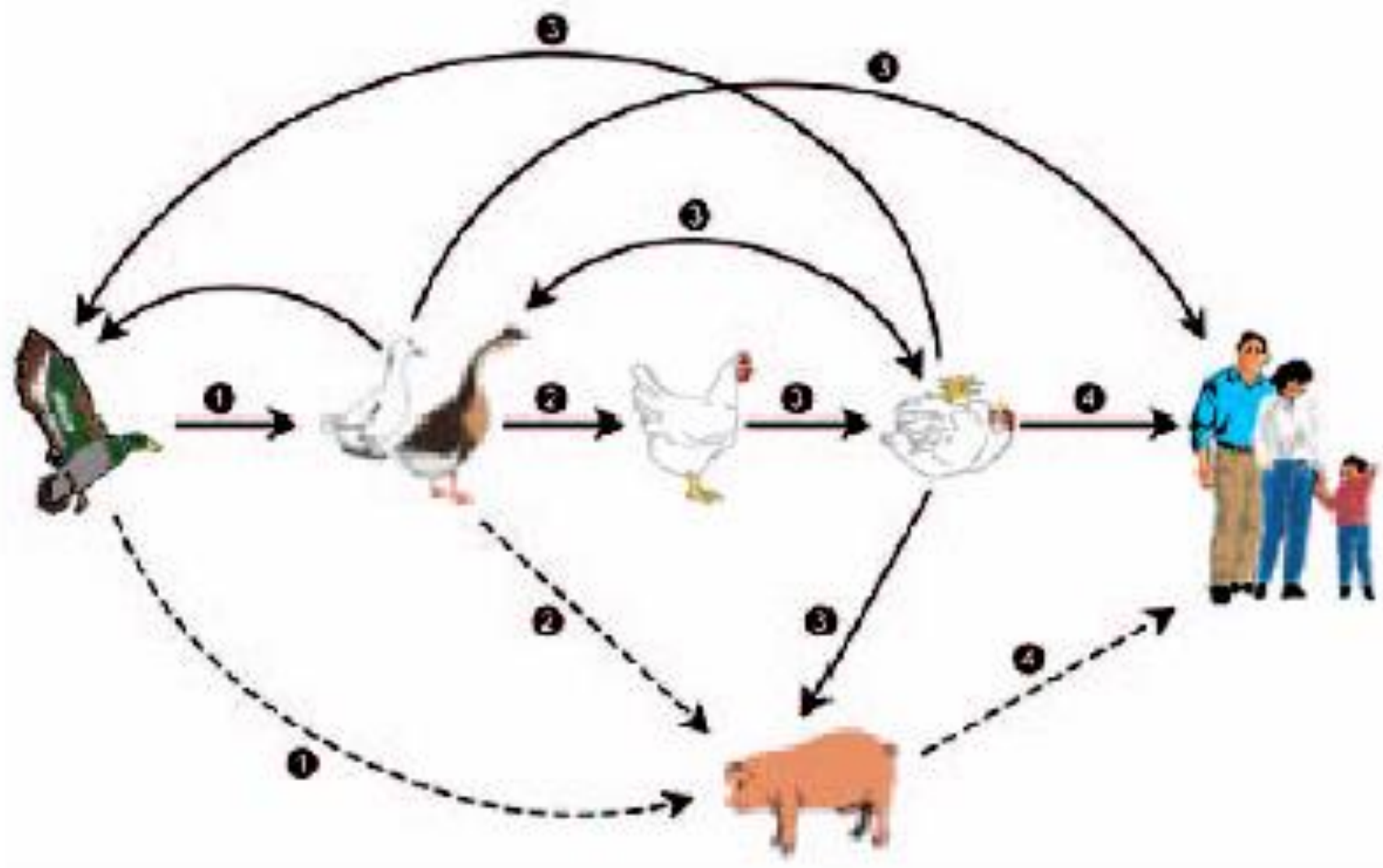


Reassortment



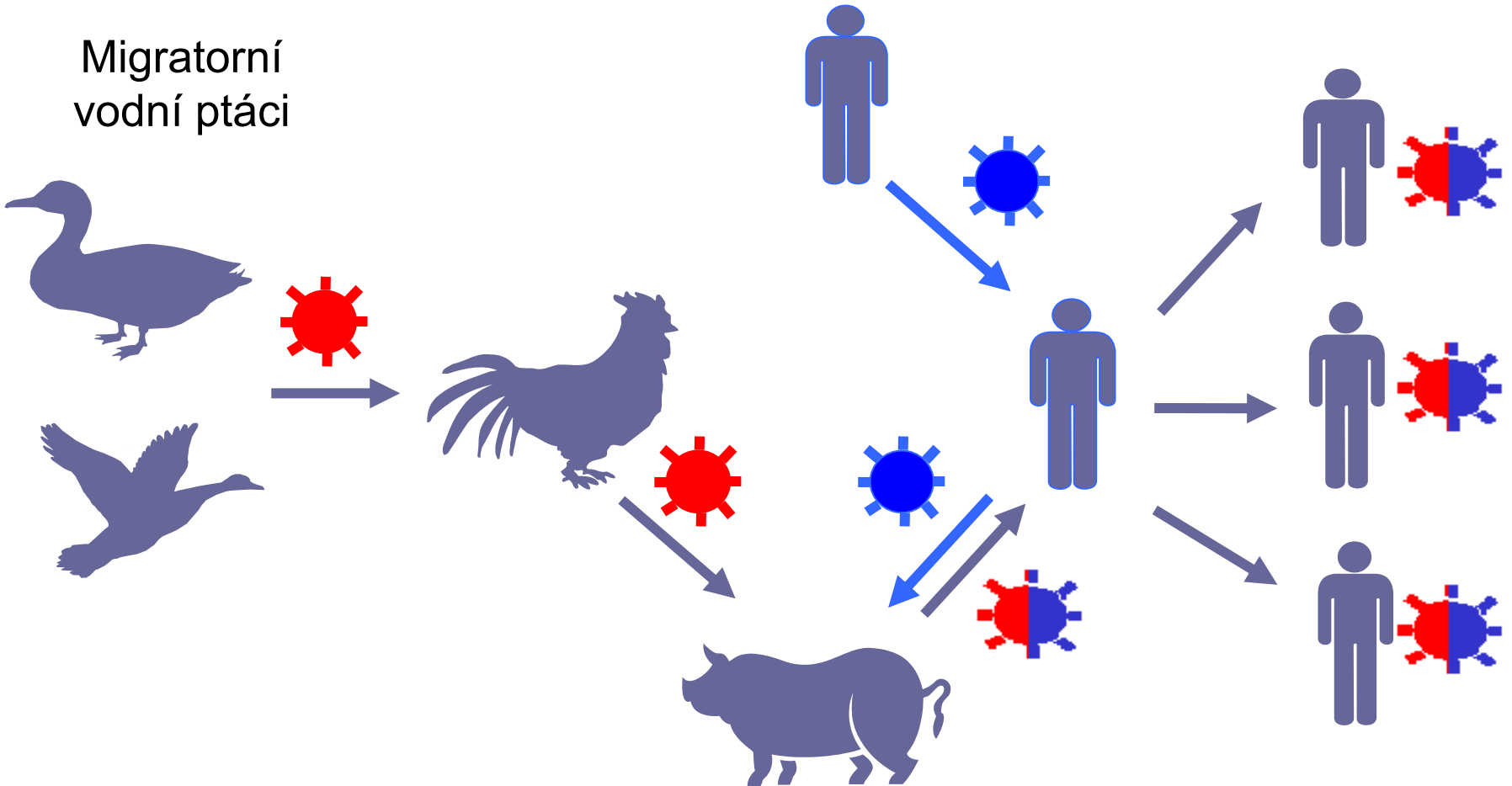
Recombination





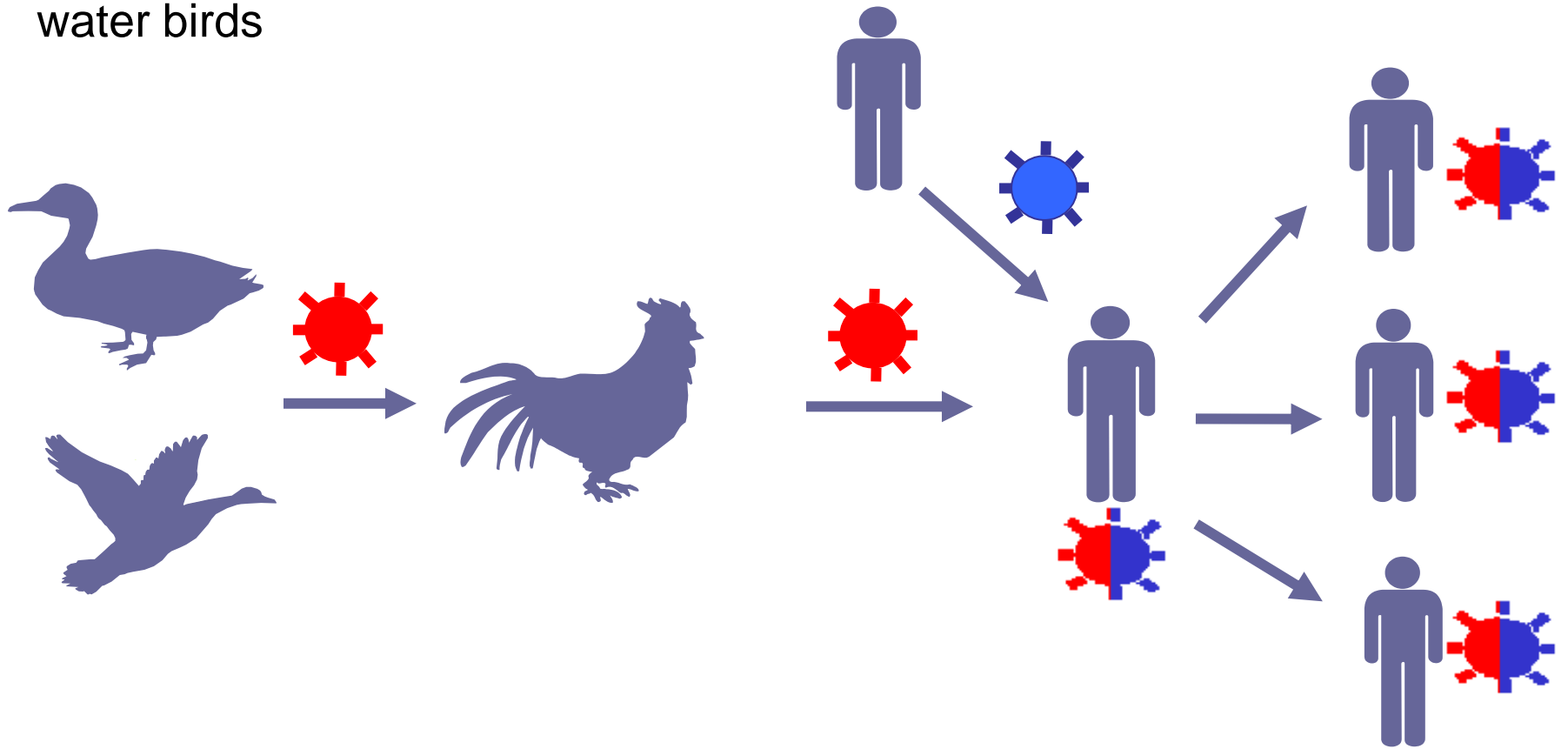
Reassortment (v praseti)

Migratorní
vodní ptáci



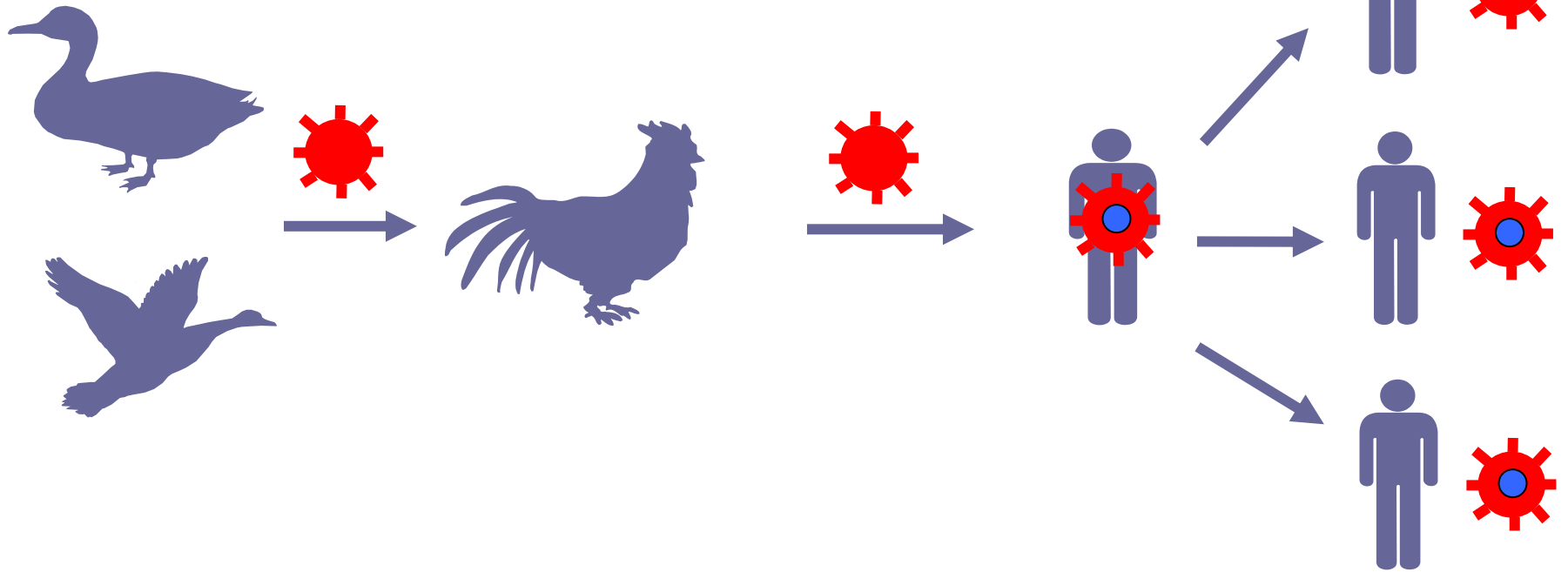
Reassortment (u člověka)

Migratory
water birds

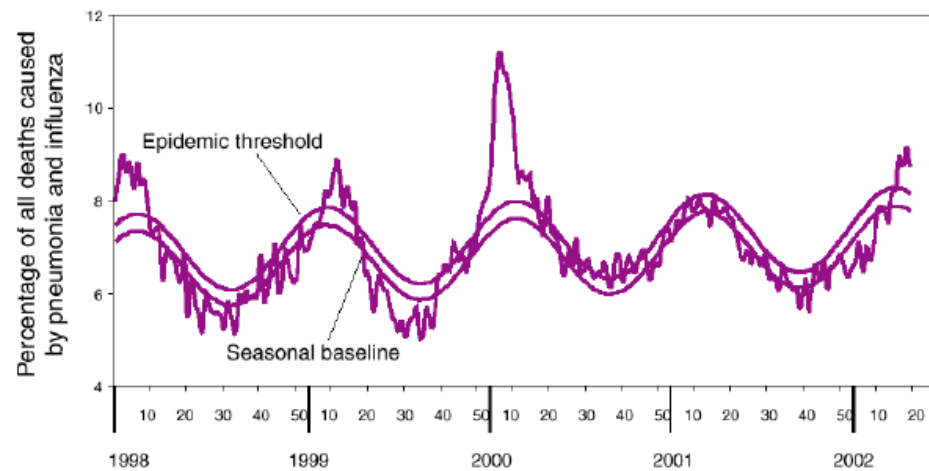


Mutace (u člověka)

Migratory
water birds



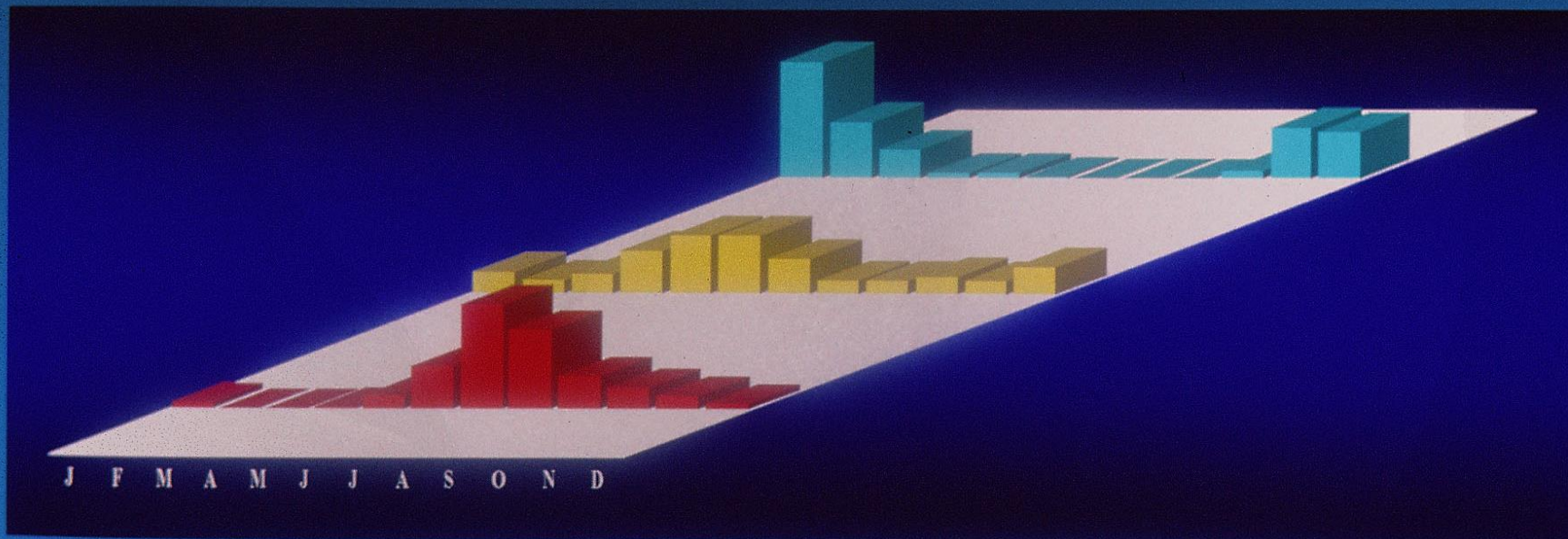
Sezónní variace v incidenci choroby - chřipka



■ Jižní polokoule

■ Tropická oblast

■ Severní polokoule



Výskyt chřipky v různých klimatických pásmech během roku.

Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1, Thailand, 2004

in,*† Prasit Chaitaweesub,* Thaweesak Songserm,‡ Arunee Chaisingh,§
an,* Chantanee Buranathai,* Tippawon Parakamawongsa,* Sith Premashthira,*
Amonsin,¶ Marius Gilbert,# Mirjam Nielen,† and Arjan Stegeman†

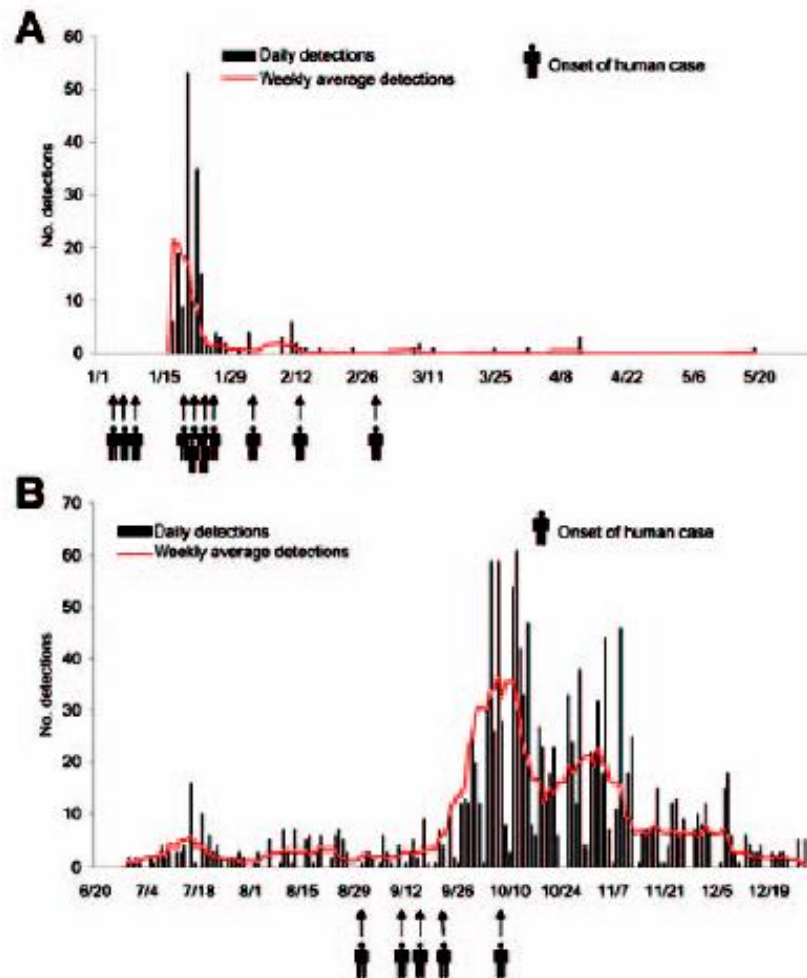


Figure 2. Epidemic curve of the confirmed highly pathogenic avian influenza H5N1 outbreaks in poultry in Thailand by date of notification. A) January–May 2004. B) July–December 2004.

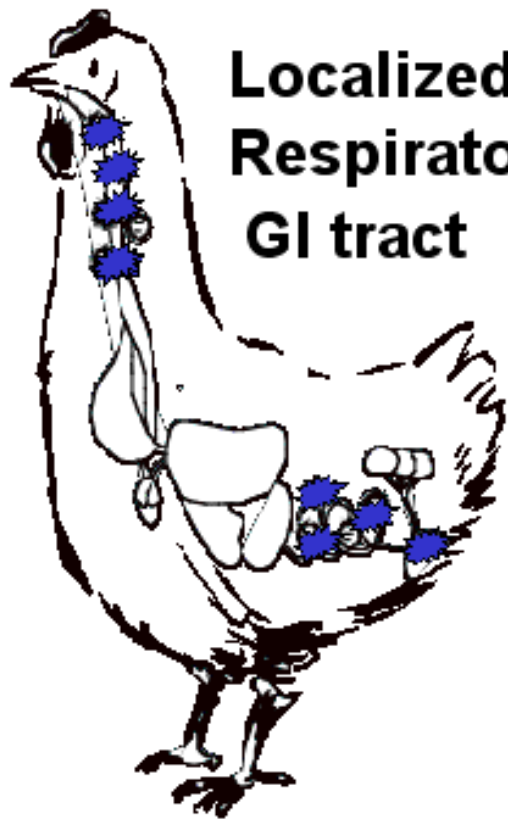


Avian Influenza Viruses

Low Pathogenicity

(LPAI)

H1 ~ H15

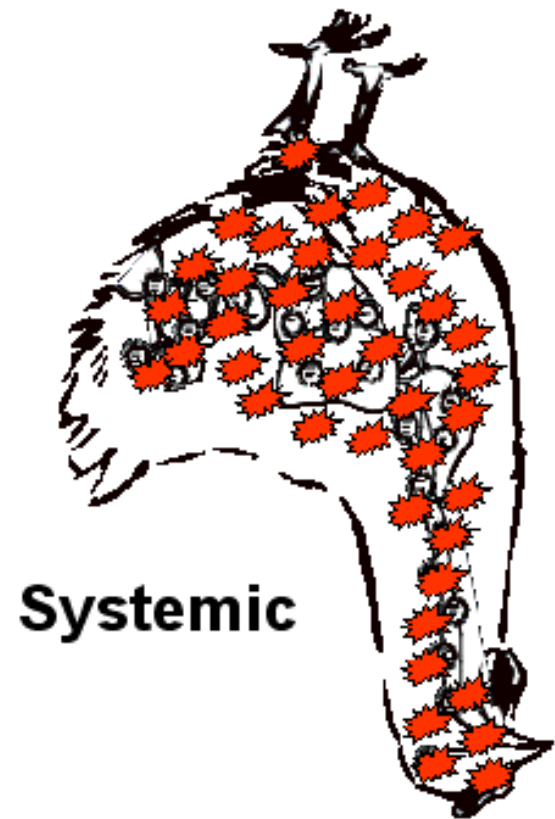


Localized
Respiratory,
GI tract

Highly Pathogenic

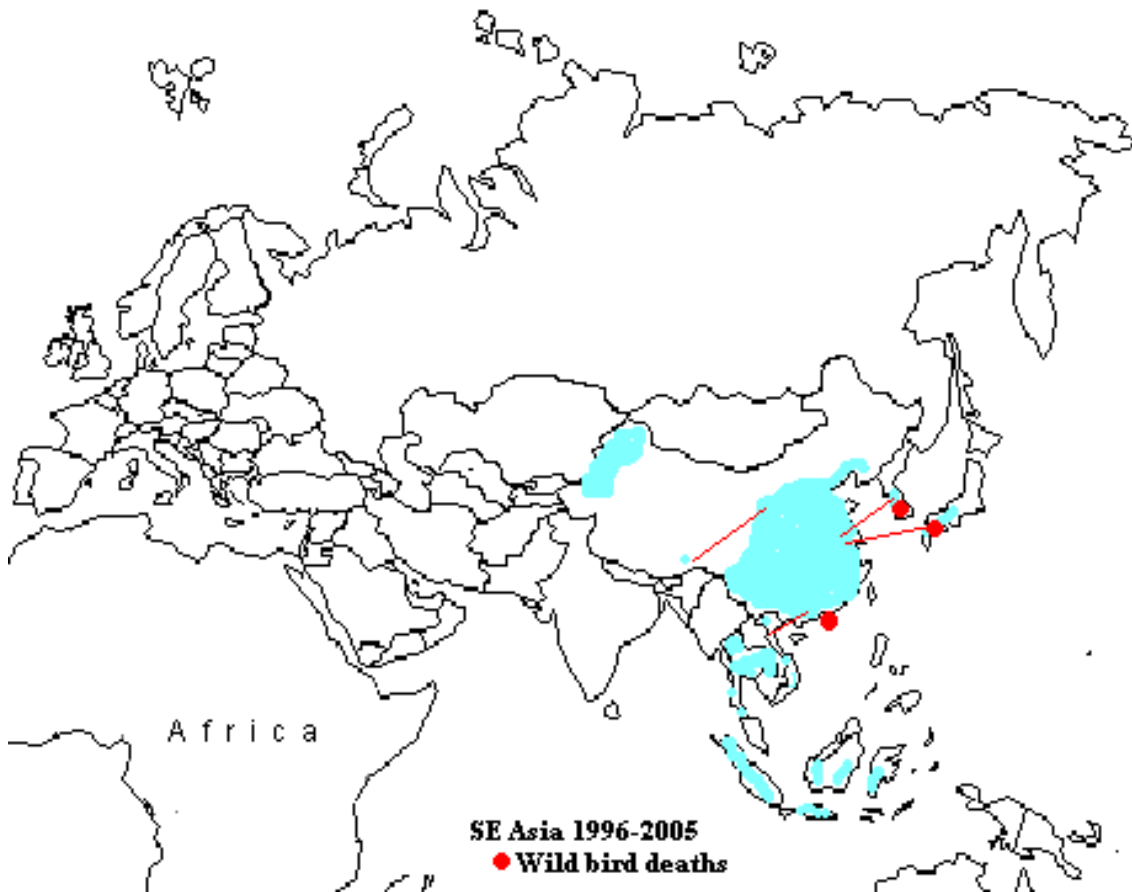
(HPAI)

H5, H7



Systemic

Fáze 1 JV Asie 1996–2005



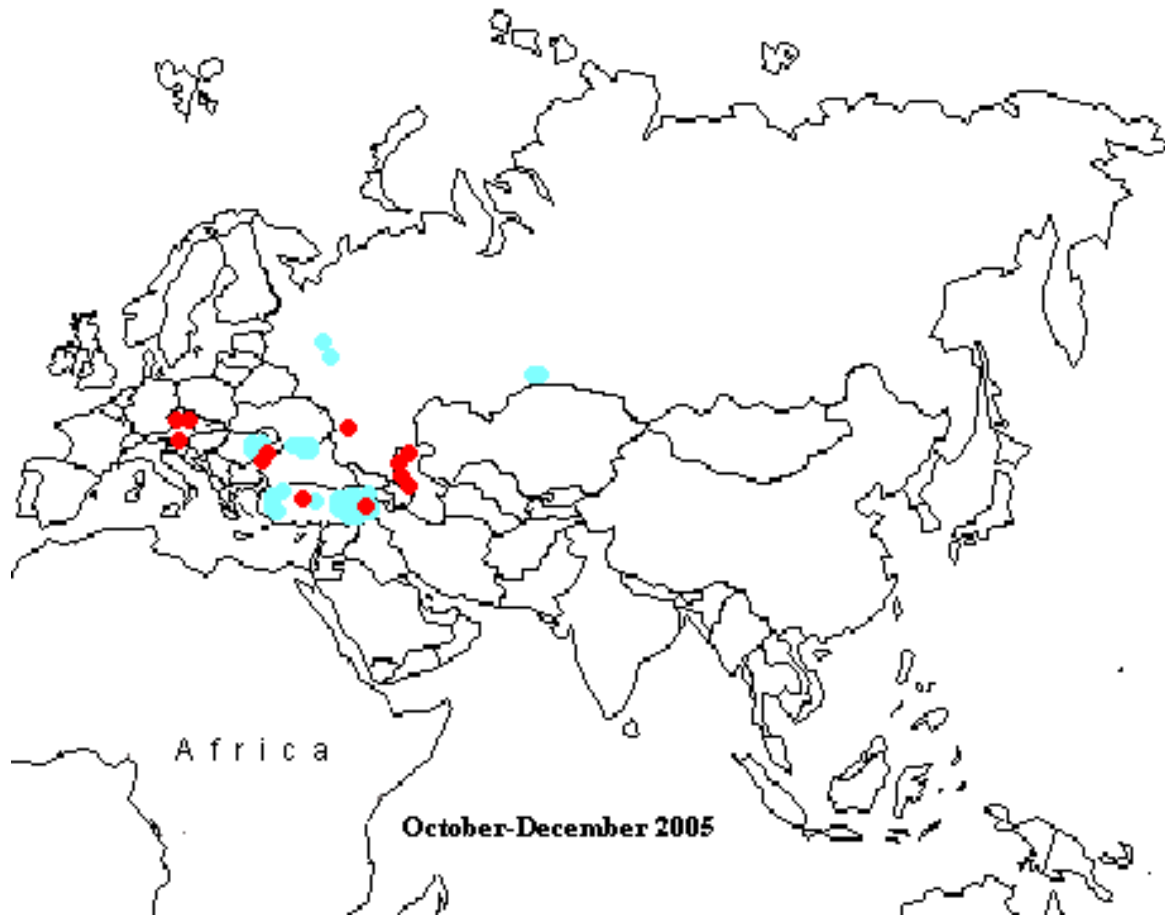
- Mnoho úmrtí ptáků
- Šíření epidemie mezi drůbeží
- Mrchožrouti a predátoři na farmách
- Úmrtí v blízkosti zdroje infekce

Fáze 2 Léto 2005 Spread west-central Asia



- Epidemie především mezi drůbeží
- Neprobíhá v době migrace ptáků
- V tomto období roku malý pohyb ptáků
- Sledoval cesty transportu drůbeže

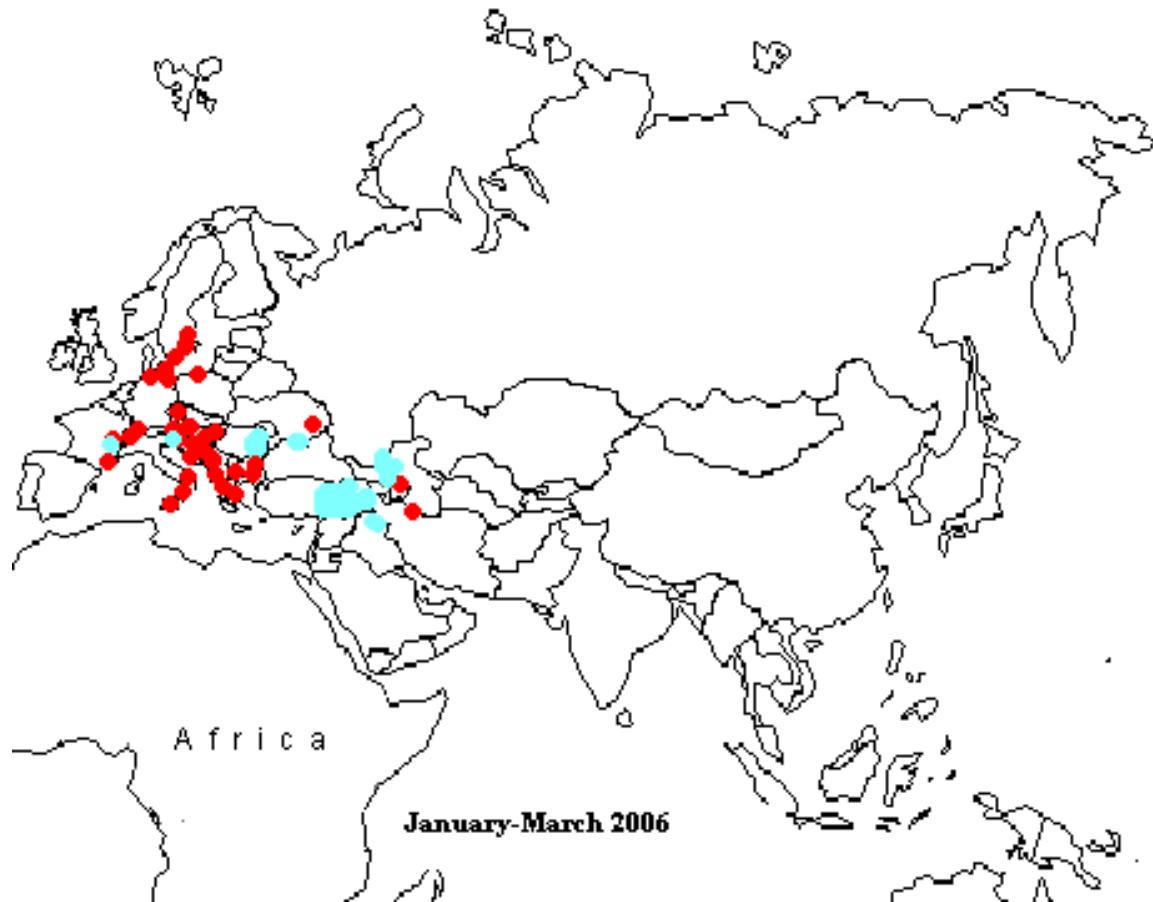
Fáze 3 Podzim 2005 Východní Evropa



- Velké epidemie mezi drůbeží u Černého moře
- Některé pokračovaly do Ruska
- Divocí ptáci: postiženo malé množství labutí velkých, ovšem stovky jich následně umírají u Kaspického jezera a Černého moře

Chorvatský zemědělský dělník dezinfikuje auto poblíž rybníka ve východochorvatské vesnici Zdenci, kde byla v roce 2005 mezi divokými labutěmi zjištěna ptačí chřipka. Země okamžitě zareagovala zákazem lovu a přepravy divokého ptactva a drůbeže.





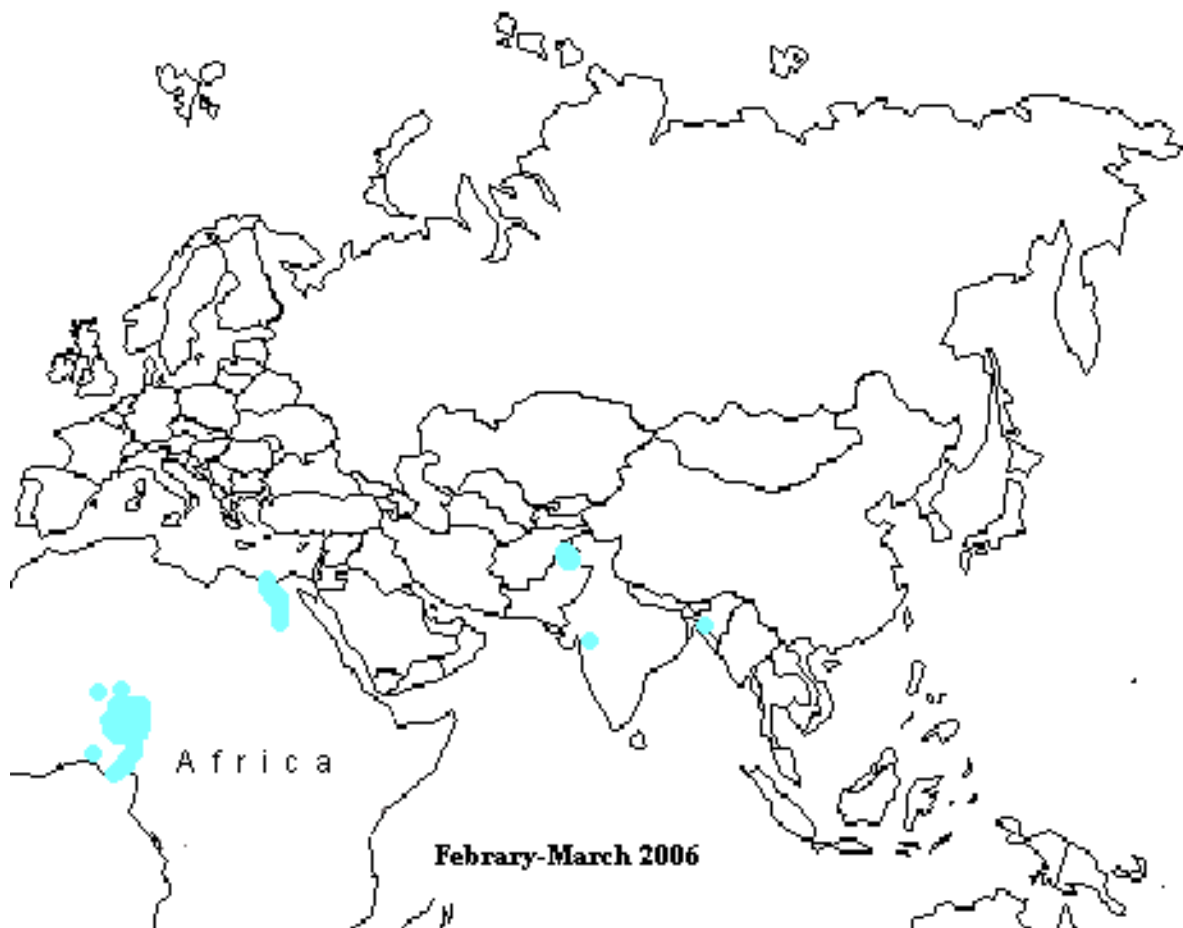
Fáze 4 zima-jaro 2006 Divocí ptáci a drůbež v Evropě

- Perzistentní epidemie mezi drůbeží v Turecku a Rumunsku; něco málo na Ukrajině
- Častější případy úmrtí divokých ptáků: labutě a kachny ; větší epidemie nejprve v jižní Itálii a Řecku, následně v Německu a Francii
- Migrace ptáků od nezvykle chladného Černého moře



Rumunští dělníci se zbavují plastových tašek obsahujících mrtvé domácí ptáky usmrcené na základě podezření z přítomnosti ptačí chřipky v organismu ve vesnici východně od Bukurešti v roce 2005. U lidí může H5N1 neboli ptačí chřipka způsobit vážné narušení plicní tkáně. K většině úmrtí u lidí doposud došlo u postižených, kteří byli v těsném kontaktu s infikovanými ptáky.

Fáze 5 únor 2006 Afrika a Indie

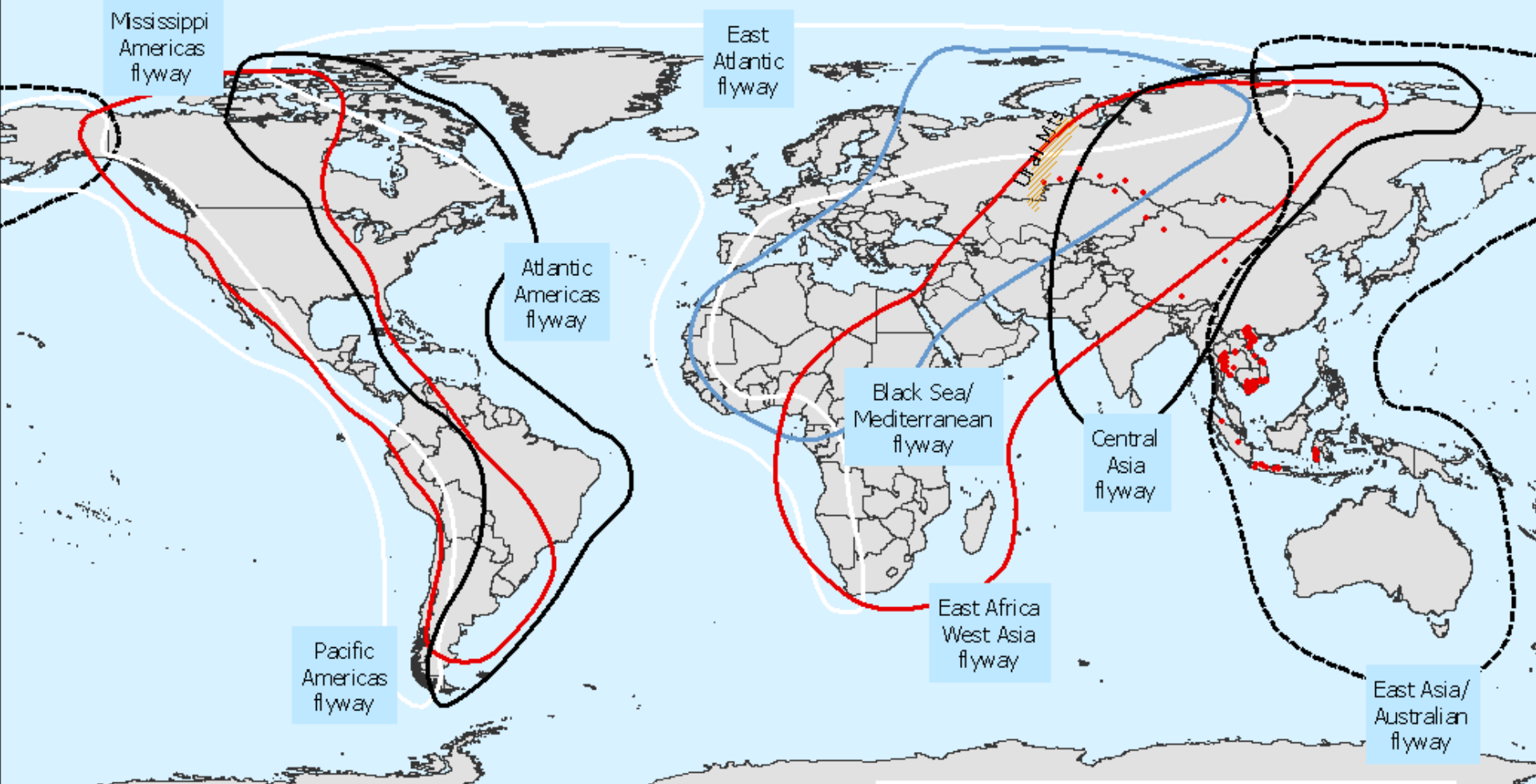


- Epidemie v Africe, Indii a Pákistánu
- Pouze drůbež



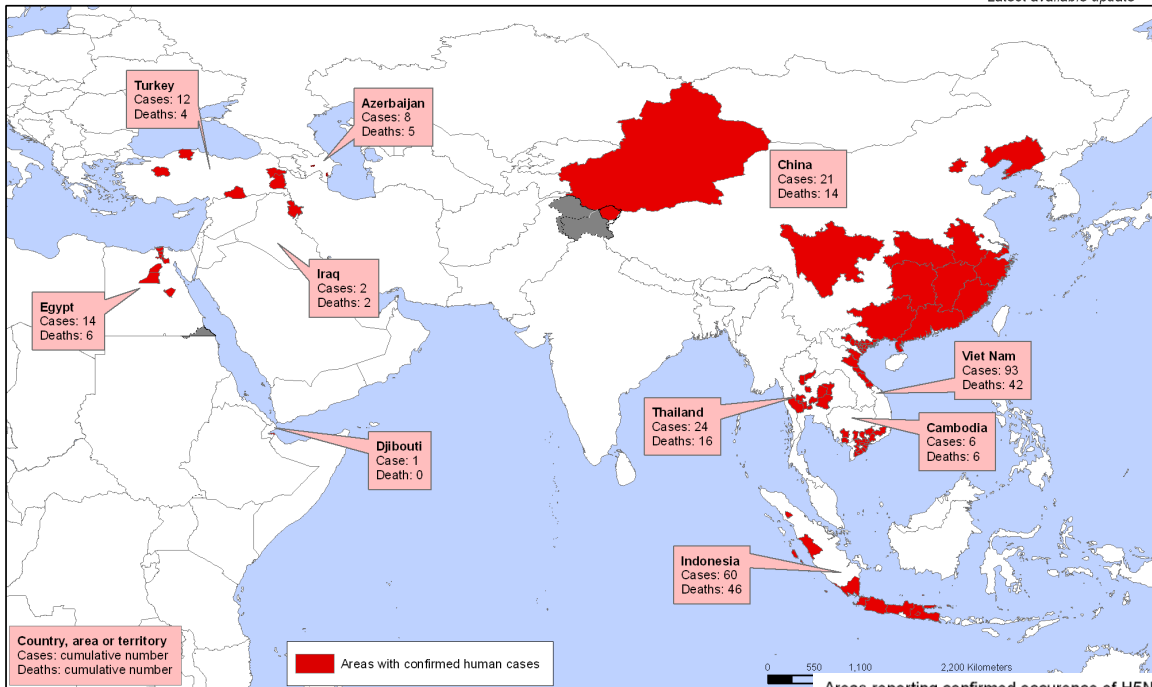
H5N1 outbreaks in 2005 and major flyways of migratory birds

Situation on 30 August 2005



• Districts with H5N1 Outbreaks since January 2005

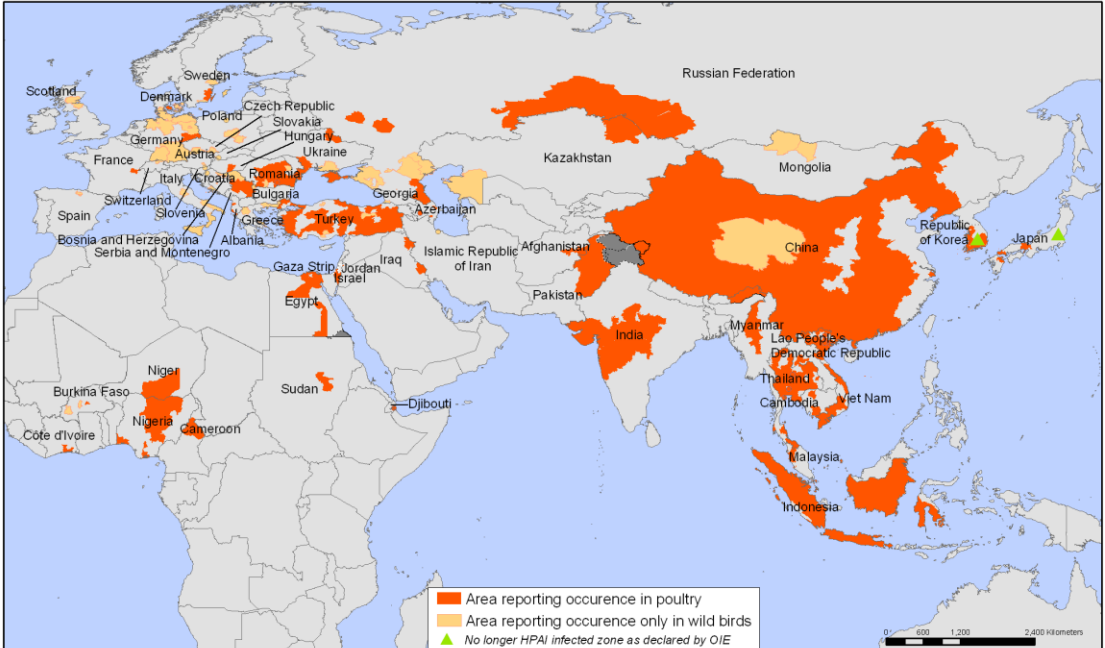
Sources: AI outbreaks: OIE, FAO and Government sources.
Flyways: Wetlands International



H5N1 rozšíření

World Health Organization
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Areas reporting confirmed occurrence of H5N1 avian influenza in poultry and wild birds since 2003













2003 – 8/2006

World Health Organization
© WHO 2006. All rights reserved.
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Organisation for Animal Health (OIE) and national governments
Map Production: Public Health Mapping and GIS
Communicable Diseases (CDS) World Health Organization



Celkový počet potvrzených lidských případů infekce H5N1 versus úmrtí

Země		2003		2004		2005		2006		Total	
		případů	úmrtí	případů	úmrtí	případů	úmrtí	případů	úmrtí	případů	úmrtí
	Ázerbajdžán	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
	Kambodža	0	0	0	0	4	4	2	2	6	6
	Čína	3	2	0	0	8	5	12	8	21	14
	Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	Egypt	0	0	0	0	0	0	15	7	15	7
	Indonésie	0	0	0	0	17	11	53	43	72	55
	Irák	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2
	Thajsko	0	0	17	12	5	2	3	3	25	17
	Turecko	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
	Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
	Celkem	6	5	46	32	95	41	109	74	256	152

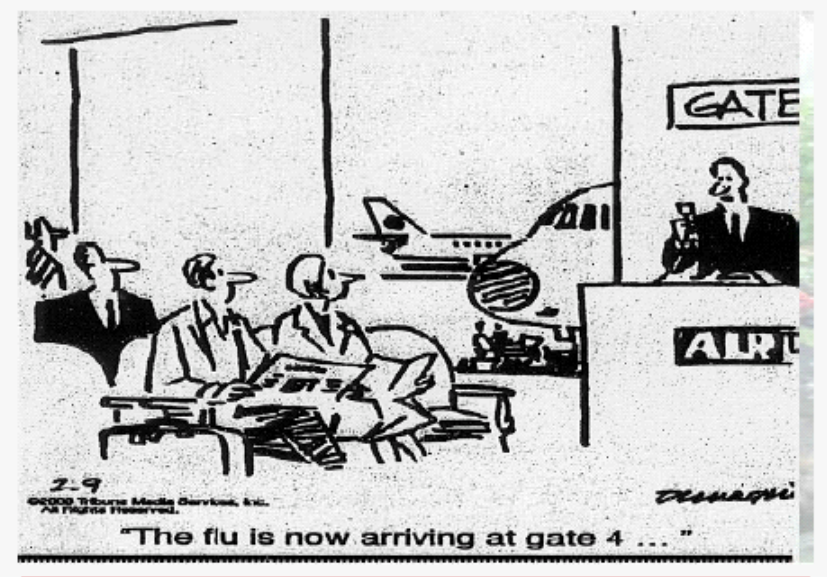
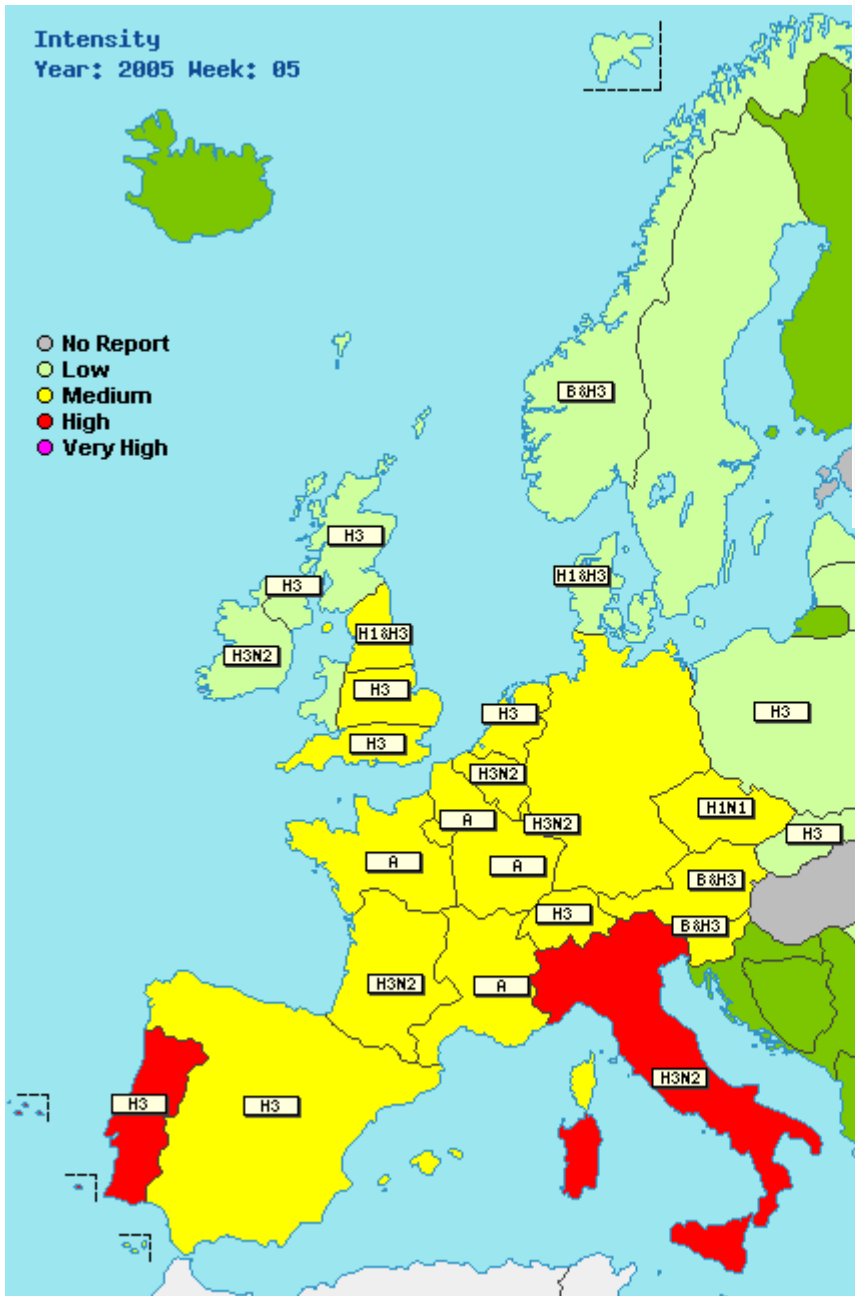
Klinický obraz sezónní versus „ptačí“ chřipky

Sezónní chřipka:

- inkubace 2-4 dny
- přenos vzdušnou cestou - „droplets“
- náhlý nástup
- suchý dráždivý kašel (tracheitis)
- horečka nad 38°C
- bolest hlavy, svalů, kloubů
- u dětí občas průjem a zvracení
- do klinického obrazu chřipky nepatří RÝMA

Ptačí chřipka:

- inkubace až týden, nelze vyloučit i delší – 10 dnů WHO
- přenos vzdušnou cestou, nelze vyloučit ani cestu fekálně-orální
- virus může být přítomen i v moči
- horečka nad 38°C
- pocit dechové tísně, kašel
- může být průjem
- **Komplikace:**
- akutní respirační distress syndrom
- selhávání ledvin
- multiorgánové selhávání
- akutní encefalitida
- těžký průjem



Přehled chřipkových vakcín

- **Inaktivovaná**

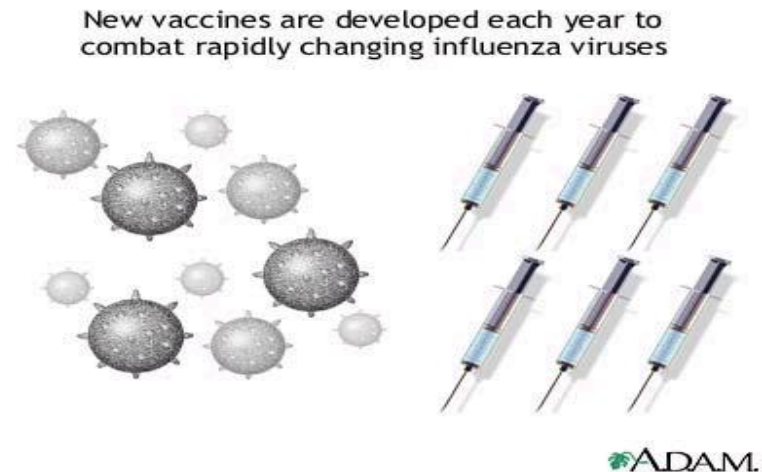
- celovirionová

- štěpená

- subjednotková

- subjednotková
adjuvantní

- virosomální

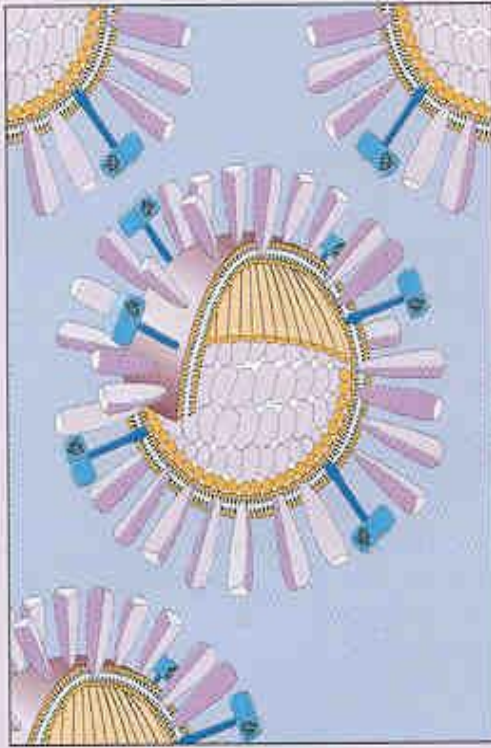


- Příprava na KE, vývoj směrem k TK (např. MDCK, VERO)
- Parenterální aplikace

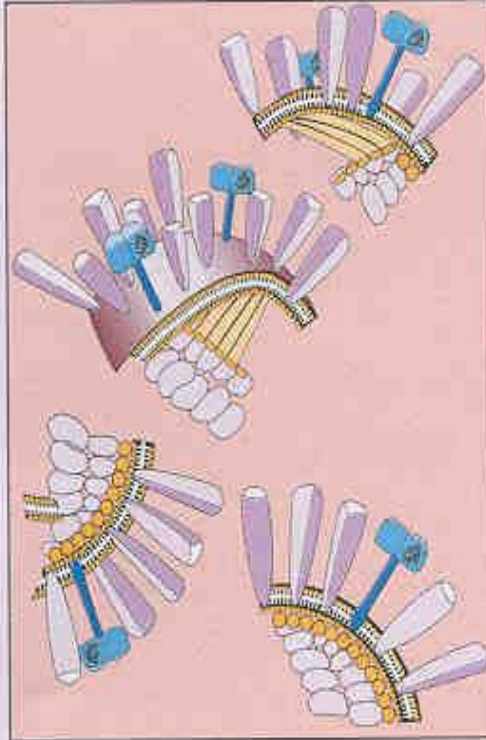
- **Živá atenuovaná vakcína**

intranasální aplikace

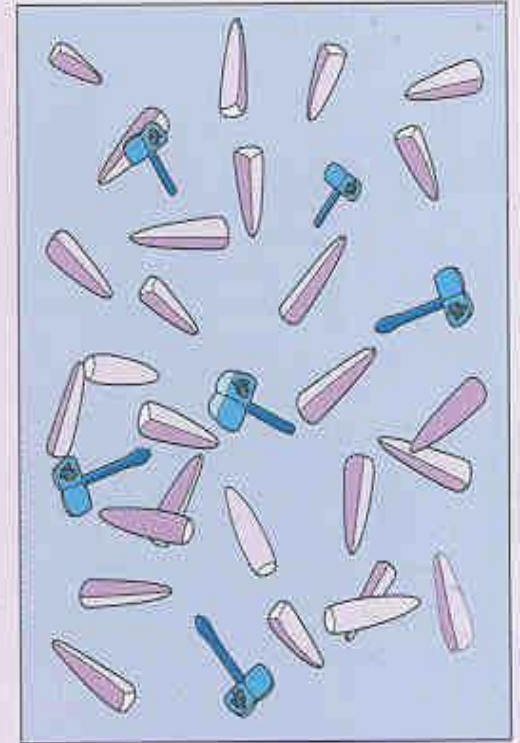
Vakcinace proti chřipce



Whole virion vaccine:
complete, inactivated virus particles



Split-particle vaccine:
split particles in a highly purified
form

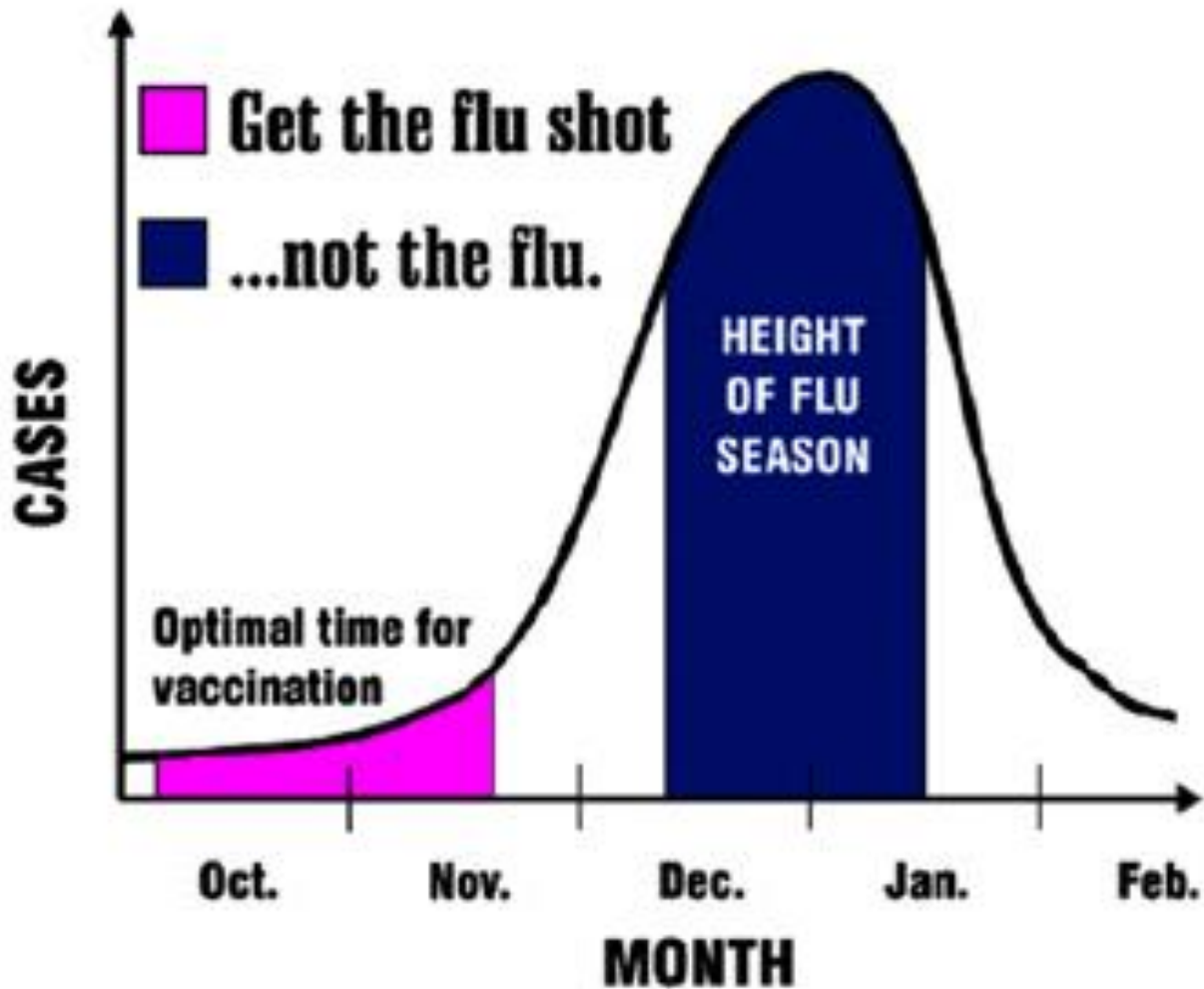


Subunit vaccine:
purified HA and NA antigens

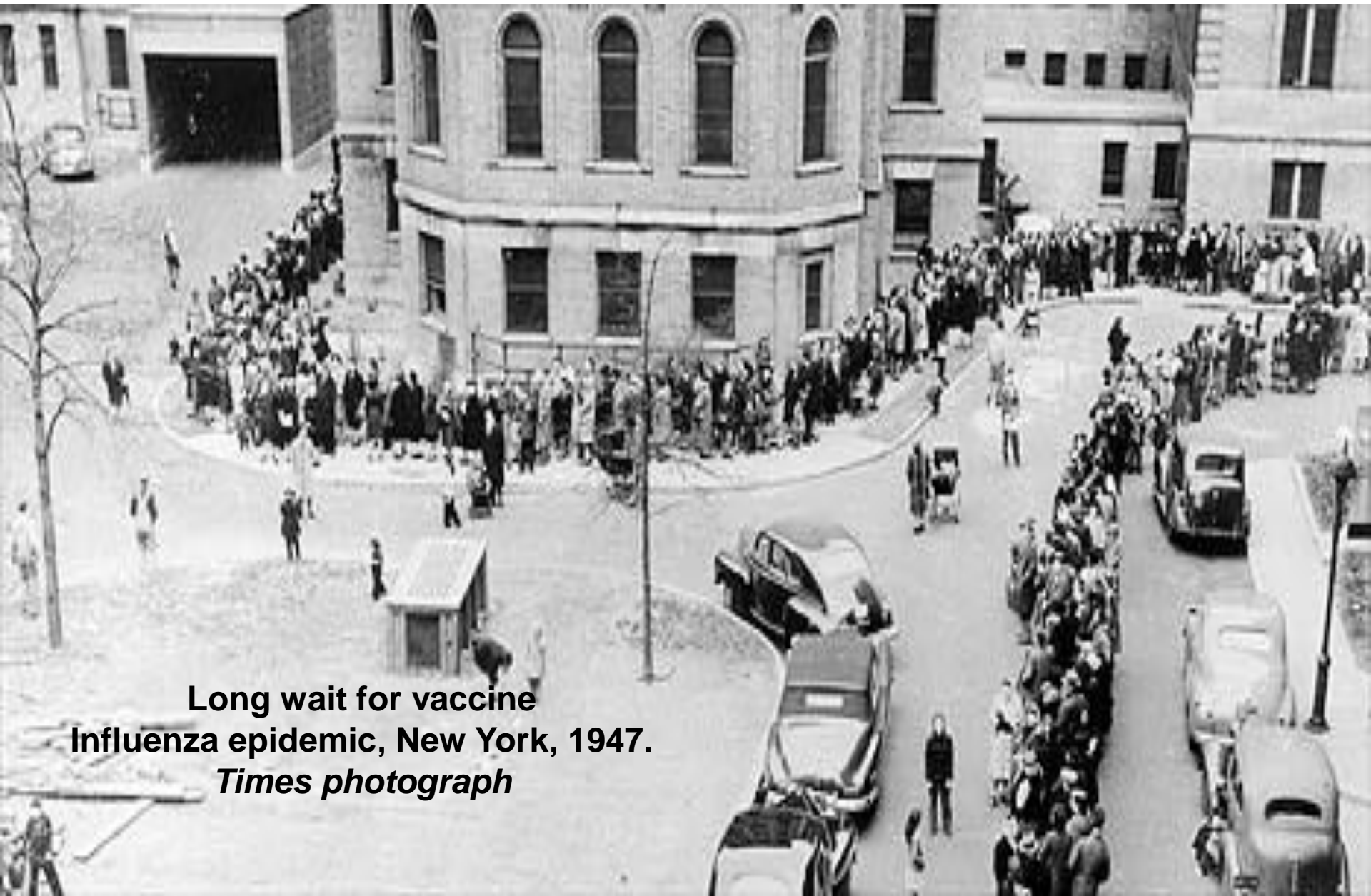
NU:

Syndrom Guillian-Barre (akutní zánětlivé postižení nervů → ochrnutí končetin a poruch smyslů, např. Fort Dix prasečí chřipka)

Anafylaxe – vaječný albumin

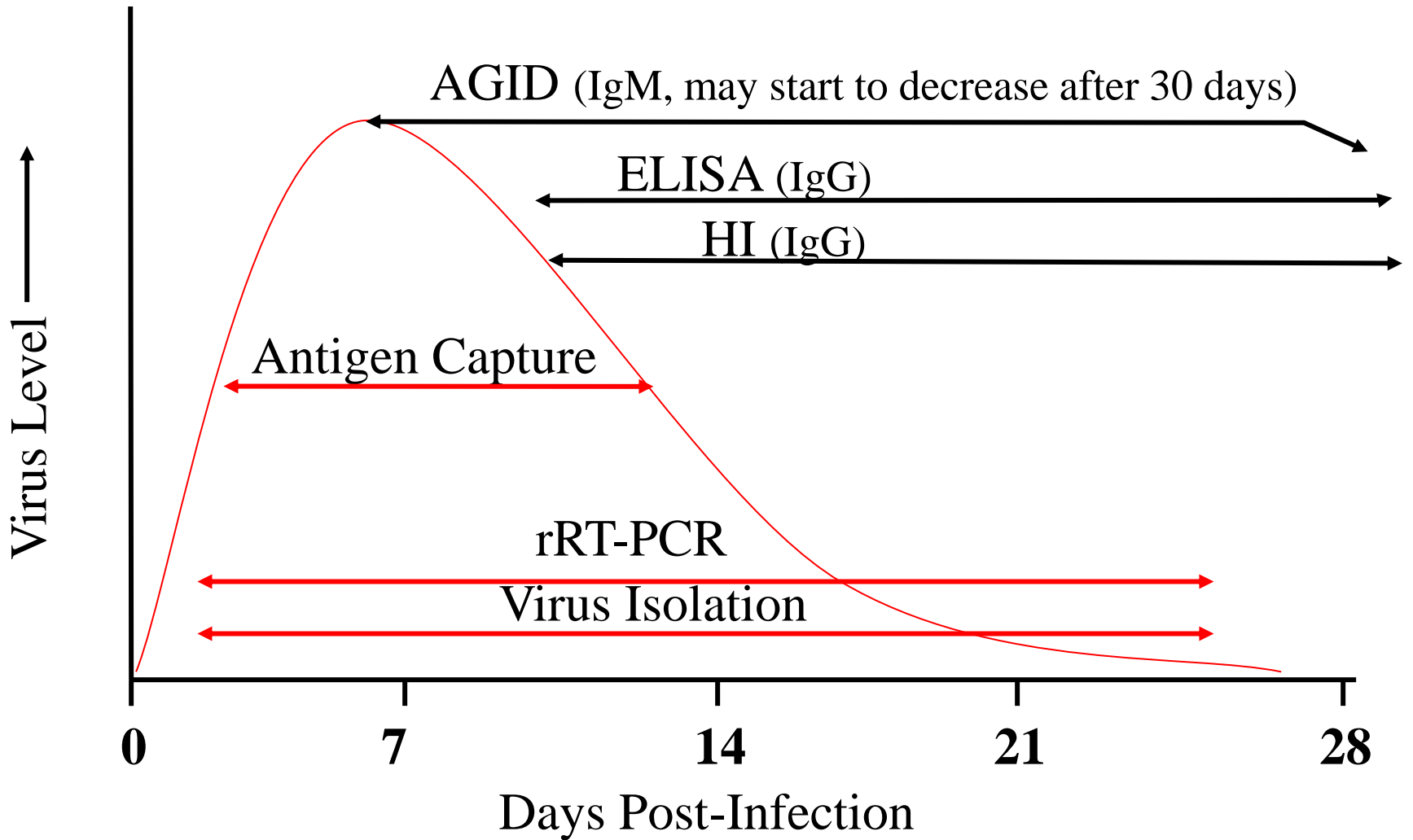


Pro dostavení se maximálního účinku vakcíny je nutné provést vakcinaci v říjnu-listopadu před začátkem chřipkové sezóny



Long wait for vaccine
Influenza epidemic, New York, 1947.
Times photograph

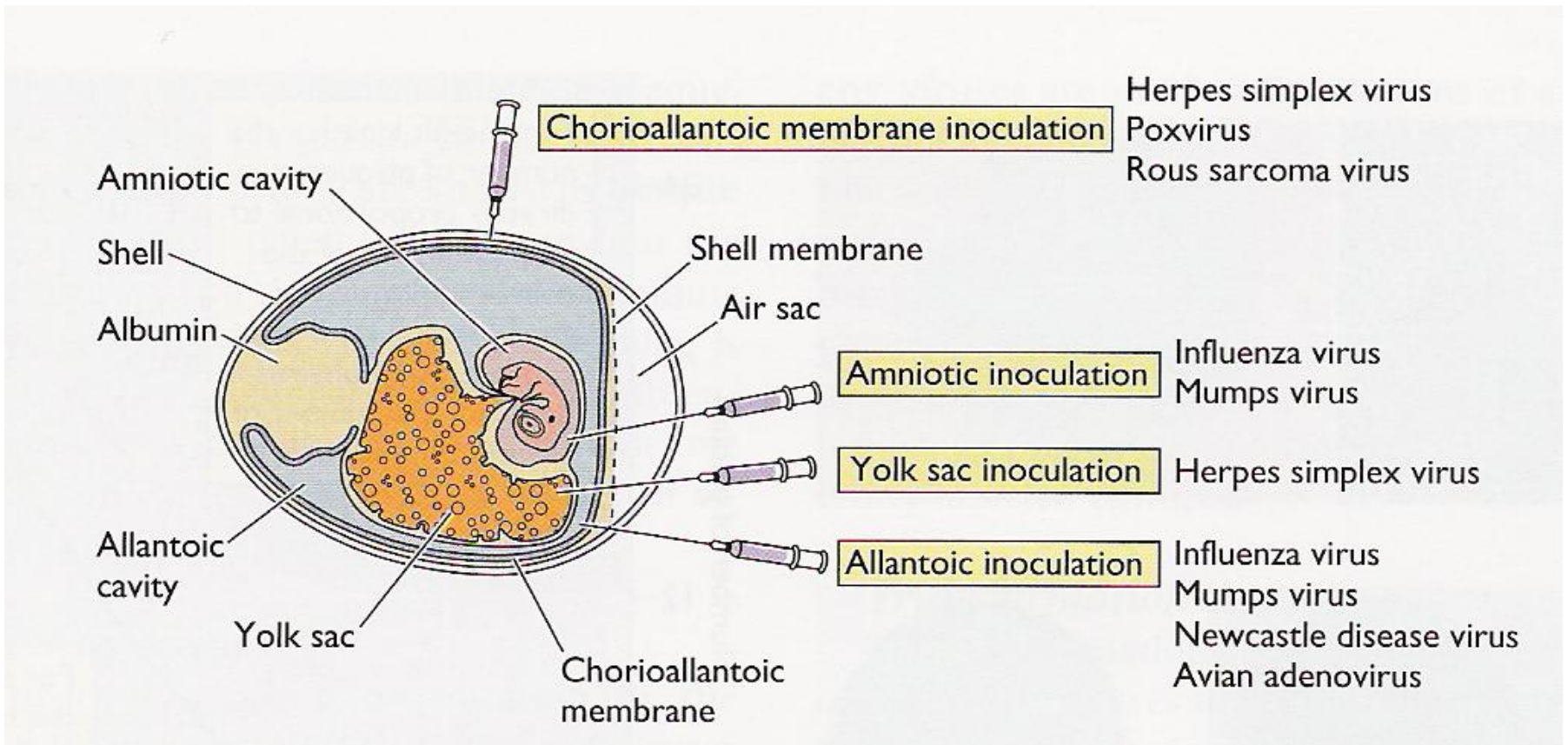
- Serologická diagnostika
 - AI – AGID, ELISA, HI, NI
 - ND – HI, ELISA
- Izolace viru
- Rychlé testy
- Molekulární diagnostika (rRT-PCR) (AI/ND)



Izolace viru

- vzorky – jakékoliv (tkáně, výtěry)
- výhody
 - „zlatý standard“
 - citlivé – jakýkoliv subtyp
- nevýhody
 - nákladné a pracné
 - riziko falešně negativního výsledku (špatné nakládání se vzorkem)
 - nutné speciální vybavení





+ Hirstův test: ke krvinkám se přidá amnionová či allantoická tekutina a po 30 minutách je test vyhodnocován – v případě přítomnosti viru dojde k aglutinaci krvinek

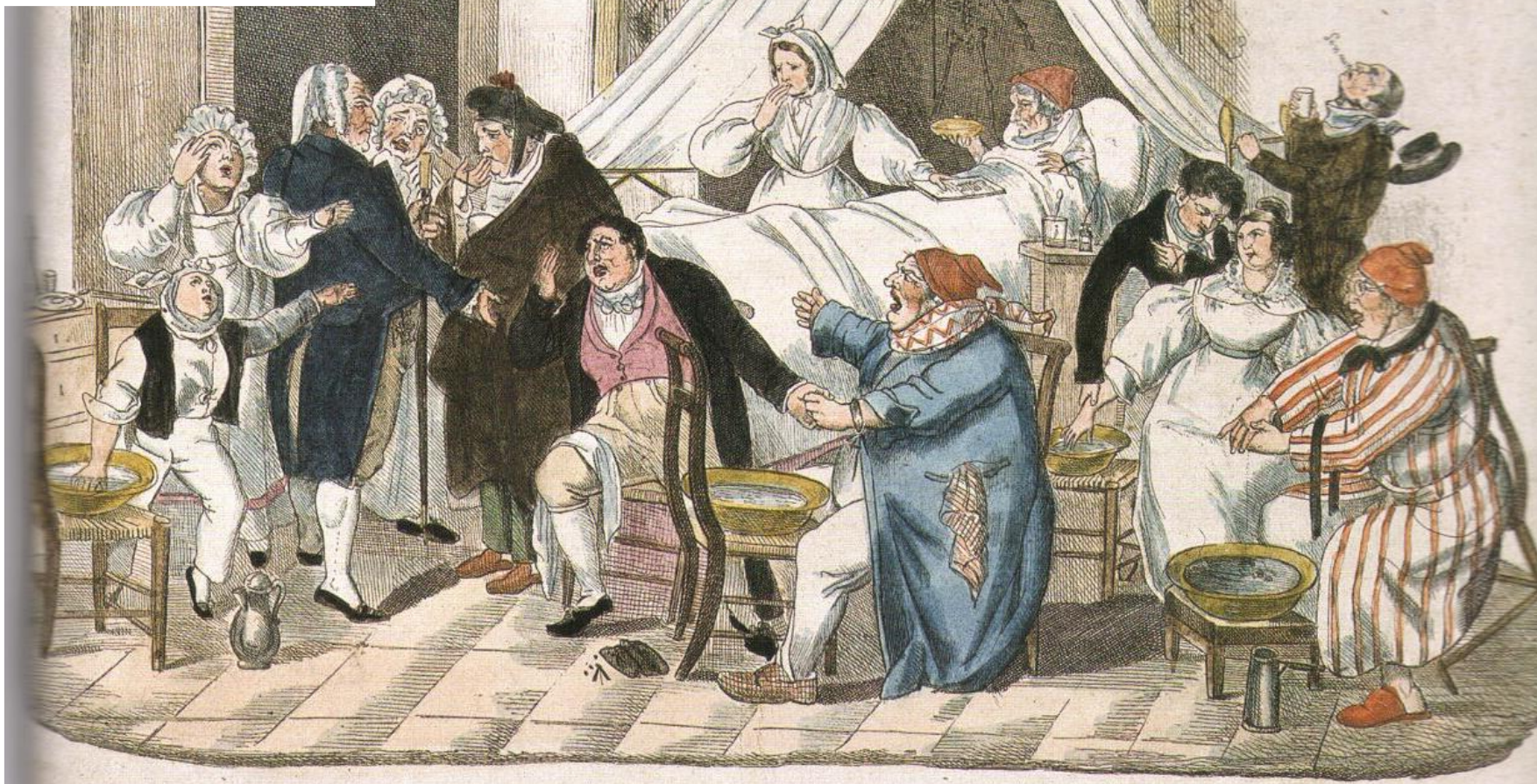
Serologické testy

- Hemaglutinačně-inhibiční test
- ELISA

Rodina ohrožená chřipkou

je připravena dát si ve velkém pouštění žilou. Pouštění žilou bylo oblíbenou, byť neúčinnou léčbou na celou řadu chorob v dobách předtím, než byla známa skutečná podstata některých chorob.

La Grippe



V roce 1918 patřilo mnoho amerických vojenských základen k místům zasaženým epidemií chřipky. Na obr. je chřipkový tábor v Lawrence ve státě Maine, kde byli pacienti léčeni čerstvým vzduchem. Toto opatření bylo používáno jako způsob k zastavení epidemie. Voják na obrázku uprostřed má na obličeji masku, aby se nenakazil.



Antiviral Agents for Influenza

Class/agent	Brand name	Route
M2 inhibitors		
Amantadine	<i>Symmetrel</i>	PO
Rimantadine	<i>Flumadine</i>	PO
NA inhibitors		
Zanamivir (GG167)	<i>Relenza</i>	Inhaled
Oseltamivir (GS4104)	<i>Tamiflu</i>	PO
Peramivir (RWJ-270201)*		PO

*Investigational in USA

Agent	ADR	Severity	Freq	Dose-related
Amantadine	CNS	Mild- severe	10-30%	Yes
	GI	Mild	Common	Yes
Rimantadine	CNS	Mild- moderate	<10%	Yes
	GI	Mild	Common	Yes
Zanamivir	Broncho- spasm	Mild- severe	Very un- common	No
Oseltamivir	GI	Mild	Common	Yes

Amantadin a rimantadin – použití je omezeno jen pro profylaxi a časnou terapii chřipky typu A. Profylaxe je omezena na pacienty s imunodefektem, osoby alergické na chřipkovou vakcínu...

Amantadin – řada nežádoucích účinků postihujících zejm. CNS – halucinace, desorientace

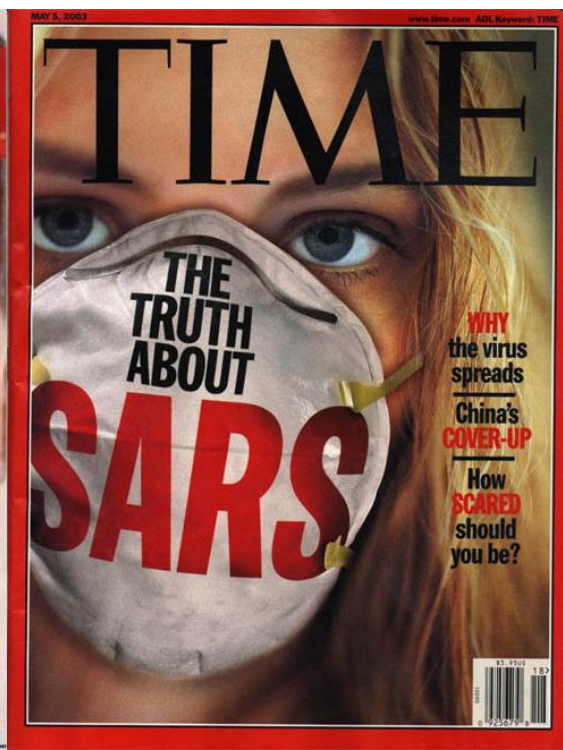
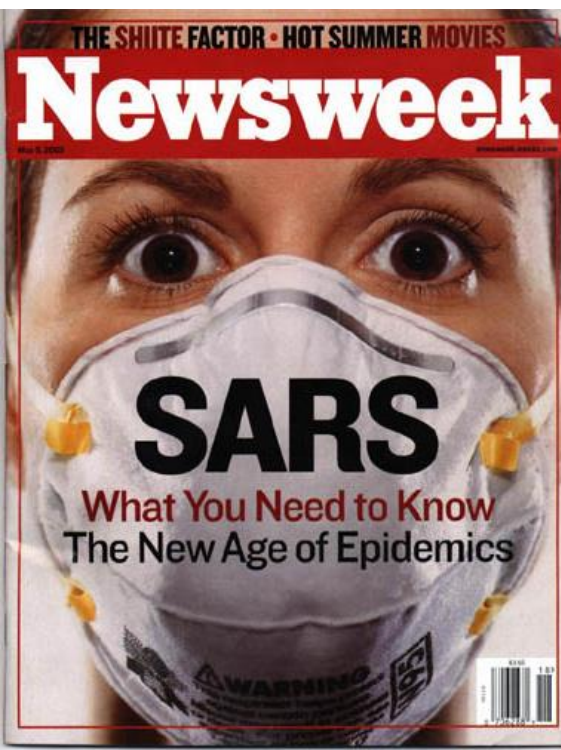
Rimantadin – horečnaté vedlejší účinky

- V obou dvou případech byly popsány rezistentní kmeny viru chřipky



SARS

Těžký akutní respirační syndrom
(Severe Acute Respiratory Syndrome)





Hongkong je označován za hlavní centrum šíření smrtícího viru SARS. Právě z Hongkongu se epidemie rozletěla do celého světa.

Čína

Peking

Hongkong

Hotel Metropole



Luxusní čtyřhvězdičkový hotel Metropole v centru Hong Kongu se stal místem rozšíření SARS

15. února 2003

Lékař JL L z jihočínské provincie Guangdong se ubytovává v 9. patře hotelu Metropole v Hongkongu a cítí nevolnost.

Čína

Peking

Hongkong

Nemocnice Kwong Wha



V nemocnici JL L nakazil čtyři členy personálu, kteří poté nakazili členy svých rodin.

22. února 2003 je lékař hospitalizován v nemocnici Kwong Wha s diagnózou na akutní syndrom zápalu plic. Lékař JL L 4. března na nemoc zemřel. Jde o první známou oběť SARS.

Čína

Peking

Hongkong

Nemocnice Prince of Wales



V hongongské nemocnici Prince of Wales se nakazilo minimálně 70 pacientů a členů personálu

24. února 2003. Další host hotelu Metropole je hospitalizován v nemocnici Prince of Wales, kde mimo jiné přenesl nákazu na pacienta, který po propuštění navštívil bratra na sídlišti Amoy Gardens.

Sídliště Amoy Gardens



SARS se na sídlíšti Amoy Gardens rychle rozšířil a nakazil více než 300 osob. Nejvíce v bloku E.

Hongkong

19. března 2003. Objevuje se teorie, že se virus šíří kanalizací. Pacient, který z nemocnice nákazu přinesl na sídlíště Amoy Gardens, byl neobyčejně infekční.



Let: Hongkong - Singapur



Tři turisté, kteří bydleli v hotelu Metropole, se vraceli pravidelnou leteckou linkou do Singapuru.

23.března 2003 Virus se dostal pravidelnou linkou Hongkong –Singapore do další jihoasijské země. Jednou z cestujících je i šestadvacetiletá letuška Esther Mok. Sama se z nemoci vyléčila, ale nakazila asi 160 lidí.



Let: Hongkong - Hanoj



Šanghajský podnikatel, který byl ubytovaný v hotelu Metropole, odlétá do Hanoje. Je nakažený SARS a virus šíří dál.

26. března 2003 epidemiolog WHO Carlo Urbani diagnostikuje SARS za novou nemoc. Sám se však nakazí a umírá.



The subway system is usually crowded, but during the SARS period, only five people can be seen inside this subway car. (2003 May 11)



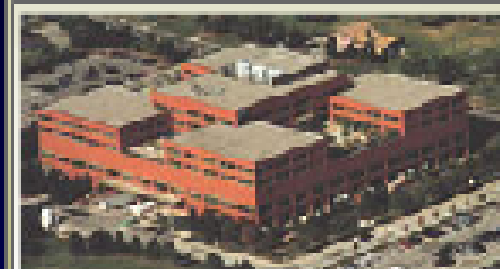
Kvůli zatajování údajů o počtu nakažených SARS byl odvolán čínský ministr zdravotnictví a starosta Pekingu.

28. března Vylidněná čínská metropole Peking se postupně stává „městem duchů“. Vzrůstající počet nově nakažených SARS donutil čínské představitele uzavřít všechny instituce a veřejná prostranství.

K a n a d a

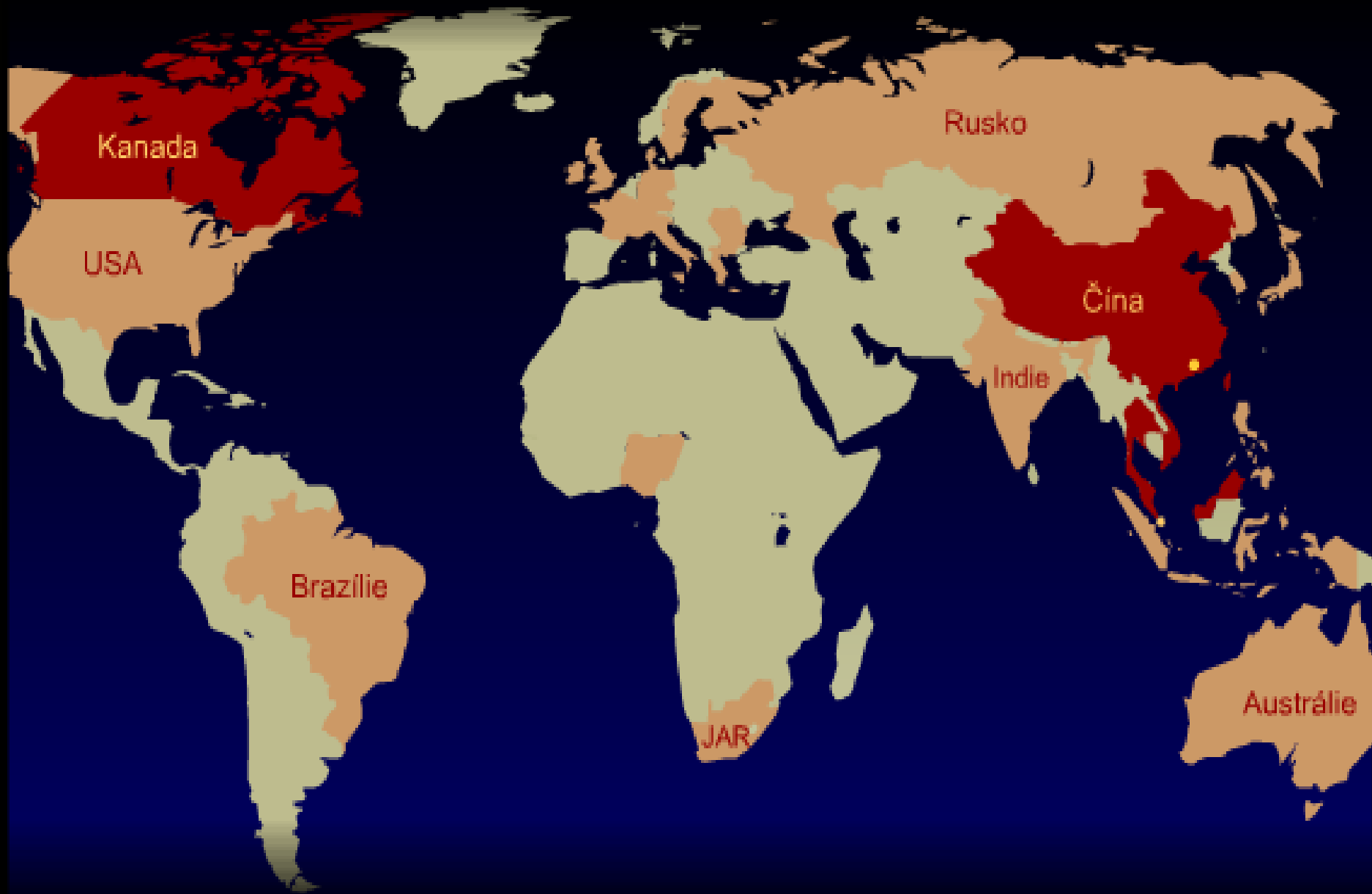
Toronto

Toronto



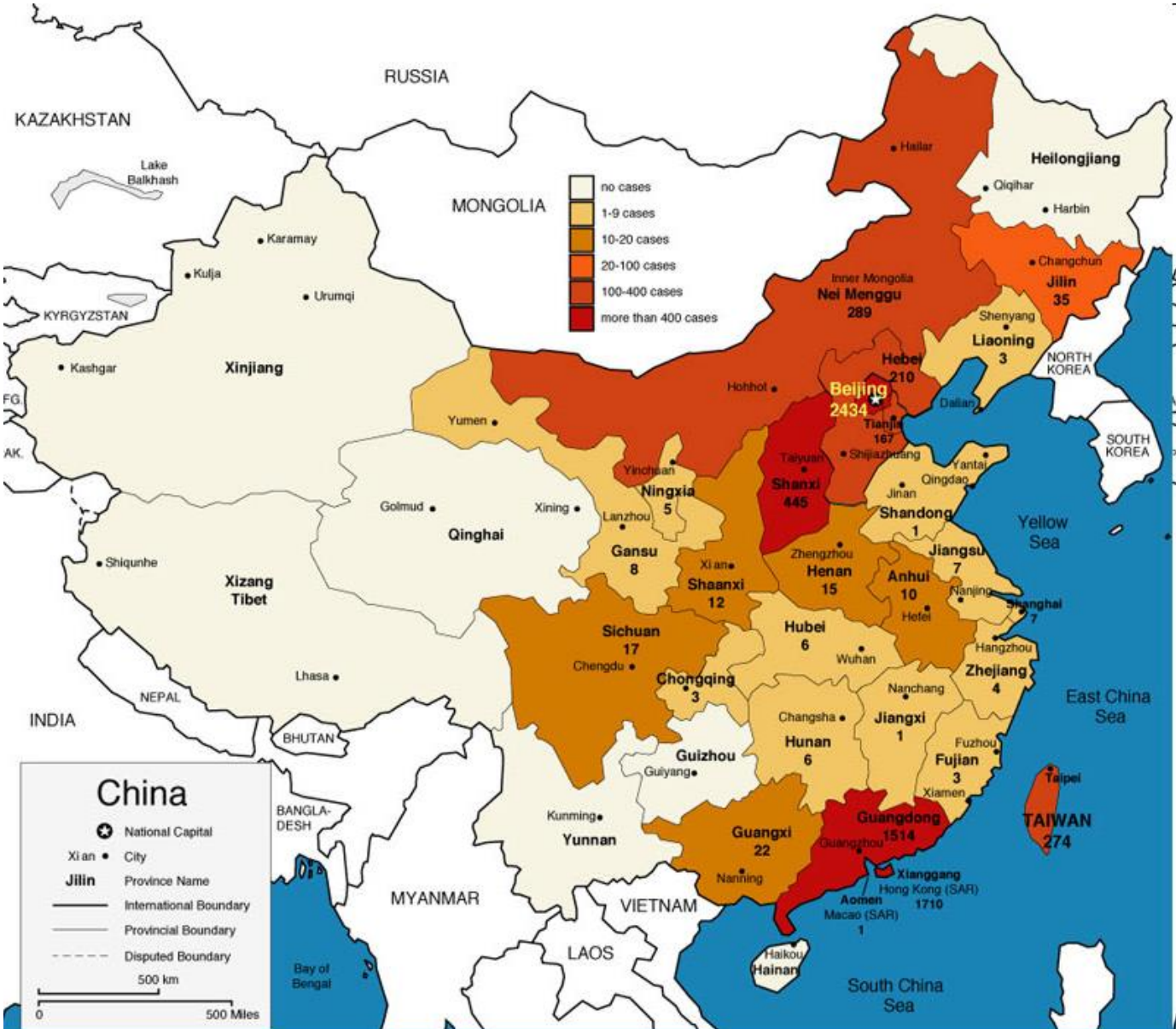
Turista z hotelu Metropole se vrací do Kanady. Než 5. března v nemocnici Scarborough zemřel, nakazil 5 příbuzných.

29. března – nemocnice Scarborough Grace hlásí 132 nakažených a 12 mrtvých. Několik nakažených pochází z katolické skupiny, která má své kořeny na Filipínách. Během jejich setkání se nakazilo 110 lidí.



 státy s výskytem nákazy SARS

 státy kde SARS zabíjel



Country	Cumulative number of case(s)	Number of deaths	Number recovered
Australia	5	0	5
Brazil	1	0	1
Canada	252	38	192
China	5327	348	4933
Colombia	1	0	1
Finland	1	0	1
France	7	0	6
Germany	10	0	9
Hong Kong	1755	298	1429
India	3	0	3
Indonesia	2	0	2
Italy	4	0	4
Kuwait	1	0	1
Macao	1	0	1
Malaysia	5	2	3
Mongolia	9	0	9
New Zealand	1	0	1
Philippines	14	2	12
Republic of Ireland	1	0	1
Republic of Korea	3	0	3
Romania	1	0	1
Russian Federation	1	0	0
Singapore	206	32	171
South Africa	1	1	0
Spain	1	0	1
Sweden	3	0	3
Switzerland	1	0	1
Taiwan	676	84	498
Thailand	9	2	7
United Kingdom	4	0	4
United States	73	0	63
Vietnam	63	5	58
Total	8442	812	7424

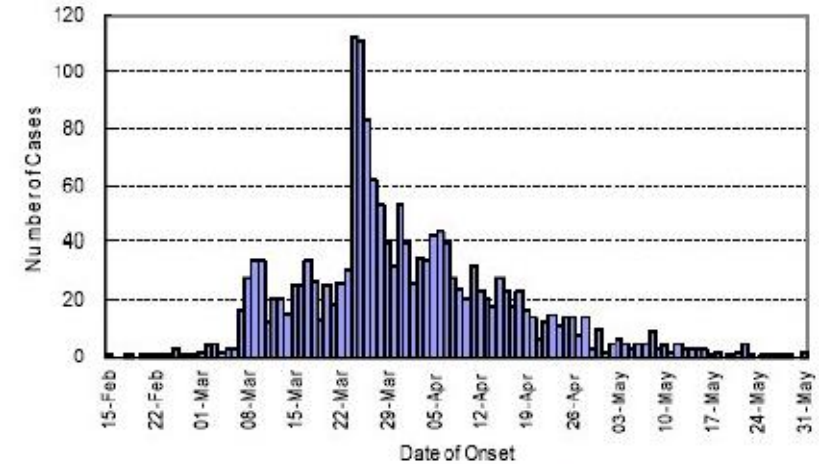


Figure 1. Epidemic curve, Hong Kong; June 16 (from [Yeoh](#)).

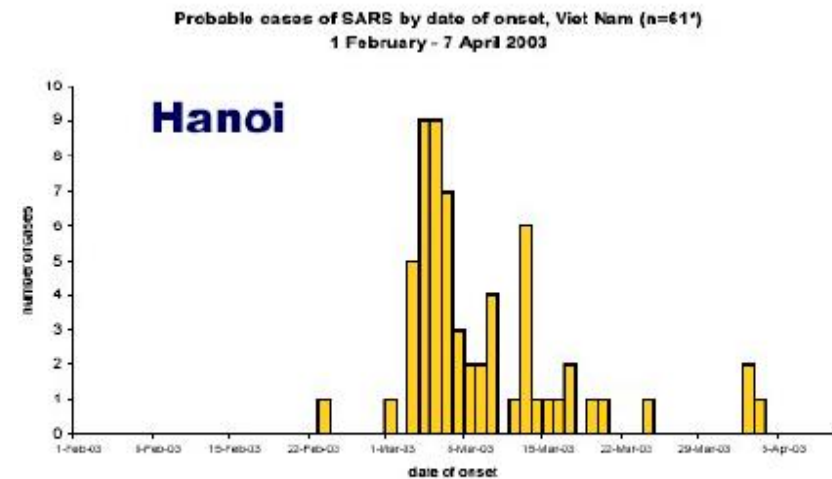


Figure 2. Epidemic curve, Hanoi (from Heymann).

Mortalita 10,39%

16 Hong T, Wang JW, Sun YL, Duan SM, Chen LB, Qu JG, Ni AP et al. Chlamydia-like particles and coronavirus-like particles are found in autopsied specimen of SARS patients through TEM, Journal of Chinese Medicine, 2003, 83(8): 632• 636

© 2001 Nature Publishing Group <http://medicine.nature.com> ARTICLES

A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease

BERNADETTE G. VAN DEN HOOGEN¹, JAN C. DE JONG¹, JAN GROEN¹, THIJS KUIKEN¹, RONALD DE GROOT², RON A.M. FOUCHIER¹ & ALBERT D.M.E. OSTERHAUS¹

¹Departments of Virology and ²Pediatrics, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands
Correspondence should be addressed to A.D.M.E.O.: email: osterhaus@viro.fgg.eur.nl

ARTICLES

🌐👤 Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome

J S M Peiris, S T Lai, L L M Poon, Y Guan, L Y C Yam, W Lim, J Nicholls, W K S Yee, W W Yan, M T Cheung, V C C Cheng, K H Chan, D N C Tsang, R W H Yung, T K Ng, K Y Yuen, and members of the SARS study group*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 15, 2003 VOL. 348 NO. 20

A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome

Thomas G. Ksiazek, D.V.M., Ph.D., Dean Erdman, Dr.P.H., Cynthia S. Goldsmith, M.S., Sherif R. Zaki, M Teresa Peret, Ph.D., Shannon Emery, B.S., Suxiang Tong, Ph.D., Carlo Urbani, M.D.,* James A. Comer, Ph.D., Wilina Lim, M.D., Pierre E. Rollin, M.D., Scott F. Dowell, M.D., M.P.H., Ai-Ee Ling, M.D., Charles D. Humpf, Wun-Ju Shieh, M.D., Ph.D., Jeannette Guarner, M.D., Christopher D. Paddock, M.D., M.P.H.T.M., Paul R Barry Fields, Ph.D., Joseph DeRisi, Ph.D., Jyh-Yuan Yang, Ph.D., Nancy Cox, Ph.D., James M. Hughes, James W. LeDuc, Ph.D., William J. Bellini, Ph.D., Larry J. Anderson, M.D., and the SARS Working Group

Aetiology

Koch's postulates fulfilled for SARS virus



- Profesor Chandra Wickramasinghe z Cardiff University v dopise pro prestižní lékařský časopis The Lancet rozvíjí teorii o tom, že koronavirus vyvolávající SARS je mimozemského původu.

SARS—a clue to its origins?

Sir—We detected large quantities of viable microorganisms in samples of stratospheric air at an altitude of 41 km.^{1,2}

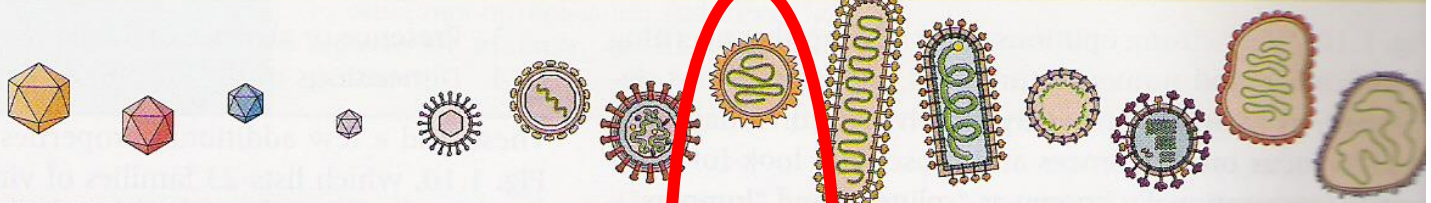
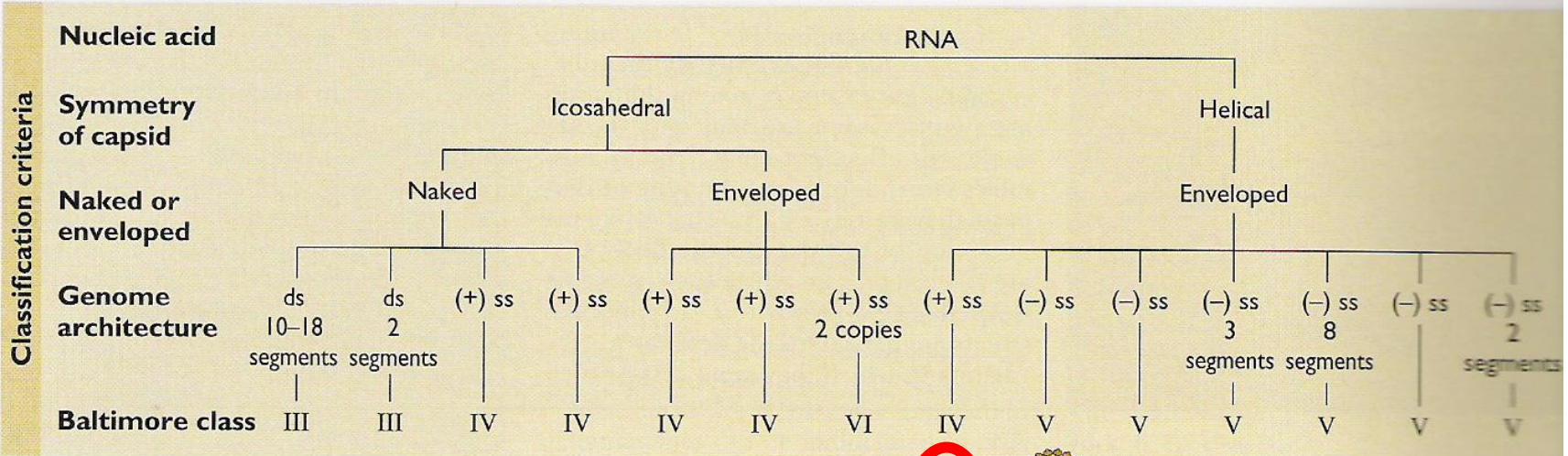
We collected the samples in specially designed sterile cryosamplers carried aboard a balloon launched from the

With respect to the SARS outbreak, a prima facie case for a possible space incidence can already be made. First, the virus is unexpectedly novel, and appeared without warning in mainland China. A small amount of the culprit virus introduced into the stratosphere could make a first tentative fall out East of the great mountain range of the Himalayas, where the stratosphere is thinnest, followed by sporadic deposits in neighbouring areas. If the virus is only

planet. New cases might continue to appear until the stratospheric supply of the causative agent becomes exhausted.

**Chandra Wickramasinghe,
Milton Wainwright, Jayant Narlikar*

**Cardiff Centre for Astrobiology, Cardiff University, Cardiff CF10 3DY, UK (CW); Department of Molecular Biology and Biotechnology, Sheffield University, Sheffield, UK (MW); and Inter-University Centre for Astronomy and Astrophysics, Pune, India (JN)
(e-mail: wickramasinghe@cf.ac.uk)*



Properties	Reo	Birna	Calici	Picorna	Flavi	Toga	Retro	Corona	Filo	Rhabdo	Bunya	Orthomyxo	Paramyxo	Arena
Family name	Reo	Birna	Calici	Picorna	Flavi	Toga	Retro	Corona	Filo	Rhabdo	Bunya	Orthomyxo	Paramyxo	Arena
Virion polymerase	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Virion diameter (nm)	60-80	60	35-40	28-30	40-50	60-70	80-130	80-160	80 x 700-14,000	70-85 x 130-380	90-120	90-120	150-300	50-300
Genome size (total in kb)	22-27	7	8	7.2-8.4	10	12	3.5-9	16-21	12.7	13-16	13.5-21	13.6	16-20	10-14

SARS

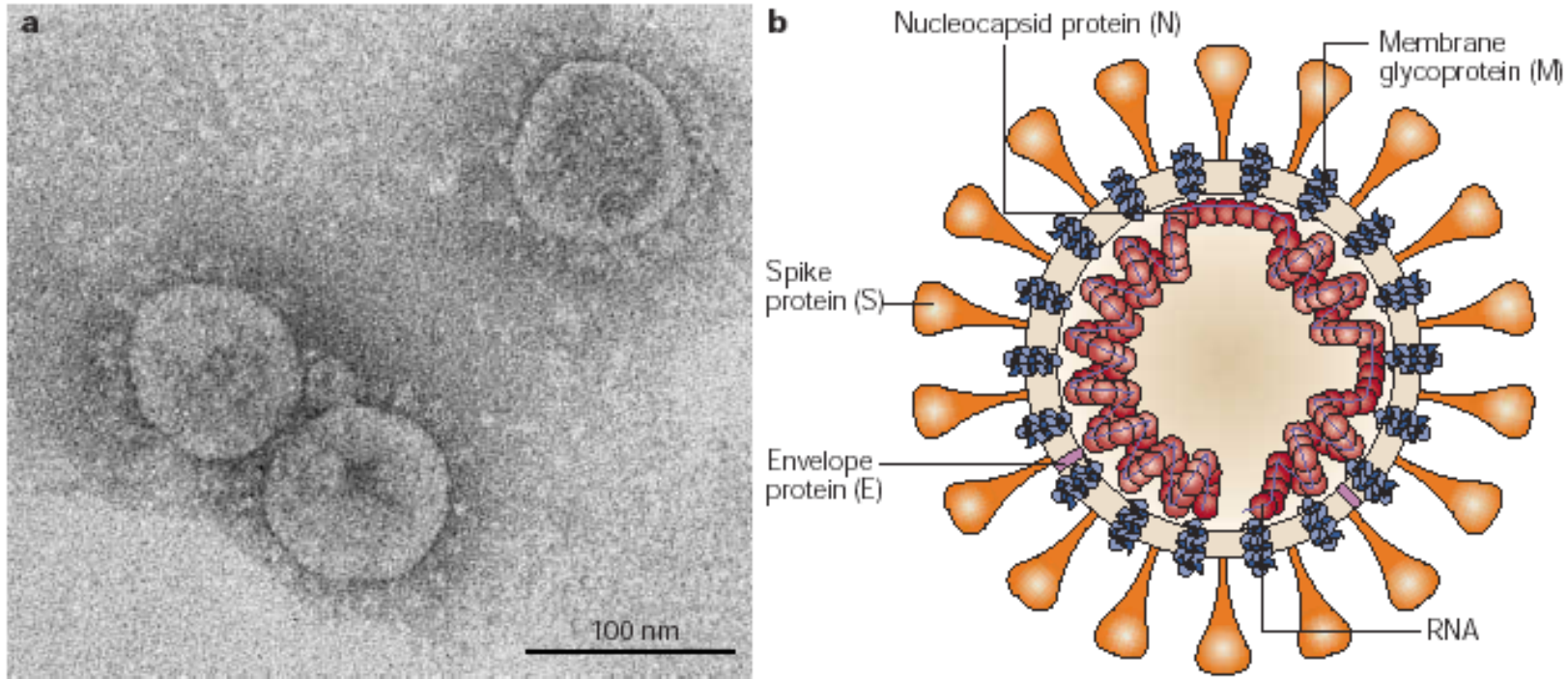
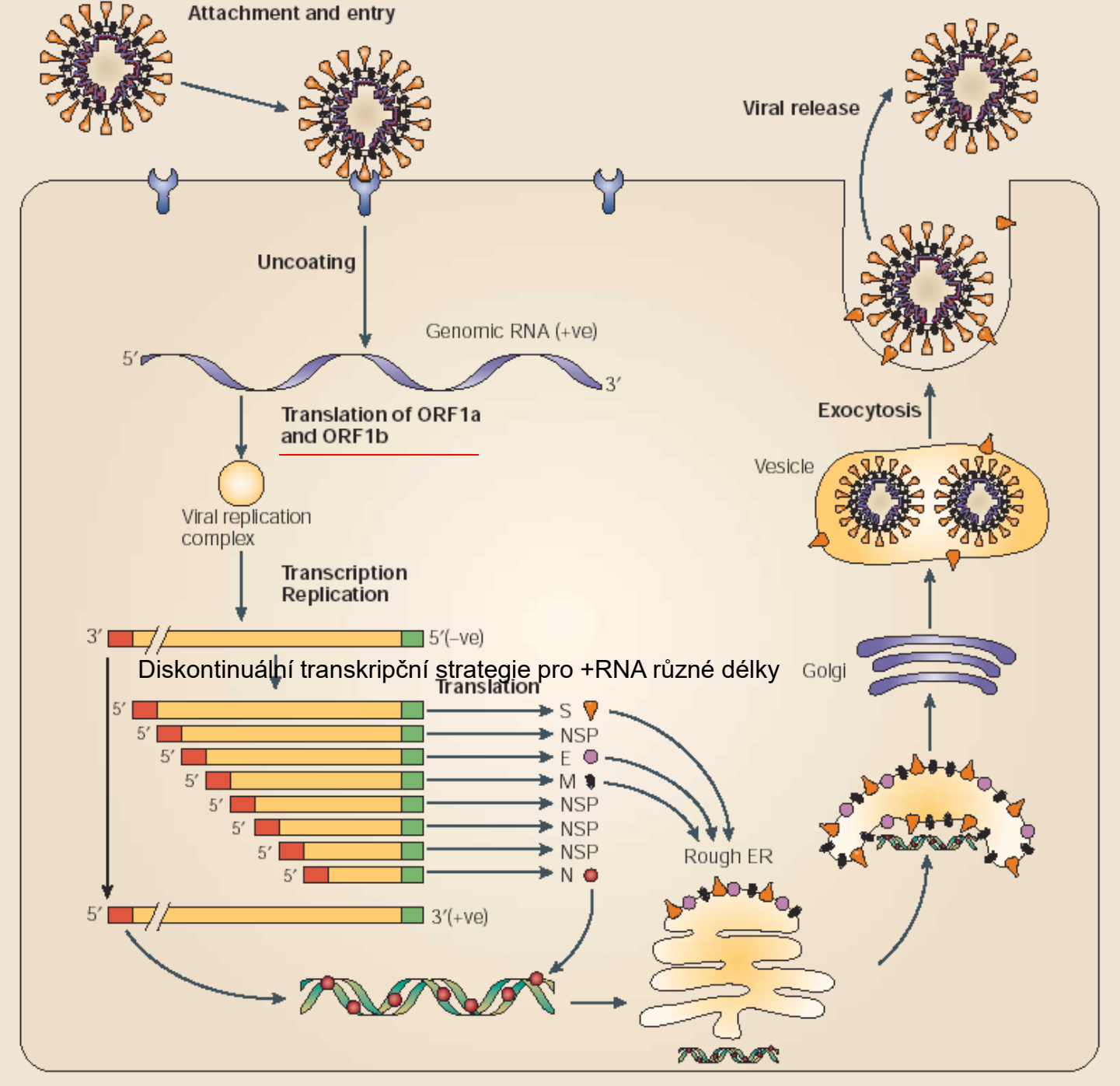


Figure 1 | **Morphology of the SARS coronavirus.** **a** | Electron micrograph of the virus that was cultivated in Vero cells (Image courtesy of Dr L. Kolesnikova, Institute of Virology, Marburg, Germany). Large, club-shaped protrusions consisting of spike protein form a crown-like corona that gives the virus its name. **b** | Schematic representation of the virus. A lipid bilayer comprising the spike protein, the membrane glycoprotein and the envelope protein cloaks the helical nucleocapsid, which consists of the nucleocapsid protein that is associated with the viral RNA. In the case of coronaviruses, the lipid envelope is derived from intracellular membranes.

Kapsida (100 nm) obsahuje +ssRNA o 30 kb; jednu z největších svého druhu
Široká hostitelská specifita koronavirů: od člověka po krocana; obvykle způsobují
respirační onem, enteritidy, hepatitidy nebo infekce CNS, u člověka respirózy.

Replikace SARS-CoV v hostitelské buňce





Cibetka druhu *Paguma larvata* je podezřelá z toho, že je zdrojem koronaviru vyvolávajícího u lidí SARS

Cibetka patří k oblíbeným pochoutkám čínské kuchyně. U šesti cibetek prodávaných na trhu našli vědci koronavirus téměř totožný s koronavirem vyvolávajícím SARS.

Scienceexpress

Report

Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China

Y. Guan,^{1*} B.J. Zheng,^{1†} Y.Q. He,² X. L. Liu,² Z.X. Zhuang,² C.L. Cheung,¹ S.W. Luo,¹ P.H. Li,¹ L.J. Zhang,¹ Y.J. Guan,¹ K.M. Butt,¹ K.L. Wong,¹ K.W. Chan,³ W. Lim,⁴ K.F. Shortridge,¹ K.Y. Yuen,¹ J.S.M. Peiris,¹ L.L.M. Poon¹

¹Department of Microbiology, The University of Hong Kong, University Pathology Building, Queen Mary Hospital, Hong Kong SAR, P.R. China. ²Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong Province, P.R. China. ³Department of Pathology, The University of Hong Kong, University Pathology Building, Queen Mary Hospital, Hong Kong SAR, P.R. China. ⁴Government Virus Unit, Department of Health, Hong Kong SAR, P.R. China.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: yguan@hkucc.hku.hk

†These authors contributed equally to this work.



Čínská policie s divoce žijícími zvířaty zabavenými na tržišti.

Po vyslovení domněnky, že by virus SARS přeskočil na lidskou populaci z cibetek nebo zvířat pojídaných v restauracích a porážených na tržištích či z divokých zvířat, která se zpracovávala na maso v jižní Číně, zahájili Číňané program porážek, při nichž vybili přes 10 000 cibetek a dalších zvířat podezřelých z toho, že jsou nosiči virus SARS.

Table 1: Superspreaders: Number of infected persons and outcome

Age	City	O→H*	Co-morbid conditions	Infected persons**	Outcome	Reference
64	Hong Kong	7	n.a.	13 p+s	dead	MMWR 52: 241-8
47	Hanoi	3	none	20 p	dead	WER 78: 73-4
26	Hong Kong	>5	none	112	alive	Lee, NEJM
22	Singapore	4	none	21 p, 3 s	alive	MMWR 52: 405-11
27	Singapore	3	none	23 p, 5 s	alive	MMWR 52: 405-11
53	Singapore	n.a.	Diabetes, ischemic heart disease	23 p, 8 s	dead	MMWR 52: 405-11
60	Singapore	n.a.	Chronic kidney disease, diabetes	62 p+s	alive	MMWR 52: 405-11
64	Singapore	3	Ischemic heart disease, left ventricular failure	12 p, 3 s	alive	MMWR 52: 405-11
n.a.	Toronto	6	Congestive heart failure	44 p	dead	Donald Low
43	Taiwan	6	Diabetes, peripheral vascular disease	137 p	dead	MMWR 52: 461-6

* Days between onset of illness and hospitalization

** p = probable case; s = suspected case

n.a. = not available

„Superpřenašeči“

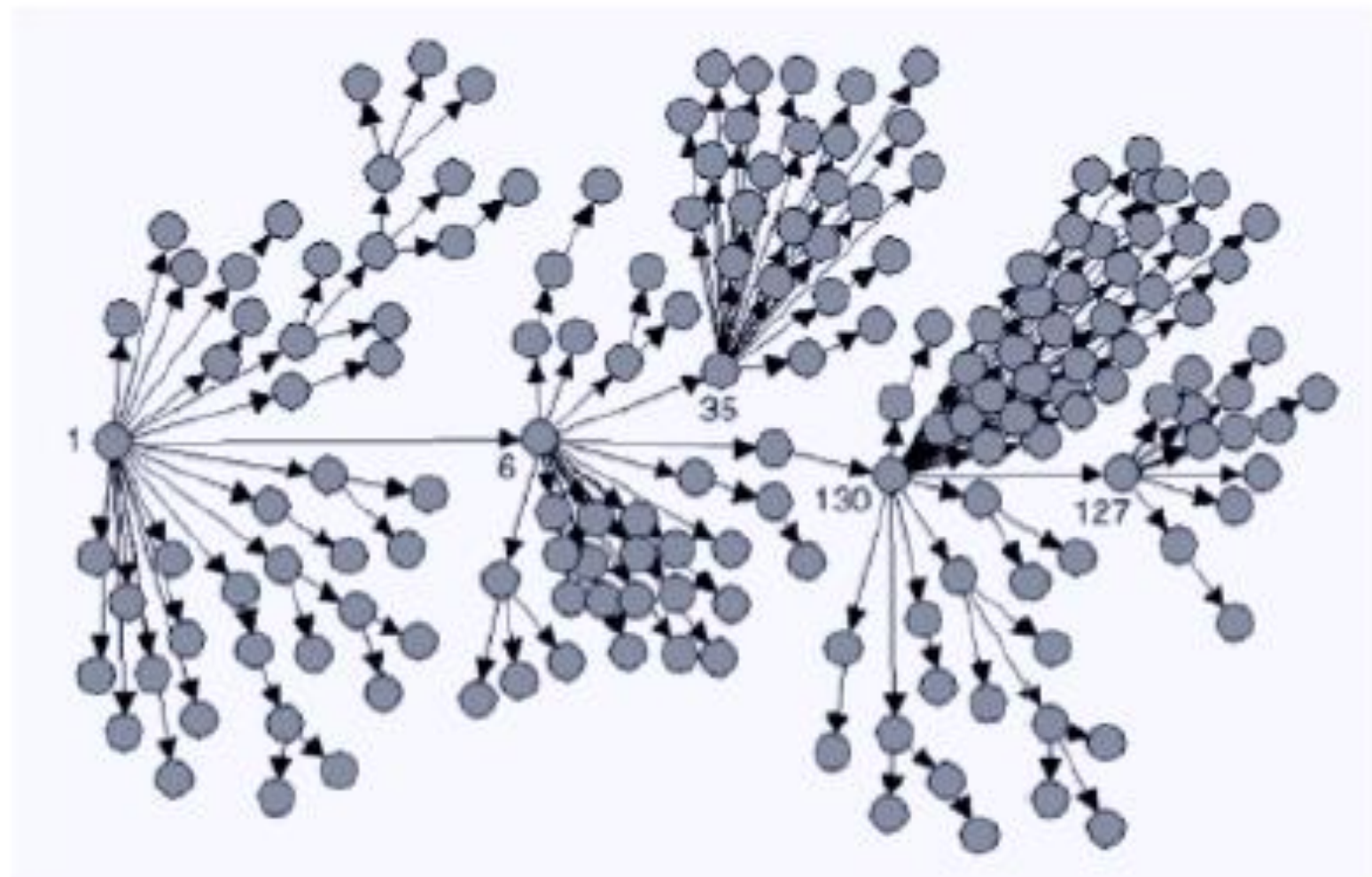
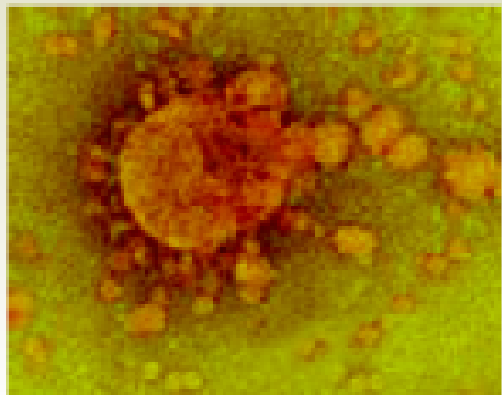
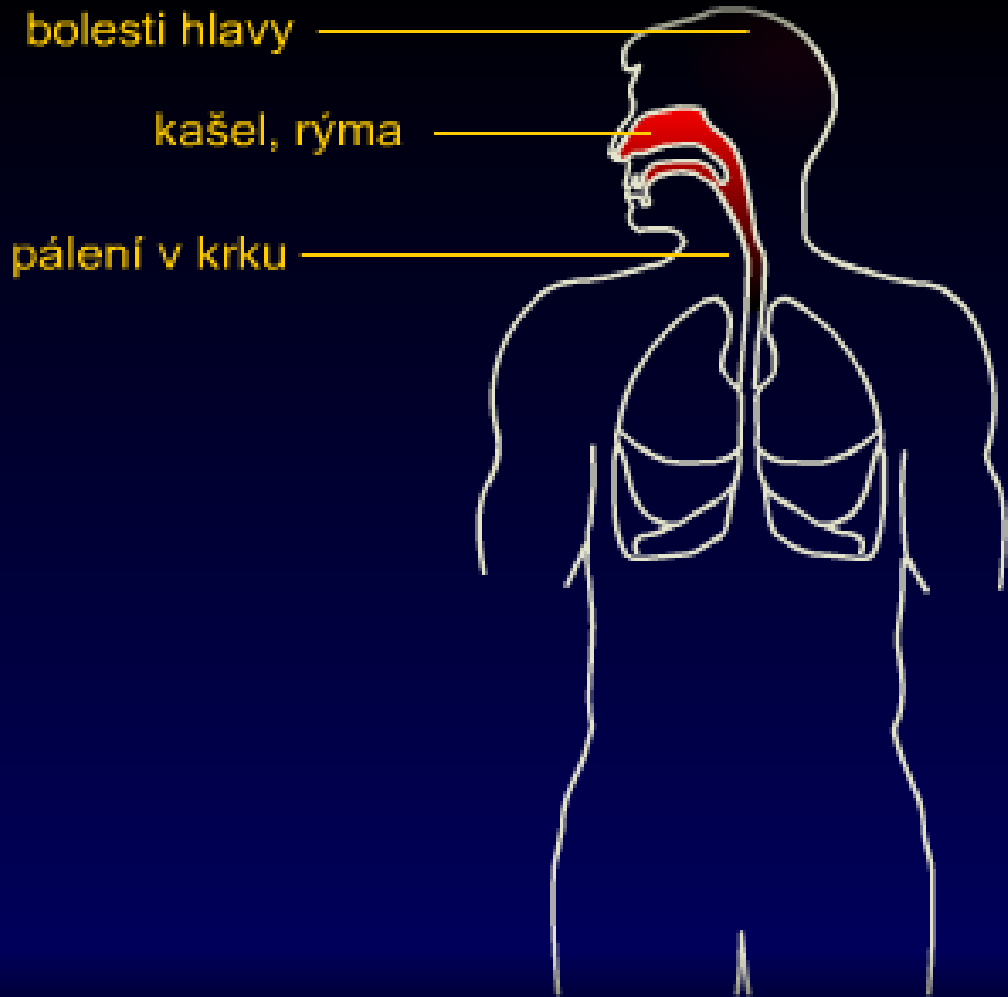


Figure 5. Probable cases of severe acute respiratory syndrome, by reported source of infection — Singapore, February 25–April 30, 2003 (from [MMWR 52: 405-11](#))

Smrtící virus SARS



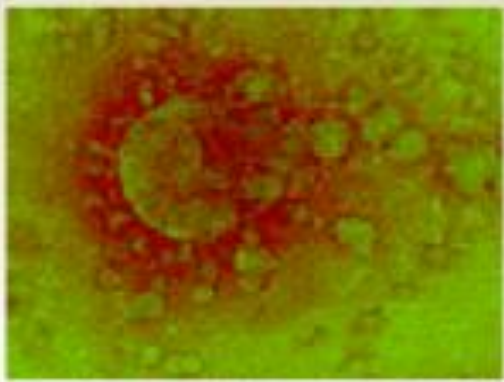
Rychle mutující koronavir SARS



SARS:

Nemoc začíná jako obyčejná rýma, chřipka či nachlazení.
Inkubační doba viru může být až 10 dnů.

Smrtící virus SARS

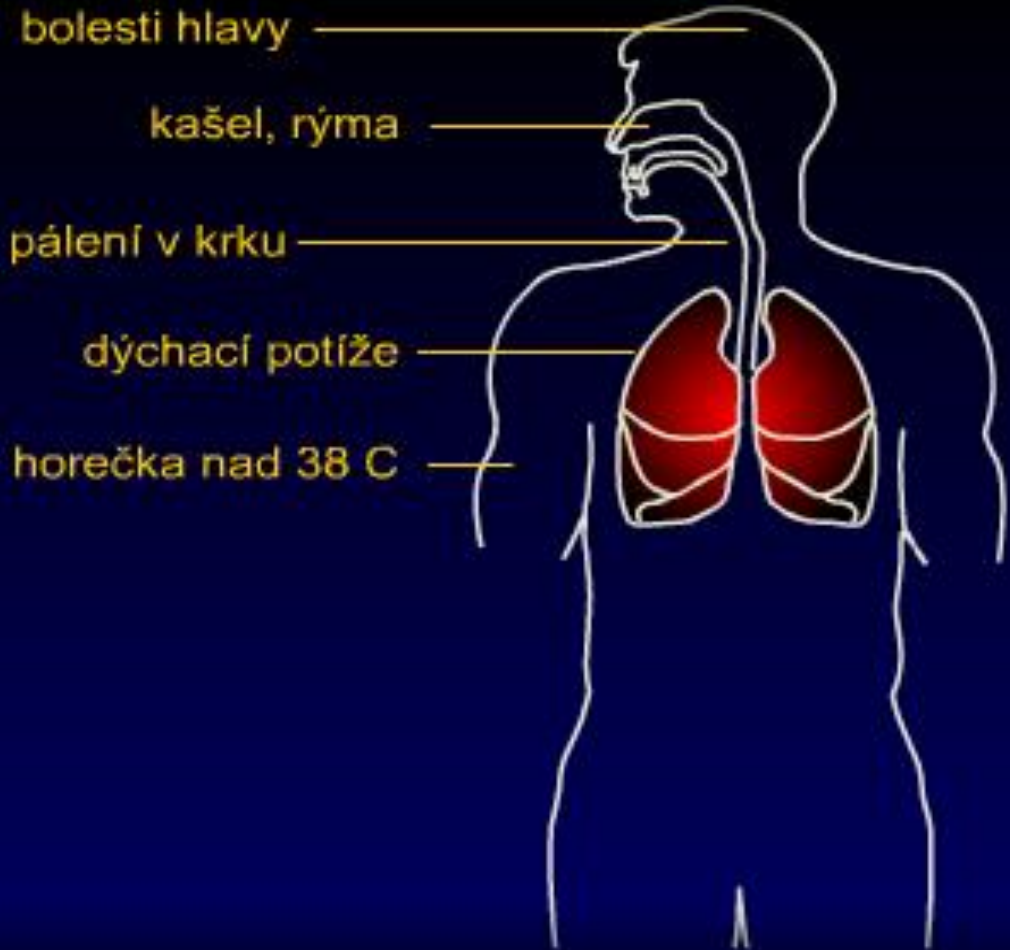


Rychle mutující coronavir SARS

Útok na lidský organismus

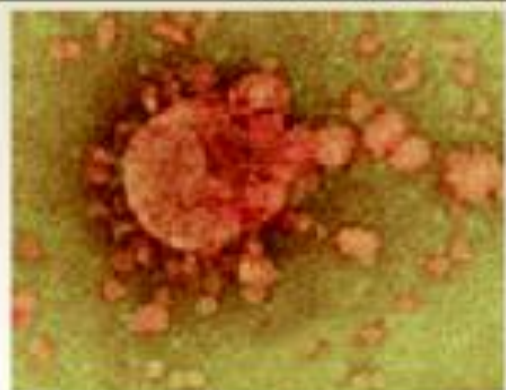


Zasažená plíce



Virus se dostane do dýchacího systému a postupuje níže do plic, což vede často k dýchacím potížím. Pacient trpí horečkami nad 38 stupňů Celsia

Smrtící virus SARS



Rychle mutující koronavir SARS

Útok na lidský organismus



Zasažená plíce



Kromě dýchacího ústrojí však postihuje také gastrointestinální trakt.
Virus rychle mutuje.



- Přežívá na povrchu předmětů i několik hodin.
- Přenos nákazy je možný i dotykem.
- Dlouho vzdoruje v moči a stolici. Ve stolici lidí s průjmovým onemocněním přežívá i několik dní, protože mu svědčí alkalické prostředí. Ve stolici zdravých lidí přežívá kratší dobu.
- Velmi dobře se mu daří při 4 °C, kdy přežívá i tři týdny.



Speciální kamera na mezinárodním letišti Incheon v Jižní Koreji měří tělesnou teplotu pasažérů přilétajících z Číny. Tímto způsobem byla v druhé polovině roku 2003 zjišťována možná nákaza SARS. Kontrolní opatření zjevně sehrála zásadní roli při prevenci dalšího šíření nemoci a prolomení řetězce přenosu, třebaže určitou roli při rychlém zmizení choroby patrně sehrálo i štěstí nebo vrtkavost viru SARS.

„V průběhu krize SARS byla zjevná analogie s válkou. U této choroby šlo o napadení neviditelným útočníkem, na nějž musely státy reagovat stejně jako na jakýkoliv jiný útok – zmobilizováním zdrojů, aby útočníka zahnały. Mnoho zemí si uvědomilo, že skutečným ohrožením bezpečnosti nebudou útočící armády, ale neznámí mikrobi.“

THOMAS ABRAHAM, *MOR JEDENADVACÁTÉHO STOLETÍ: PŘÍBĚH SARS* (2005)
(EPIDEMIE SARS SE ODEHRÁVALA VE STEJNÉ DOBĚ JAKO PŘÍPRAVY NA VÁLKU
V IRÁKU A JEJÍ NÁSLEDNÉ ZAHÁJENÍ.)

Léčba

- Kromě interferonu-beta není k dispozici žádná dostupná vakcína nebo lék
- Bylo provedeno rozsáhlé skrínování všech možných potenciálních léků, ale neúspěšně
- siRNA jako obvykle zklamala
- Proti infekci SARS-CoV účinkují protilátky z rekonvascentního séra
- Vakcinace ve vývoji a testování – inaktivovaný virus, též různé molekulárně-biologické přístupy pro konstrukci nového typu vakcíny
(za normálních podmínek by vývoj vakcíny trval 6-8 let)



První inaktivovaná SARS vakcína

GLYCIRHIZIN výtažek z lékořice

Objevila se látka účinnější než dosud používaný ribavirin.



Lékořice (*Glycyrrhiza glabra* L.)

- Látku zvanou **glycirhizin** otestovali s úspěchem proti **koronaviru** němečtí vědci z lékařské fakulty ve Frankfurtu.
- Látka však účinkuje až ve vysokých koncentracích, čímž je pro praktickou léčbu nevhodná.
- Snaha je vyvinout molekulu odvozenou od glycirhizonu s podstatně větším účinkem.

- **Sérum pacientů, kteří se uzdravili, proti koronaviru zabírá. Podobně účinky má na virus i sérum zvířat nakažených blízce příbuzným virem.**
- **Od konce března 2003 bylo tímto způsobem léčeno v hongkongské nemocnici The Prince of Wales Hospital asi 70 pacientů. Ti se uzdravovali mnohem rychleji než pacienti léčení antivirovým preparátem ribavirin v kombinaci se steroidními hormony.**

Rhinoviry

Čeleď: Picornaviridae

Rod: Rhinovirus

Druhy

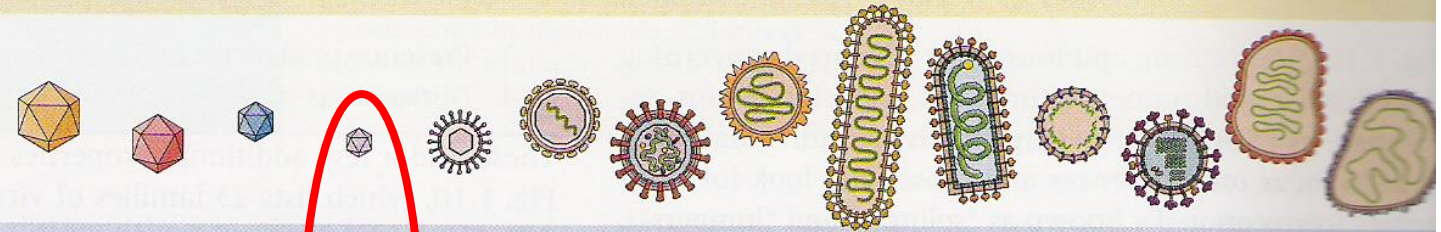
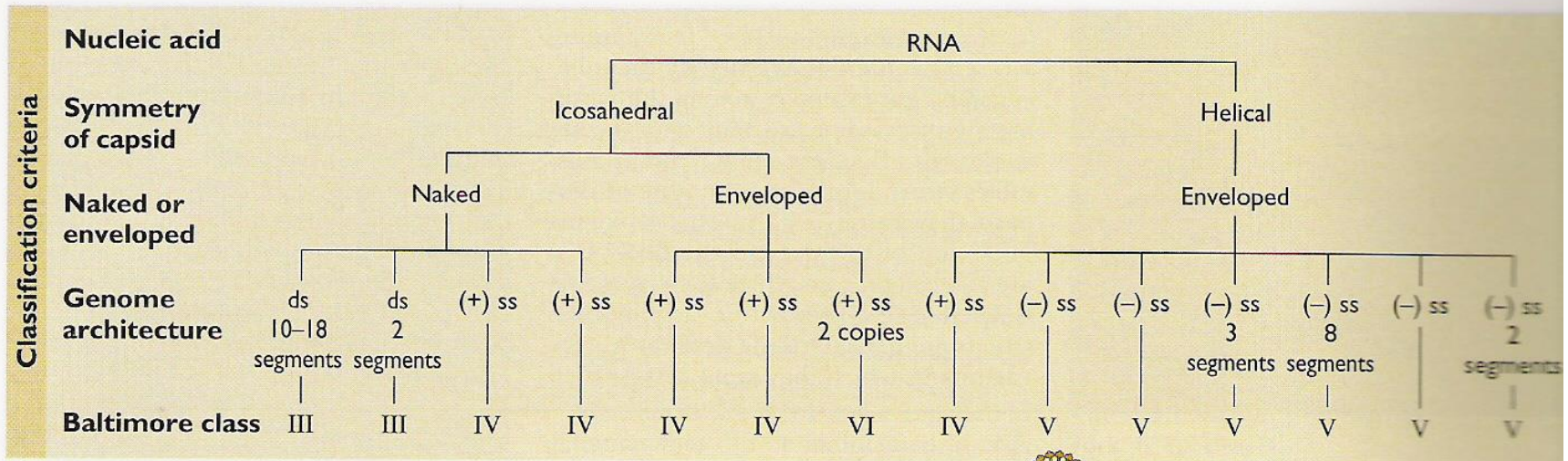
Human rhinovirus A (HRV-A)

Human rhinovirus B (HRV-B)



(from the Greek rhin-, which means "nose")

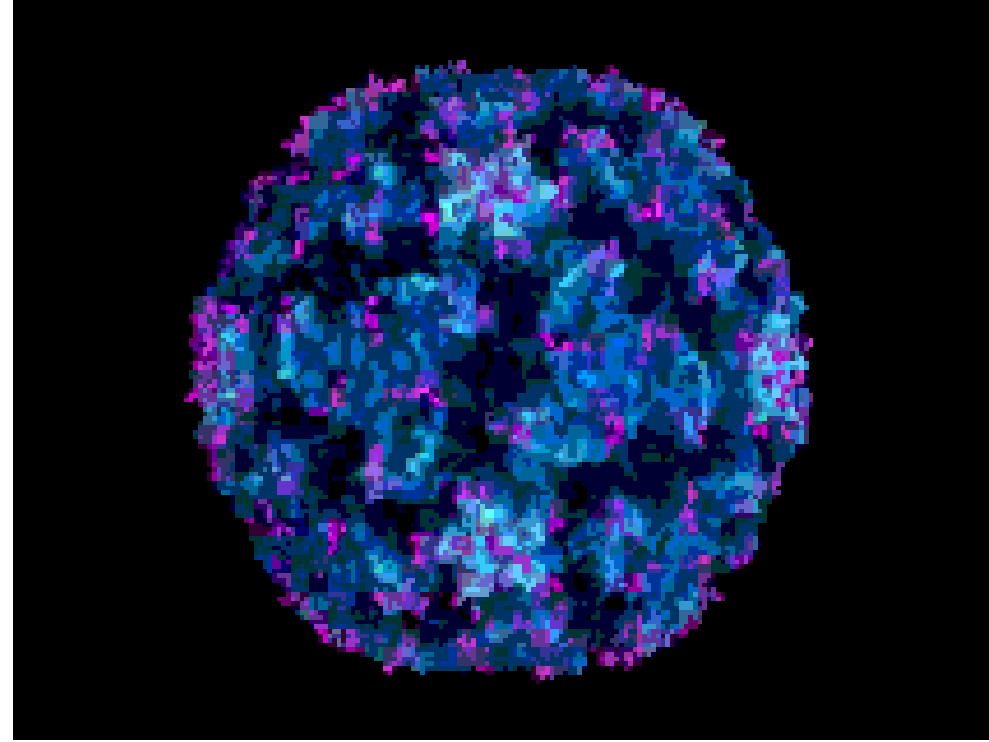
Rhinoviry způsobují nejčastější běžnou virovou infekci u člověka – běžné nachlazení, rýmu. Více než 105 serotypů rhinovirů způsobuje nachlazení.



Properties	Reo	Birna	Calici	Picornavirus	Flavi	Toga	Retro	Corona	Filo	Rhabdo	Bunya	Orthomyxo	Paramyxo	Arena
Family name	Reo	Birna	Calici	Picornavirus	Flavi	Toga	Retro	Corona	Filo	Rhabdo	Bunya	Orthomyxo	Paramyxo	Arena
Virion polymerase	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Virion diameter (nm)	60-80	60	35-40	28-30	40-50	60-70	80-130	80-160	80 x 790-14,000	70-85 x 130-380	90-120	90-120	150-300	50-300
Genome size (total in kb)	22-27	7	8	7.2-8.4	10	12	3.5-9	16-21	12.7	13-16	13.5-21	13.6	16-20	10-14

Velikost genomu: 7,2 – 8,5 kb, na 3' konci poly(A)

Kapsida ikozaedr. struktury, sestávají ze 4 strukturních virových proteinů VP1-4



VP1 až VP3 tvoří hlavní kostru kapsidu, VP4 vyplňuje prostor mezi kapsidou a RNA
Protilátky jsou tedy namířeny proti VP1-3.

Způsob přenosu: kapénková infekce (vdechnutí kapének obsahujících virus)
ale také pomocí kapének, které ulpí na ruku nebo předmětech
a jsou pak zaneseny do nosu či očí (rhinoviry jsou vysoce stabilní,
ale jsou náchylné k vyšší teplotě).

Infekce probíhá velmi rychle. Virus se zachytí na receptor respiratorních epitelálních buněk již asi za 15 min poté, co vstoupí do dýchacího traktu.

Inkubační doba 8-10 hodin.

Během infekce se vylučují vysoké titry viru v nosních sekretech.

Proč teče při rýmě z nosu? Protože infikované buňky vylučují řadu molekul vč. histaminu,
který stimuluje produkci nazálního sekretu.

Rhinoviry nepronikají do dolních dýchacích cest, protože se špatně replikují při 37°C.

Vakcína? Hm, těžko. Vakcína by musela obsahovat všech 105 známých serotypů a je otázkou kolik dalších dosud neznámých.