

Грип А H5N1 – „птичи грип“

Д-р Абдул Кахтан

Катедра по инфекциозни и паразитни болести, СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров“

Резюме

H5N1 е подтип на грипния вирус тип А и е известен като „птичи грип“, като може да предизвика заболяване при хора и много други животински видове. Като и при другите вируси на грипа, щамовете H5N1 са два вида, „високопатогенен грип“ (HPAI) и „нископатогенен“ (LPAI) птичи грип. Грипните вируси по птиците, които причиняват високопатогенния грип, са силно вирулентни и нивото на смъртността в заразените стада често достига 100%. Един щам на HPAI – H5N1, се е разпространявал в световен мащаб след първата поява в Азия. Този подтип е силно ензоотичен (в много птичи популации), особено в Югоизточна Азия. Нископатогенните вируси имат незначителна вирулентност, но тези вируси могат да служат като прогенитори за HPAI вируси. Съществува потенциална опасност грипния вирус H5N1 да мутира и се адаптира за предаване от човек на човек, което би поставило човечеството пред опустошителна грипна пандемия. Според Организацията по храна и земеделие една епидемия от птичи грип би била особено опасна, но заболяването при селскостопански птици може да се поддържа под контрол чрез ваксинация.

Ключови думи: високопатогенен птичи грип (HPAI), силна вирулентност, висока смъртност, мутиране на H5N1, потенциална опасност, Организация за храна и земеделие.

Influenza A virus subtype H5N1

Abdul Kahtan

SHIPD „Prof. Ivan Kirov“

Abstract

Influenza A virus subtype H5N1, also known as „bird flu“, A (H5N1) is a subtype of the Influenza A virus which can cause illness in humans and many other animal species. As with other flu viruses, H5N1 strains are of two types, highly influenza „(HPAI) and low pathogenic (LPAI) avian flu. Viruses of the avian flu that causes a high pathogenic avian influenza are highly virulent, and the mortality rate in infected flocks, often reaching 100%. One strain of HPAI H5N1 is distributed worldwide since the first outbreak in Asia. It is enzootic in many bird populations, especially in Southeast Asia. Low pathogenic viruses have negligible virulence, but these viruses can serve as progenitors to HPAI viruses. There is a potential H5N1 influenza virus to mutate and adapt to predate from person to person, and which put humanity before the devastating influenza pandemic. According to FAO's avian influenza is an emergency and pathogenicity H5N1 continues to gradually increase in endemic areas but the avian influenza disease situation in farmed birds is being held in check by vaccination.

Key words: LPAI (Low pathogenic avian influenza); highly pathogenic influenza (HPAI); strong virulence; mortality; mutation of H5N1; potentially; FAO (Organisation for Food and Agriculture)

Птичият грип се причинява от грипния вирус тип А, подтип H5N1, известен като А (H5N1) или просто H5N1, който може да предизвика заболяване при хора и много други животински видове.¹ Птичи – адаптиран щам на H5N1, наречен „високо патогенен грип (HPAI H5N1) по птиците от тип А от подтип H5N1“, е причинител на грип H5N1 при хората, известен като „птичи грип“. Този подтип е силно ензоотичен в много птични популации, особено в Югоизточна Азия.² Единадесет огнища на H5N1 са били докладвани в света през юни 2008 г. В пет страни (Китай, Египет, Индонезия, Пакистан и Виетнам) в сравнение с 65 огнища през юни 2006 г. и 55 през юни 2007 г. На 21 декември 2009 г. СЗО съобщи за общо 447 случая при човека, довели до смъртта на 263 души.⁴

Вирулентност

H5N1 е мутирал в различни щамове с различни патогенни свойства: някои са патогенни за един вид (хора или животни), а други щамове са патогенни за множество видове организми. Чрез **антигенен грифт H5N1** е мутирал в десетки разновидности на високопатогенен грип.^{32, 31}

Антигенните вариации не променят изцяло субтипа на Н и N, но имунитетът към предхождащия новите вариации субтип не може да предпази хората достатъчно и така възникват огнищни и по-големи епидемии. Съществува потенциална опасност грипният вирус H5N1 да мутира и се адаптира за предаване от човек на човек, което би поставило човечеството пред опустошителна грипна пандемия.

Механизми на възникване и предаване на птичи грипния вирус

H5N1 се свързва преференциално с един тип галактозни рецептори, които се намират по дихателните пътища на птиците, от носа до белите дробове, които при хората са разположени само в и около алвеолите. Поради това вирусът не се отделя лесно чрез кашлица и кихане, който е обичайният механизъм за предаване.^{49, 50, 51}

H5N1 се разпространява главно посредством домашни птици, както и при миграции на заразени птици и птичи продукти. Хората с H5N1 инфекция са обикновено заразени от пилета. Мигриращите водоплаващи птици (дивни патици, гъски и лебеди) са носители на H5N1, често без клинично проявено заболяване.^{52, 53}

Заразените птици предават H5N1 чрез слюнка, носни секрети, фекалии и кръв. Други животни могат да се заразят с вируса чрез директен контакт с тези телесни течности или при контакт с повърхности, замърсени с тях. H5N1 остават инфекциозни повече от 30 дни при 0° C (32.0° F) (над един месец температурата на замръзване) или 6 дни при 37° C (98.6° F) (една седмица при температура на човешкото тяло), така че при най-обикновени температури те продължават да са вирулентни в околната среда в продължение на седмици. Тъй като мигриращите птици са сред носителите на високпатогенна инфлуенца H5N1 на вируса, той се разпространява до всички части на света. През октомври 2004 г. бе доказано, че водни птици са пряко свързвани с разпространение на високпатогенен щам на H5N1 по врани, гълъби и други птици, както и нарастващата способност на вируса да зарази и бозайници.⁵⁹

Генетика и генетична структура

Първият познат щам на A(H5N1) е HPAI (наречен грип А вирус/кокоши/Шотландски/59), при заразяване, с който са намерили смъртта си две пилета в Шотландия през 1959 г., но този щам е много различен от текущия високпатогенен щам на H5N1. Доминиращият щам на HPAI А (H5N1) през 2004, еволюиращ от 1999–2002, е довел до създаване на Z генотип.²² Той също така е наречен „азиатски щам HPAI А (H5N1)“. Азиатският щам HPAI А (H5N1) е разделен на два антигенни подтипа – **подтип 1** включва човешки и птичи изолати от Виетнам, Тайланд, Камбоджа и птичи изолати от Лаос и Малайзия и **подтип 2** – изолирани от птици в Китай, Индонезия, Япония и Южна Корея преди разпространение на запад към Близкия изток, Европа и Африка. Именно този подтип вируси според СЗО са основния отговорник за човешките H5N1 инфекции, които са настъпили в края на 2005 г. и 2006 г. Посредством генетични анализи бяха определени 6 щамове на подтип 1, три от които имат обособено географско разпространение и са замесени в човешки инфекции: това са щам 1 – разпространен в Индонезия, щам 2 – разпространен в Европа, Близкия изток и Африка (наречена ЕМА) и подтип 3 – в Китай.^{11, 23, 24}

Както и при други вируси на грип, H5N1 щамове са два вида, „високпатогенен грип“ (HP) и „нископатогенен“ (LP). Вирусите на грипа по птиците, които причиняват HPAI, са силно вирулентни и нивото на смъртността в заразените стада често достига 100%. LPAI вирусите имат незначителна вирулентност, но те могат да служат като прогенитори за HPAI вируси. Сегашният щам H5N1, отговорен за смъртта на заразените птици в целия свят, се означава като HPAI; всички други щамове на H5N1, включително и тези в Северна Америка, са причислени като LPAI щамове. Във всички HPAI щамове, идентифицирани до момента, са участвали H5 и H7. Разликата се отнася до патогенност при домашни птици, а не хората.²⁷ H5N1 е подтип на грипния вирус А от рода Influenzavirus А от семейство *Orthomyxoviridae*. Както всички други подтипове грип А, подтип H5N1 е РНК вирус. Генетичният му материал се състои от един сегментиран геном, съставен от осем сегменти на едноверижна РНК, които съкратено се обозначават с PB2, PB1, PA, HA, NP, MP и NS. HA сегментът кодира хемаглутинин, който е антигенният гликопротеин на повърхността на грипния вирус и е отговорен за свързване на вируса към заразена клетка. NA сегментът кодира невраминидаза, един антигенен гликозиран ензим на повърхността на грипния вирус. Той улеснява освобождаването на потомство вируси от заразени клетки.²⁸ РНК веригите, кодиращи хемаглутининова (HA) и невраминидазата (NA), кодират структурата на протеините, които са най-подходящи за медицински цели за антивирусни лекарства и антители. HA и NA също се използват като основа за определяне на имената на различните подтипове на грипния вирус.

Високпатогенен H5N1

HPAI А (H5N1) причинява болест по птиците, въпреки че има някои данни на ограничено предаване на вируса от човек на човек.⁵ Рисков фактор за предаване на вируса е работата със заразени домашни птици, но предаването на вируса от заразени птици на хора е неефективно.⁶ Въпреки това при около 60% от хората, за които се знае, че са били заразени с настоящия азиатски щам на HPAI А (H5N1) и са починали от него, той е мутирал в щам, който да може ефективно да се предава от човек на човек. Високата смъртност и вирулентността на HPAI А (H5N1), негово ендемично присъствие, разширяването на гостоприемник – резервоар и значително растящ брой мутации на вируса H5N1 са най-голямата настояща заплаха за пандемия.⁹ H5N1 може да предиз-

вика повече от една грипна пандемия, тъй като се очаква да продължи да мутира при птиците, независимо от това дали хората развиват имунитет спрямо бъдещ пандемичен щам.¹¹ Грипните пандемии от неговото генетично поколение може да включват грипен вирус А – субтипове, различни от H5N1.¹² Генетичният анализ на вируса H5N1 показва, че евнтуални грипни пандемии от неговото генетично поколение могат да бъдат много по-смъртоносни дори от испанската грипна пандемия.¹³

Нископатогенен грип H5N1

Нископатогенният грип по птиците, H5N1 (LPAI H5N1), наричан „северноамерикански“ H5N1, често се среща в дивите птици. В повечето случаи той създава лека болест или незабележими признаци на заболяване при птиците. Не е известно да засяга хората. Единственият проблем при него е, че е възможно да се предава на домашни птици и в домашните птици да мутира във високопатогенен щам.³⁰ Грипните вируси имат относително голяма мутационна честота, която е характерна за РНК вируси. Сегментирането на техния геном улеснява генетична рекомбинация по сегментно преасортиране в гостоприемници, заразени с два различни грипни вируси по едно и също време.^{31, 32} Вследствие априори неконтагиозен щам може да започне да се предава между хората, като един от няколко възможни пътища за възникване на пандемия. Способността на различните щамове грип да развият видова селективност в голяма степен се дължи на промяната в хемаглутининовите гени. Генетичните мутации в хемаглутининовия ген, които причиняват замествания на една единствена аминокиселина, могат значително да променят способността на вирусни хемаглутинини да се свързват с рецепторите на повърхността на прицелните клетки. Такива мутации в грипния вирус H5N1 могат да доведат до селектирането на високовирулентни щамове от невирулентни.³³ Естествено, това не означава, че една аминокиселинна замяна може да причини пандемия. Една аминокиселинна замяна обаче може да е причина за превръщане на непатогенен за хората вирус на птичия грип в патогенен.²²

Симптоми и признаци на грип H5N1

С оглед факта, че различните щамове на грип се свързват с различни рецептори на респираторните клетки, съществува разлика по локализацията на инфекцията между сезонния H1N1 и грип H5N1. Това оказва влияние върху тяхната смъртност и способност за разпространение.¹⁵

При грип по птиците хемаглутинин се свързва с алфа 3.2 сиалова киселина рецептори, докато човешки грип хемаглутинини се свързват с алфа 2.6 сиалова киселина рецептори.¹⁶ Това означава, че когато щам H5N1 заразява хората, ще се реплицира в долните дихателни пътища и следователно ще доведе до вирусна пневмония.¹⁷ Все още няма човешки вариант на H5N1. Като цяло хората, които са се заразели с човешки грипен вирус от тип А, обикновено имат симптоми, които включват висока температура, кашлица, възпалено гърло, мускулни болки, конюнктивит и при по-тежки случаи нарушения в дишането и пневмония, която може да бъде фатална. Тежестта на инфекцията зависи до голяма степен от състоянието на имунната система на заразения човек и доколко болният преди е бил изложен на инфекция със същия щам (в този случай те ще бъдат частично имунно защитени). Никои не знае дали тези или други симптоми ще бъдат симптомите на човешко-предавания H5N1 грип.

Отчетената смъртност на високопатогенния грип H5N1 при човека е висока; данни на СЗО показват, че 60% от случаите, класифицирани като H5N1, са завършили летално. Въпреки това, съществуват известни доказателства, че реалният процент на смъртност от птичи грип може да бъде много по-нисък, тъй като може да има много хора с по-леки симптоми, които не търсят лечение и не се броят.^{18, 19} В два от случаите (две деца) с H5N1 е наблюдавана диария, бързо последвана от кома, без развитие на респираторни или грипозни симптоми.²⁰

Има изследвания върху нивата на цитокините при хора, заразени с грип А (H5N1). Особена загриженост предизвикват повишените нива на тумор-некротизиращ фактор-алфа, протеин, който е свързан с унищожаване на тъканини обекти на инфекцията и увеличеното производство на други цитокини. Вирус-индуцираното повишаване на нивото на цитокини се свързва и с грипни симптоми, включително повишена температура, втрисане, повръщане и главоболие. Увреждането на тъканите, свързано с патогенна грипна инфекция, може в крайна сметка да доведе до смърт.⁷ Някои автори наричат възпалителната каскада предизвикана от H5N1 „цитокинна буря“ заради факта, че H5N1 предизвиква по-високи нива на цитокини от най-често срещаните видове грипен вирус и вероятно се касае за положителна обратна връзка от увреждане на тялото в резултат от стимулацията на имунната система.²¹

Превенция

Има няколко H5N1 ваксини срещу H5N1 щамове, но постоянно мутиране на H5N1 ги прави от ограничена полза за периода. Все пак ваксините могат понякога да изградят кръстосана защита срещу щамове с генетича връзка с настоящ грипен щам, но най-добрата защита се постига с ваксини, специално произведени за всички предстоящи и бъдещи пандемии от грипен вирус.

Лечение

Най-високоэффективното лечение срещу грип А (H5N1) е с невраминидазни инхибитори – оселтамивир (Tamiflu) и занамивир (Relenza).⁴⁰ Появяват се Tamiflu-резистентни щамове, които остават чувствителни към Relenza.^{47, 48}

Литература

- International Committee on Taxonomy of Viruses (2002). „46.0.1. Influenzavirus A“. Retrieved 2006-04-17.
- Li KS, Guan Y, Wang J, Smith GJ, Xu KM, Duan L, Rahardjo AP, Puthavathana P, Buranathai C, Nguyen TD, Estoepongastie AT, Chaisingh A, Auewarakul P, Long HT, Hanh NT, Webby RJ, Poon LL, Chen H, Shortridge KF, Yuen KY, Webster RG, Peiris JS. (2004). „Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia“. *Nature* 430 (6996):209-213. This was reprinted in 2005: Li KS, Guan Y, Wang J, Smith GJ, Xu KM, Duan L, Rahardjo AP, Puthavathana P, Buranathai C, Nguyen TD, Estoepongastie AT, Chaisingh A, Auewarakul P, Long HT, Hanh NT, Webby RJ, Poon LL, Chen H, Shortridge KF, Yuen KY, Webster RG, Peiris JS. (2005). «Today's Pandemic Threat: Genesis of a Highly Pathogenic and Potentially Pandemic H5N1 Influenza Virus in Eastern Asia». in Forum on Microbial Threats Board on Global Health: Knobler SL, Mack A, Mahmoud A, Lemon SM. (ed.). The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready? Workshop Summary (2005). Washington DC: The National Academies Press. pp. 116-130.
- July 25, 2008 FAO Avian Influenza Disease Emergency Situation Update (PDF). Retrieved 2010-04-05.
- Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A (H5N1) Reported to WHO.
- Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. (January 2005). „Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1)“. *N Engl J Med* 352 (4):333-40.
- Ortiz JR, Katz MA, Mahmoud MN, et al. (December 2007). „Lack of evidence of avian-to-human transmission of avian influenza A (H5N1) virus among poultry workers, Kano, Nigeria, 2006“. *J Infect Dis* 196 (11):1685-91.
- Webster, R. G. and Walker, E. J. (2003). „The world is teetering on the edge of a pandemic that could kill a large fraction of the human population“ ([dead link]). *American Scientist* 91 (2):122.
- United Nations (2005-09-29). „Press Conference by UN System Senior Coordinator for Avian, Human Influenza“. UN News and Media Division, Department of Public Information, New York.
- Rosenthal, E. and Bradsher, K. (2006-03-16). „Is Business Ready for a Flu Pandemic?“. *The New York Times*.
- Science and Development Network article Pandemic flu: fighting an enemy that is yet to exist published May 3, 2006.
- Robert G. Webster, Ph.D., and Elena A. Govorkova, M.D., Ph.D. (November 23, 2006). „H5N1 Influenza – Continuing Evolution and Spread“. *NEJM* 355 (21):2174-2177. doi:10.1056/NEJMp068205. PMID 17124014.
- CDC ARTICLE 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics by Jeffery K. Taubenberger published January 2006.
- Informaworld article Why is the world so poorly prepared for a pandemic of hypervirulent avian influenza? Published December 2006.
- Roos, Robert; Lisa Schnirring (February 1, 2007). „HHS ties pandemic mitigation advice to severity“. University of Minnesota Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP).
- Korteweg C, Gu J (May 2008). „Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans.“ *Am J Pathol* 172 (5):1155-70. doi:10.2353/ajpath.2008.070791. PMID 18403604.
- Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawakami Y (March 2006). „Avian flu: influenza virus receptors in the human airway.“ *Nature* 440 (7083):435-6.
- van Riel D, Munster VJ, de Wit E, et al. (April 2006). „H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract“. *Science* 312 (5772):399.
- Leslie Taylor (2006). „Overestimating Avian Flu“. Seed Magazine. http://seedmagazine.com/news/2006/01/overestimating_avian_flu.php.
- Anna Thorson, MD, PhD; Max Petzold, PhD; Nguyen Thi Kim Chuc, PhD; Karl Ekdahl, MD, PhD (2006). „Is Exposure to Sick or Dead Poultry Associated With Flu-like Illness?“. *Arch Intern Med* 166 (1):119-123.
- De Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, Beld M, Le TP, Truong HK, Nguyen VV, Tran TH, Do QH. *Farrar J* 2005.
- Chan MC, Cheung CY, Chui WH, Tsoo SW, Nicholls JM, Chan YO, Chan RW, Long HT, Poon LL, Guan Y, Peiris JS. (2005). „Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells“.
- Harder, T. C. and Werner, O. (2006). „Avian Influenza“. in Kamps, B. S., Hoffman, C. and Preiser, W. (ed.). Influenza Report 2006. Paris, France: Flying Publisher.
- „WHO changes H5N1 strains for pandemic vaccines, raising concern over virus evolution.“ CIDRAP. August 18, 2006.
- „Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pre-pandemic vaccines“ (PDF). WHO. August 18, 2006.
- CDC article Genome Analysis Linking Recent European and African Influenza (H5N1) Viruses EID Journal Home > Volume 13, Number 5-May 2007 Volume 13, Number 5-May 2007.
- Payungporn S, Chutinimitkul S, Chaisingh A, Damrongwantanapokin S, Nuansrichay B, Pinyochon W, Amonsin A, Donis RO, Theamboonlers A, Poovorawan T. (2006). „Discrimination between Highly Pathogenic and Low Pathogenic H5 Avian Influenza A Viruses“. *Emerging Infectious Diseases* 12 (4).
- Parker, Tara (2009-11-05). „Parker-Pope, Tara. November 5, 2009 „The Cat Who Got Swine Flu.“ „New York Times“. Well. blogs.nytimes.com. Retrieved 2010-04-05.
- Couch, R. (1996). „Chapter 58. Orthomyxoviruses Multiplication“. in Baron, S. (ed.). *Medical Microbiology*. Galveston, Texas: The University of Texas Medical Branch at Galveston.
- „AVIAN INFLUENZA DETECTED IN BRITISH COLUMBIA“. CFIA. January 24, 2009.
- „AVIAN INFLUENZA Low Pathogenic H5N1 vs. Highly Pathogenic H5N1 - Latest UPDATE“. USDA. August 17, 2006.
- Kou Z, Lei FM, Yu J, Fan ZJ, Yin ZH, Jia CX, Xiong KJ, Sun YH, Zhang XW, Wu XM, Gao XB, Li TX. (2005). „New genotype of avian influenza H5N1 viruses isolated from tree sparrows in China“. *J Virol* 79 (24): 15460-15466.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.