

Проф. Нели Корсун, Светла Ангелова,

Ани Теодосиева, Мира Йорданова

Национална референтна лаборатория „Грип и ОРЗ“,
НЦЗПБ

Пандемичен риск, свързан с нововъзникнали респираторни вирусни инфекции

Резюме

Вирусните респираторни инфекции са едни от водещите причини за заболяемост и смъртност по света. Те се срещат като спорадични случаи или епидемии с различен обхват, включително пандемии. Потенциал за широко пандемично разпространение имат някои нови вируси, най-често със зоонозен произход, срещу които човечеството няма изграден имунитет. Добра адаптация към организма на бозайниците и висока трансмисивност са необходими условия за придобиване на пандемичен потенциал. Грипни А вируси, съдържащи гени на животински вируси, и някои коронавируси в миналото са предизвикали пандемии със сериозни здравни и икономически последици. Статията описва някои нововъзникнали птичи грипни вируси и коронавируси, причинители на тежки заболявания при човека, които представляват пандемичен риск. Въпреки ограничената им в момента способност за предаване от човек на човек, бързата еволюция на тези вируси представлява сериозна заплаха за хората по света. Статията обобщава съвременните знания относно вирусологичните характеристики, епидемиологията и клиничния спектър на инфекциите с птичите грипни вируси A(H5N1), A(H7N9) и MERS-CoV.

Ключови думи: пандемия, грип, A(H5N1), A(H7N9), MERS-CoV

Pandemic Risk Associated With Emerging Respiratory Viral Infections

Neli Korsun, Svetla Angelova, Ani Teodosieva, Mira Jordanova

National Reference Laboratory „Influenza and ARD“, NCIPD

Abstract

Viral respiratory infections are among the leading causes of morbidity and mortality worldwide. They occur as sporadic cases or outbreaks of various range including pandemics. Potential for wide pandemic spread have some new viruses, most often with zoonotic origin, against which the human population has no pre-existing immunity. Good adaptation to the mammalian organism and high transmissibility are necessary conditions for the acquisition of pandemic potential. Influenza A viruses containing genes of animal viruses and some coronaviruses in the past have caused pandemics with serious health and economic consequences. This article describes some emerging avian influenza viruses and coronaviruses causing severe human diseases that pose a pandemic risk. Despite the limited ability to person-to-person transmission at present, the rapid evolution of the virus poses a serious threat to humans worldwide. The paper reviews the current state of knowledge regarding the virology, epidemiology and clinical spectrum of avian influenza A(H5N1), A(H7N9) and MERS-CoV infections.

Key words: pandemic, influenza, A(H5N1), A(H7N9), MERS-CoV

Острите респираторни инфекции заемат водещо място в инфекциозната заболяемост и смъртност по света. Сред множеството вируси (над 200) – причинители на заболявания на дихателния тракт, грипните вируси от тип А и някои коронавируси проявяват потенциал да предизвикат широко разпространени епидемии (пандемии). Последните възникват при поява на нов вирус, с нови антигенни и генетични характеристики, спрямо който населението няма изграден имунитет. Пандемичен потенциал притежават тези вируси, които са способни да се свързват с рецепторите на човешките епителни клетки в респираторния тракт, да

се размножават ефективно в тях, в резултат на което възниква клинично изявено заболяване, а също да се предават продължително от човек на човек (трансмисивност). Пандемичните вируси произлизат най-често от животински вируси, които са придобили способност да инфектират хора и да циркулират в човешкото общество. През ХХ в. човечеството е преживяло четири грипни пандемии, всяка от които е причинена от грипен вирус, съдържащ гени на птичи грипни вируси: „Испански грип“ (1918/1919 г., причинител е вирусът А/Н1N1), „Азиатски грип“ (1957/1958 г., А/Н2N2); „Хонконгски грип“ (1968/1969 г., А/Н3N2) и „Руски грип“ (1977/1978 г.,

A/H1N1). Пандемията от 1918/1919 г. е безпрецедентна по своята тежест (20–50 млн. смъртни случая); следващите са по-леки, но също са свързани с висока заболяемост и смъртност. Първата за XXI в. грипна пандемия от 2009/2010 г. беше причинена от уникален четворен реасортантен вирус, притежаващ гени на свински, птичи и човешки грипни вируси.

Грипните вируси се отнасят към сем. Orthomyxoviridae и се класифицират в 3 типа (рога): А, В и С. Вирусите от тип А имат широк кръг гостоприемници (хора, свине, коне, кучета, котки, морски бозайници, прилепи, диви и домашни птици), докато тези от тип В и С са главно човешки патогени. На основата на антигенните свойства на повърхностните протеини (хемаглютинин и неврамингаза) грипните вируси от тип А се диференцират на множество субтипове. До 2011 г. са идентифицирани 16 субтипа на хемаглютинина и 9 – на неврамингазата, като всички те се откриват у дивите водоплаващи птици. През 2011 и 2013 г. при прилепи в Гватемала и Перу са открити вируси, носители на два нови субтипа хемаглютинин и неврамингаза (H17N10 и H18N11). Природен резервоар на грипните вируси от тип А са дивите водоплаващи птици, от които директно или индиректно се заразяват домашните птици и свинете, а от тях – човекът. При птиците грипните инфекции са най-често асимптомни или леки, с изключение на тези, причинени от високопатогенните грипни вируси от субтипове H5 и H7. При човека инфекции причиняват само вируси от субтипове А(H1N1), А(H2N2) и А(H3N2), които са адаптирани към човешкия организъм и циркулират сред хората през последните 95 години. Човешките (сезонните) грипни вируси се свързват с SA α 2-6 Gal клетъчни рецептори, откривани в горните отдели на респираторния тракт. За разлика от тях, птиците грипни вируси използват SA α 2-3 Gal-рецептори, докато свинските имат афинитет и към двата типа рецептори. Поради това свинете служат като смесителен съд, в който различни вируси могат да обменят помежду си гени по време на смесена инфекция (явление, наречено реасортация). Свинете играят важна роля в междувидовата трансмисия на грипните вируси и при генериране на нови генетични варианти. В кубичните нереснически епителни клетки на бронхиолите и алвеолите у човека обаче са открити рецептори за птиците вируси (SA α 2-3 Gal), поради което човек може да развие, макар и рядко, инфекция с птичи грипни вируси. В резултат на мутации птиците грипни вируси могат да придобият способност за свързване с човешки тип рецептори (SA α 2-6 Gal) и да предизвикват инфекция при хора. Доказани са инфекции при хора, причинени от птичи грипни вируси от субтипове H5, H7, H9 и H10. Заболявания при хора, предизвикани от вирусите А(H7N2), А(H7N3), А(H7N7), А(H9N2) и А(H10N7), са регистрирани в Австралия, Канада, Италия, Мексико, Египет, Холандия, Великобритания, САЩ. Повечето случаи са свърза-

ни с взривове при птиците и протичат най-често като конюнктивит или леки респираторни заболявания. През 2003 г. в Холандия вирус А(H7N7) предизвиква 89 потвърдени случая на конюнктивит при хора, в т.ч. един смъртен случай. Три случая на конюнктивит при хора със същия причинител са доказани в Италия през септември 2013 г. През периода декември 2013 – февруари 2014 г. друг птичи вирус – А(H10N8), причинява три случая на тежки заболявания при хора в Китай, два от които са с фатален край¹³.

Птичи грипен вирус А(H5N1)

Високопатогенните птичи грипни вируси от субтип А(H5N1) предизвикват в повечето случаи тежко протичащи заболявания при хора с висок леталитет. За този вирус се предполагаше, че ще причини първата за XXI в. грипна пандемия. Първоначално вирусът е идентифициран при хора в Хонг Конг през 1997 г., когато заболяват 18 човека, от които 6 умират. Взривът е ликвидиран с масово избиране на домашните птици. През 2003/2004 г. вирусът причинява взривове сред птиците и инфекции сред хора в Китай, Япония, Южна Корея, Тайланд, Виетнам, Индонезия, Камбоджа, Малайзия. През май 2005 г. високопатогенен вариант на вируса А(H5N1) се появява в езерото Quinghai, Китай. Той е смъртоносен за домашните и дивите водоплаващи птици, патогенен е за порчета, котки и тигри. Вирусът се разпространява в Азия, Европа, Африка, Средния Изток. От 2003 г. до 21.03.2014 г. (последни данни), в резултат на инфекция с А(H5N1), в света са заболели 662 души, 391 са починали (59.1% леталитет). Само през 2013 г. са регистрирани 39 случая на заболявания, от които 25 са летални: Камбоджа (26/14), Китай (2/2), Виетнам (2/1), Бангладеш (1/1), Египет (4/3), Индонезия (3/3), Канада (1/1) (табл.1). През 2014 г. случаите са 13, от тях 6 са смъртни, включително един в Канада от януари 2014 г. (пациент, завърнал се от Пекин и впоследствие починал)¹³. Досега у нас няма лабораторно потвърдени случаи на птичи грип А(H5N1) при хора. Повечето доказани в други страни случаи се дължат на пряк контакт с инфектирани птици; има данни за много ограничено предаване от човек на човек при продължителен тесен контакт с болен човек.

Епидемия от птичи грипен вирус А(H7N9) в Китай

През пролетта на 2013 г. в Китай са регистрирани случаи на тежки заболявания при хора, причинени от нов птичи грипен вирус – А(H7N9). Първият случай е 87-годишен мъж от Шанхай, при когото заболяването започва на 19.02.2013 г., а вирусът е идентифициран на 29.03.2013 г. До този момент не са описани инфекции при хора, дължащи се на този субтип. Генетичният анализ показва, че вирусът причинител е троен реасортант, съдържащ

гени на грипни вируси по дивите и домашните птици⁸. Вируси А(Н7N9), изолирани от болни хора, притежават генетични и биологични маркери за адаптация към организма на бозайниците^{9, 11}. Свързват се с рецепторите на птиците и човешките грипни вируси; реплицират се в клетките на горния и долния респираторен тракт на мишки, порчета и примати; предават се, макар и ограничено, между порчета чрез респираторните секрети; патогенни са за мишки и порчета. Патогенността за порчета е по-ниска в сравнение с тази на вируса А(Н5N1), но сравнима с тази на пандемичния вирус А(Н1N1)rdm09. Тези характеристики на вирус А(Н7N9) предполагат възможност за придобиване на пандемичен потенциал. Докато вирусът А(Н5N1) причинява смъртоносни заболявания при дивите и домашните птици и бързо може да бъде разпознат, новият вирус А(Н7N9) предизвиква асимптомни или леки заболявания при птиците, поради което може да циркулира дълго време преди да бъде идентифициран.

Най-честите клинични симптоми при хора са висок фебрилитет, кашлица, миалгия. Повечето инфектирани хора развиват тежка пневмония, голяма част от тях изискват интензивно лечение и механична вентилация. Усложненията включват септичен шок, респираторна недостатъчност, остър респираторен дистрес синдром, остра бъбречна недостатъчност, мултиорганна дисфункция, рабдомиолиза, енцефалопатия, вторична бактериална или фунгиална пневмония^{6, 10}. Респираторна недостатъчност се развива в рамките на 3–14 дни, смъртта настъпва след 1–3 седмици от началото на симптомите. Подобно на инфекция с вирус А(Н5N1), възниква т.нар. „цитокينو̀ва буря“ със значително повишаване на серумните концентрации на проинфламаторните и антиинфламаторните цитокини и хемокини. Освен тежка, бързо прогресираща пневмония обаче са описани и леки случаи на заболяване, не изискващи хоспитализация. Специфичното лечение включва oseltamivir.

От началото на епидемията до 28.02.2014 г. вирусът А(Н7N9) е предизвикал 375 случая на заболявания, от които 115 фатални¹³. Засега епидемията е ограничена в рамките на Китай – засегнати са 13 провинции/мегаполиса в Източен Китай; има случаи в Тайван, Хонг Конг и в Малайзия. Заболелите са по-често възрастни хора. Средната възраст на засегнатите е 58 г. (диапазон от 2 до 84 г.), на починалите – 66 г.; 67% от пациентите са мъже. Инфекциите са резултат от пряк контакт с птици или контаминирана външна среда, най-често при посещение на пазари за живи животни. Засега няма данни за ефективно предаване на вируса между хора. В няколко семейства е възможно заразяване от човек на човек без данни за продължителна трансмисия.

През декември 2013 г. е установен ръст в броя на заболелите в три провинции и два мегаполиса на Китай след понижаването на заболяемостта в предходните

6 месеца. Само през януари 2014 г. са идентифицирани 124 нови случая, докато през пролетта на 2013 г. те са били 133. Предполага се, че този ръст на броя на случаите се дължи на появата на нови генетични варианти на вируса А(Н7N9), възникнали в резултат на реасортация с друг птичи вирус А(Н9N2)⁷.

Коронавирус, причинител на ТОРС (SARS-CoV)

Други респираторни вируси, които могат да придобият потенциал за широко пандемично разпространение, са коронавируса. Доказателство за това е епидемията от тежък остър респираторен синдром (ТОРС, SARS), която през 2002/2003 г. обхвана за кратко време 30 страни в Азия, Европа и Северна Америка. Заболяха 8422 души, от които 916 починаха (леталитет 10.9%). Вирусът причинител (SARS-CoV) има зоонозен произход: той се предава от прилепи на хималайски палмови цвети, мишки мечки и кучета, от които на пазарите за живи животни в Китай става заразяване на хора.

Коронавирус от Средния Изток (MERS-CoV)

Сходен с причинителя на ТОРС е MERS-CoV, появил се през 2012 г. на Арабския полуостров. Първите случаи на инфекция с този вирус датират от март/април 2012 г., когато в обществена болница в гр. Зарка, Йордания, са регистрирани 11 епидемиологично свързани случая на тежки пневмонии (8 от тях са медицински персонал)¹². За двама от пациентите по-късно се установява, че са инфектирани от нов β -коронавирус, наречен MERS-CoV. Вирусът е изолиран за първи път при двама пациенти от Саудитска Арабия и Катар, развили през юни и септември 2012 г., съответно, тежко протичаща пневмония и бъбречна недостатъчност. От септември 2012 г. до 28.05.2014 г. (последни данни) този вирус причинява 636 лабораторно потвърдени случая на заболявания при хора, от които 193 са с фатален край¹³. Освен в страни от Арабския полуостров – Саудитска Арабия (80% от случаите), Катар, ОАЕ, Оман, Кувейт, случаи на заболявания са регистрирани във Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, Тунис, Мароко, Гърция, САЩ⁵. Пациентите от Европа, Северна Африка и САЩ са имали директен или индиректен контакт със страни от Арабския полуостров. Средната възраст на заболелите е 50 г. (диапазон от 14 месеца до 94 г.).

Анализът на гените на MERS-CoV показва 99% генетична хомология с коронавируса по прилепите. За коронавируса е характерно, че с лекота прескачат междувидовата бариера. Важно е да се отбележи, че въпреки сходството в клиничната симптоматика, новият коронавирус е генетично различен от SARS-CoV. Докато SARS-CoV се предава много лесно от човек на човек, при MERS-CoV не е установена продължителна

	Вируси-патогени		
	Птичи грипен вирус А(Н5N1)	Птичи грипен вирус А(Н7N9)	MERS-CoV
Месец/година на първия случай при човек	1997 г.	Февруари 2013 г.	Март/април 2012 г.
Географски регион на разпространение	2013 г.: Камбоджа, Китай, Виетнам, Бангладеш, Египет, Индонезия, Канада	Източен Китай, Малайзия	Арабски полуостров; случаи на внос във Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, Тунис, Мароко, Гърция, САЩ
Брой заболели в света (последни данни)	662	375	636
Брой починали (леталитет)	391 (59.1%)	115 (32%)	193 (30%)
Способност за продължителна трансмисия	не	не	не

Табл. 1. Вирусни респираторни инфекции със зоонозен произход, представляващи пандемичен риск

трансмисия при хора. Съществуват доказателства за ограничено предаване на инфекцията от човек на човек вътре в семействата и в болниците.

Засега не е установен естественят резервоар и източникът на инфекция при хора, както и типът на трансмисия. Лабораторни изследвания показват, че камилите могат да се инфектират с този вирус, но все още не е проучена тяхната (и на др. животни) роля в разпространението на вируса. СЗО препоръчва мониториране на пациентите с остри респираторни заболявания, имащи директен или индиректен контакт със страни от Средния Изток, особено на пациентите с тежки прогресиращи респираторни заболявания, неподдаващи се на лечение.

Клиничните прояви на инфекцията с MERS-CoV варират от асимптомни форми или грипopodobни симптоми до тежка пневмония, остър респираторен дистрес синдром (ARDS) с шок, мултиорганна недостатъчност и смърт. Инкубационният период е средно 5 дни, но може да продължи до 2 седмици. Заболяването започва обикновено с фебрилитет, кашлица, втрисане, възпалено гърло, миалгия и артралгия, последвани от диспнея и бързо прогресираща пневмония, често изискваща интензивно лечение. При някои пациенти е наблюдавана коагулопатия или перикардит. Атипичните прояви –

повръщане, диария и остра бъбречна недостатъчност, доминират при лица с имунен дефицит. Почти всички пациенти проявяват респираторна симптоматика; около 44% развиват пневмония, 12% – ARDS. Лечението е неспецифично, поддържащо^{1, 3, 4, 12, 13}.

Появилите се през последните две години нови респираторни вируси – А(Н7N9) и MERS-CoV, засега не притежават потенциал за пандемично разпространение². Те се отнасят обаче към едни от най-изменчивите и бързо еволюиращи вируси – грипни и коронавируси. В резултат на мутации е възможно да се адаптират по-добре към репликация в дихателния тракт на човека и да придобият способност за ефективно предаване от човек на човек. Бързата еволюция на тези вируси може да породи заплахата от възникване на пандемия. Внезапната поява на тези нови респираторни вируси със зоонозен произход, предизвикващи тежка клинична симптоматика и висок леталитет, показва необходимостта от поддържане на постоянна готовност за посрещане на нова пандемия (табл. 1).

Необходим е непрестанен вирусологичен надзор на вирусите, циркулиращи в човешкото общество и сред животните, бързо идентифициране на нови, патогенни за човека варианти, и предприемане на адекватни мерки за превенция и контрол на инфекциите.

Литература

- Assiri A., J.A.Al-Tawfiq, A.A.Al-Rabeeh, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13;752-761.
- Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet.* 2013;382:694-699.
- Chen X., Z.Yang, Y.Lu, et al. Clinical features and factors associated with outcomes of patients infected with a novel influenza A (H7N9) virus: a preliminary study. *PLoS One.* 2013;8:e73362.
- Chen Y., W. Liang, S.Yang, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome. *Lancet.* 2013;381;1916-1925.
- Drosten C, M.Seilmaier, V. M. Corman, et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis.* 2013;13;745-751.
- Gao R., B.Cao, Y Hu, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med.* 2013;20:1888-1897.
- Meng Z., R. Han, Y. Hu, et al. Possible pandemic threat from new reassortment of influenza A(H7N9) virus in China. *Euro Surveill.* 2014;19:6.
- Morens D.M., J.K.Taubenberger, A.S.Fauci. Pandemic Influenza Viruses – Hoping for the Road Not Taken. *N Engl J Med.* 2013; 25: 2345-2348.
- Uyeki T. M., N. J. Cox. Global Concerns Regarding Novel Influenza A (H7N9) Virus Infections. *N Engl J Med.* 2013;20:1862-1864.
- Wiwanitkit V. H7N9 Influenza: The Emerging Infectious Disease. *N Am J Med Sci.* 2013;5(7):395-398.
- Zhou J., D.Wang, R.Gao et al. Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus. *Nature.* 2013;499:500-503.
- ZumLa A.I. Z.A.Memish. Middle East respiratory syndrome coronavirus: epidemic potential or a storm in a teacup? *Eur Respir J.* 2014 (in press).