



БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ

ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА

✉ Гр. София, 1606, бул. "Пенчо Славейков" № 15А

СИГУРНОСТ  
ВСЕКИ ДЕН

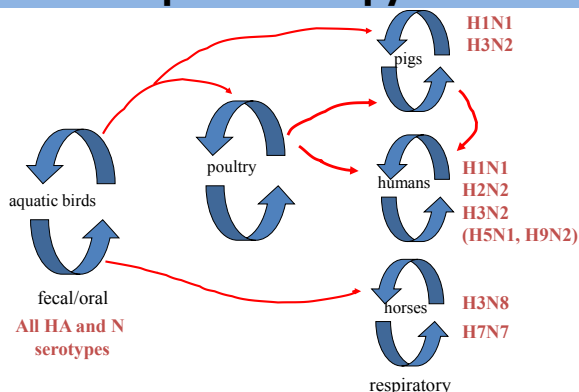
☎ +359 (0) 2 915 98 20, ☎ +359 (0) 2 954 95 93, [www.babh.government.bg](http://www.babh.government.bg)

## **„Археологични“ и вирусологични доказателства за инфекции със свински и птичи Инфлуенца А вируси, различни от тип А (H5N1) при хора**

**Проф. д-р Георги Георгиев-експерт в ЦОР/БАБХ**

Инфлуенца А вирусите принадлежат към семейство: *Orthomyxoviridae*, род: *Influenzavirus A*, който съдържа един единствен вид: ***Influenza A вирус***. Инфлуенца А и Инфлуенца В вирусите съдържат по 8 сегмента едноверижна (-) РНК, които кодират всички структурни и неструктурни протеини на вируса. Характерно за грипните вируси А е наличието на голям брой субтипове на повърхностните антигени хемаглутинин (HA) и невраминидаза (NA). Досега са известни 18 вида HA и 11 NA, **които при комбинациите помежду си (само при птиците се срещат целият брой и дават 198 варианта!) определят генотипа на вируса**. Водоплаващите и сухоземните птици са установени като резервоар на всичките грипни вируси с изключение на А(H17N10) и А(H18N11), които неотдавна бяха установени при прилепи в Гватемала и Перу. Типът HA и NA се означават с цифри съответно от H1 - H18 и N1 – N11. Адаптираите към човека сезонни грипни вируси съдържат HA от типове H1, H2 и H3, но от хора са изолирани също така и птичите H5, H7, H9 и H10 и с невраминидази N1 и N2 и N9. Резервоарните птици обикновено не показват симптоми на заболяване. Четири световни пандемии са установени в последните 100 години като се започне с пандемията, наречена „Испански грип“ А(H1N1) през 1918-1920г., „Азиатски грип“ А(H2N2) през 1957г., „Хонг Конгски грип“ А(H3N2) през 1968г, и неотдавнашният „свински грип“ А(H1N1) през 2009-2012г. (Фиг.1). Следва да се отбележи, че при еволюцията си почти всички нови пандемични шамове при хора и епидемични взривове при свине са се формирали с участието на птичите грипни вируси. Ако се проследи хронологията на грипните пандемии през 20-и век би могло да се спекулира с факта, че такива пандемии са се появяват през приблизителен интервал от 40 години, и че „все още сме в обсега на най-новата пандемична вълна от Инфлуенца А H1N1”.

## Еволюция и разпространение на грипните вируси



Фиг.1. Еволюция, циркулация и разпространение на грипните вируси

Разпространението на Инфлуенца А вируси при боозайници е ограничено и се характеризира с по няколко специфични субтипа. Influenza С virus съдържа 7 сегмента едноверижна (-) РНК. Изолиран е от хора и от свине. Типове В и С грипни вируси не показват субтипови варианти на HA и NA. Представителите на сем. *Orthomyxoviridae* са със спирален тип на симетрия. Вирионите са сферични до плеоморфни с размери 80-120 nm, но се срещат и филаментозни форми с дължина 200-300 nm, а понякога дори 2000 nm. Геномът на всички грипни вируси се състои от линейна, едноверижна РНК с отрицателна (-) полярност, която е в сегментиран вид. Общата дължина на генома е 10 000 – 14 000 нуклеотида. Броят на сегментите при отделните родове варира от 6 до 8.

Прегледът на световната литература показва, че факторите, които водят до превръщането на животинските вируси на инфлуенца А в патогенни за човека и които улесняват появата, разрастването и превръщането им в световни пандемии все още остават недобре проучени. В публикацията са представени данните, установени при проучване на 1,419 случая на естествено инфектирани и заболели хора от които 648 са били свързани с Инфлуенца А вируси по птиците (AIV) A(H5N1), 375 с други AIV типове на Инфлуенца А от субтипове H5, H6, H7, H9 и H10. Проучвани са и 396 случая на свинския Инфлуенца А вирус (SIV) при хората, спадащи към субтипове H1 и H3 и са разпространени от Северна Америка до Евразия. Прегледът на наличната научна литература показва, че в тези случаи, най-вероятно директният контакт между човека и дивите птици или свинете е причината за заразяването на хората. Прегледът е извършен в рамките на програмата на Европейският Орган за Безопасност на Храните (European Food Safety Authority - EFSA) и програмата за оценка на риска - FLURISK, имащ за цел да оцени риска и потенциала на животинските грипни вируси да заразяват хората. Обсъждат се и възможностите от появата на устойчиво предаване и реализиране на инфекцията от човек на човек..

Грипът (инфлуенцата) по птиците, която се предивиква от influenza А вируси, засяга голям спектър от домашни и диви птици. Инфекцията може да протече от асимптоматично до остро, високо патогенно, което зависи от вирулентността на вируса и чувствителността на заразените птици. Инфекциите с птичи грип при домашните кокоши видове (кокошки и пуйки) се класифицират като остро протичащи с две форми- **високопатогенна птича инфлуенца** (highly pathogenic avian influenza - HPAI), известна още като **чума по птиците** (fowl plague) и **слабо патогенна птича**

**инфлуенца** (low-pathogenic avian influenza - LPAI). Инфлуенцата по птиците, предизвикана от HPAI вируси обикновено се свързва с висока вирулентност, патогенност на вирусите и смъртност, която може да достигне до 100%. В същото време слабо патогенните вируси на птичата инфлуенца (LPAI) са предимно с ниска вирулентност, но във фермите тези щамове трябва да се контролират, **защото LPAI вирусите потенциално могат да станат „градивен материал” за нови щамове, понеже по своята същност постоянно се променят генетично те могат да еволюират до силно патогенни (HPAI) вируси.** В последните години познанията ни за епизоотологията и молекулярната биология на тези вируси и свързаните с нея патогенност и вирулентност хвърлиха нова светлина за обяснение на екологията и миграцията на тези вируси, както сред популациите от диви прелетни птици, така и сред домашно или промишлено отглежданите представители на кокоши и гъскове видове и засягане на хората с тежки здравни проблеми. Птичните грипни вируси се определят като високопатогенни (HPAI), ако имат мотив от повтарящи се основни (базични) аминокиселини в сайта на разцепване на HA (arginine - R или lysine - K). **Това на практика означава, че HPAI вирусите могат да се реплицират във всеки орган на тялото на птицата, защото HA може да бъде активиран от ензимите на клетките на всеки орган.**

LPAI вируси могат да се реплицират само в тъкани, които съдържат трипсин или трипсино-подобни ензими, като стомашно-чревният или респираторният тракт. **Това обяснява защо изолирането на тези вируси от червата е по-успешно, отколкото от клоакални или назо-фарингеални тампон-проби.**

Счита се, че няколко различни механизми са отговорни за мутацията на LPAI към HPAI вирус, като факторите, които я предизвикват са слабо известни. В някои случаи мутацията става бързо след проникването на инфлуенчен вирус от дива птица в стадото. **В други случаи се установява, че LPAI вирус е циркулирал сред птиците месеци преди да мутира. Такава продължителна и безсимптомна циркулация на Инфлуенца А вирусите е характерна при водоплаващите птици.** За това не е възможно да се предскаже дали и кога мутацията ще се случи. Резонно е обаче да се направи изводът, че колкото по-широка е циркулацията на LPAI в стадото, толкова по-голям е шансът тя да се осъществи.

Грипните вируси инфектират доста широк кръг гостоприемници: хора, свине, различни видове птици, коне, китове, риби от род *Salmo*, тигри, кучета, норки и др. Симптоматиката варира в зависимост от гостоприемника и от вирулентността на съответния вирус. За епидемиите сред човешкото население са отговорни Инфлуенца А вирусите и в по-малка степен - Инфлуенца В вируса. **В последните години се доказва, че различни птичи инфлуенчни вируси могат да инфектират човека. Тези вируси включват както субтипа H5 (H5N1), така и субтип H7 (H7N2, H7N3, H7N7, H7N9), и субтип H9 (H9N2) и субтип H10 (H10N7).**

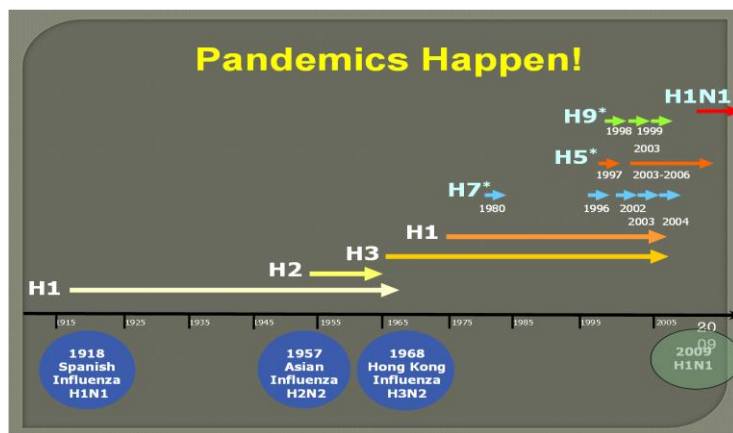
Грипните вируси се променят по два различни начина:

Чрез „**антигенен дрифт**”, при който се откриват малки промени на вирусите. Те стават непрекъснато при тяхната циркулация между индивидите, които заразяват. По този начин вирусите “избягват” от неутрализиращите антитела, образувани при предишна инфекция с инфлуенчни вируси.

Чрез „**антигенен шифт**” се извършват големи промени на Инфлуенца А вирусите, които имат за резултат промяна на хемаглутинините и на невраминидазните протеини или на техните комбинации като се достига до нови такива, които не са се срещали преди това. Това може да стане и при суперинфекция на два вируса в един индивид и полученият антигенен шифт да доведе до появата на нов субтип на Инфлуенца А вируса чрез реасортация. **Инфлуенца А вирусите се променят**

постоянно чрез антигения дрифт, а по-големите промени, ставащи чрез антигенния шифт се случват от време на време или случайно. Инфлуенца В вирусите се променят само чрез постепенен процес на антигенен дрифт.

Сегментният реасортмент се случва при инфекция едновременно с два различни инфлуенчни вируса. Сегментният реасортмент и антигенният шифт водят винаги до големи антигенни промени в HA и/или NA и появата на Инфлуенца А вируси с нови антигенни свойства. По този начин са еволюирали грипните вируси и се е стигнало до появата на грипни пандемии при хората през 1918, 1957, 1968, 1977 г. с участието на птичи и човешки грипни вируси. През 2009 г появата на пандемичния грипен вирус N1N1 (щам Калифорния) най-вроятно бе в резултат от смесването на гени от транскриптазо-полимеразния комплекс (PB2, PB1 и PA), на птичи, човешки и свинки грипни вируси. Неоснователно, обаче той първоначално бе наречен „свински” грип (фиг.2).



Фиг. 2. Грипни пандемични вълни през последното столетие с въвлечането на различни генетични компоненти на Инфлуенца А вирусите в тях.

Вирулентността е щамов, фенотипов белег, докато патогенността винаги е генетично детерминирана – съществуват Инфлуенца А вируси от щам N5N1, които са високо патогенни (HPAI) за кокошия вид и в същото време и N5N1, които са слабо патогенни (LPAI) за тях. Счита се, че LPAI вируси циркулират сред птиците месеци преди да мутират. За това не е възможно да се предскаже дали и кога мутацията ще се случи. Резонно е обаче да се направи изводът, че колкото по-широка е циркулацията на LPAI в стадото, толкова по-голям е шансът тя да се случи. За това LPAI с H5, H7 и H9 антигенна характеристика на HA се следят особено внимателно и третираат особено в нормативната база на ЕС (Директива 94/2005)

**Специално H5 и H7 LPAI вирусите имат потенциала спонтанно да се превръщат в HPAI, с което да станат причина за избухването на епизоотии със значителни щети за птицевъдството и човешкото здраве (евентуално и поява на нов пандемичен вирус).**

Надзорът на национално равнище при дивите и другите домашни птици следва да се базира на оценката на риска от проникване на Инфлуенца А вируси с висока патогенност, но не бива да се пропускат и стадата от полупромишлено отглежданите патици-мюлари. Домашно и промишлено отглежданите водоплаващи, в т.ч. и патиците за угояване са естествени носители на различни вируси на птичата

инфлуенца, обикновено с ниска патогенна характеристика (LPAI). Резултатите и у нас показват, че за 3 години са изолирани над 180 вируса с ниска патогенна характеристика (LPAI) от субтипове H3, H4, H5, H6, H8, H10 и H11. При естествени условия и в резултат на генетичните мутации и реасортации между вирусите с участието на H5, H7 или H9 съдържащи инфлуенчни вируси могат да се очакват внезапни големи мутации и антигенни шифтове на хемаглутинаина и множество комбинации на невраминидазата или на реасортанти при двойна инфекция на един индивид с два или повече различни грипни вируси. Ето защо следва да се обърне особено внимание за актуализиране на плана на Националната програма за надзор на птичия грип, на осигуреността с диагностикуми и по-пълно използване на капацитета на двете диагностични звена в София и Варна. Редовното участие в организираните от Референтната лаборатория на ЕС тестове за пригодност и не на последно място участието на сътрудниците от двете лаборатории в ежегодните срещи на НРЛ на страните членки на ЕС следва да стане задължително.

През 1918 г. пандемията сред хората от сезонния Инфлуенца А вирус H1N1 зарази 500 милиона човека и уби около 50 милиона от тях. Обикновено сезонният грип, който се появява всяка година се характеризира с висока, макар и варираща заболеваемост, но с относително ниска смъртност. **Днес, вече с помощта на направлението „вирусна археология и реконструкция“ може да се даде отговор на въпроса за имунологичните и еволюционните промени станали с грипните вируси за определен период от време. То има за цел да обясни генезиса на факти и феномени, довели до резки промени в тях, защо инфлуенца А вирусите стават патогенни и вирулентни за хората и животните, а също и да разкрие механизмите, които водят до появата на опустошителни епидемии или пандемии.**

В статията, публикувана на 28 април 2014 г. учените от Националната Академия на Науките в Единбург, Шотландия са извършили археологична реконструкция на събитията около 1918-1920г. с пандемичния грип от Инфлуенца А H1N1 вирус. Авторите считат, че изключително високата вирулентност на Инфлуенца А H1N1 по това време се крие във факта, че смъртността е била най-висока сред пациентите родени след 1889 г. на 19-ти век. В този период е имало малка Инфлуенца А H3 епидемия, за разлика с тази, предизвикана от патотип H1 през 1918-20 г. Това може да звучи като незначителен малък детайл при нареждането на „пъзела“ при тази реконструкция, казват учените, но имайки това малко парче от този пъзел днес „ние можем да установим редица нови доказателства, свързани със събитията около грипната пандемия от 1918 г.“

Използвайки този подход при антигенната реконструкция и проследяването на щамовете грипни вируси назад във времето от 1830 г. до **днес със сигурност може да се дадат доказателства за събитията довели до антигенните промени при грипните вируси с предсказване на бъдещи пандемии при хората.** Необходимо е да адаптира и валидира тази хипотеза и да се определят механизмите, които са били въввлечени в антигенните промени на вирусите, циркулирали в човешката популация в млада възраст. По този начин ще могат да се правят предложения за разработването и използването на най-подходящите антигени в противогрипните ваксини или да се имитира изложеността на хората от млада възраст за постигане на по-добра имунна защита и ефективност от приложението на сезоните противогрипни ваксини, нещо от което те са най-уязвими в момента.

Причините за произхода на пандемичния Инфлуенца А вируса (IAV) от 1918г. и неговата необичайна патогенност е главната биологична и медицинска мистерия на миналия век, която учените се опитват да разгадаят. Счита се, че вирусът H1N1 се е появил след реасортмент между H1 патотип на човешки вирус и птичи

грипни вируси. Филогенетичните серо- „археологични“ проучвания и доказателства показват, че пациентите родени по-рано или по-късно от периода 1880-1900 година са имали известна протекция спрямо пандемичния щам H1N1 от 1918 г., докато тези от периода ~1880–1890 – не са имали такава протекция, защото в млада възраст са били изложени на инфекция от вирус H3N8, който е антигенно много различен от вирус Инфлуенца А H1N1. Данните от „археологичната“ реконструкция сочат, че пандемичният вирус от 1918 г. се е получил скоро преди това, когато **човешкият H1 вирус, който се е появил около 1907 г. е придобил невраминидазния си ген N1 от птичи грипен вирус, заедно с още няколко вътрешни протеинови гени.** Това най-вероятно е станало в организма на свинете и новият реасортантен вирус е преодолел междувидовата бариера, прескачайки директно на хората. Този филогенетичен ретро-серологичен „археологичен“ реконструктивен анализ показва, че високата смъртност сред пациентите между 20-40 годишна възраст по време на пандемията от Испанския грип 1918-1922 г. е заложен още по време на тяхната млада възраст и е резултат от излагането им на инфекция от предполагаемия предшественик на Инфлуенца А вирус от патотип H3N8, който е циркулирал приблизително в периода 1889-1900 г.

Този подход може да помогне да се разрешат редица привидно коренно различни наблюдения от 20-и век за епидемиологичната серо-археология и имунология на Инфлуенца А инфекциите по хора, което стои в съгласие с данните за по-ниската смъртност от пандемичния „свински“ H1N1 вирус от последните 3 години и обратно на високият процент на смъртност при пациентите заболели, вследствие на инфекции с птичите H5N1 или H7N9 инфлуенца А вируси. Последните генетични типове на Инфлуенца А вирусите, макар и да не са се превърнали в пандемични щамове ( най-важното условие, за да станат пандемични е те да се разпространяват директно между хората и по възможност по въздушно-капков път) са съвсем „непознати“ за имунната система на човека. В повечето случаи те водят до появата на феномена аптозис (предизвестена, програмирана клетъчна смърт) при което пневмоцитите некротизират, а алвеолите се запълват от собствените течности и ексудати на човешкия организъм. Влошава се вентилацията на белия дроб, а пациентите умират в резултат на отока на белите дробове, който винаги е придружаван от остра сърдечна и дихателна недостатъчност. Почти винаги и въпреки положените грижи с използването на принудителна вентилация с обогатен на кислород въздух в реанимацията резултатът е с летален за пациента изход.

### **Заклучение:**

Днес въпросът за появата на нова пандемична вълна в резултат на непрекъснатата еволюция и изменчивост на грипните вируси е не дали, а кога ще се появи? Инфлуенца А вирусите са крайно непостоянни в своето антигенно поведение, което трудно може да се прогнозира. СЗО счита, че ако се вземат необходимите мерки за предотвратяване на пандемично развитие, то тя може и да не случи. ***Най-голям приоритет в момента има ограничаването на възможностите за излагане на хората на най-големия резервоар на вируса, какъвто са домашните и дивите птици.***

### **Литературни източници:**

1. G S Freidl, A Meijer, E de Bruin, M de Nardi, O Munoz, I Capua, A C Breed, K Harris, Hill, R Kosmider, J Banks, S von Dobschuetz, K Stark, B Wieland, K Stevens, S van der Werf, V Enouf, K van der Meulen, K Van Reeth, G Dauphin, M Koopmans, FLURISK Consortium **Eurosurveillance, Volume 19, Issue 18, 08 May 2014**

2. John R. Platt, We finally know why the 1918 influenza pandemic killed 50 million people. <http://www.mnn.com/health/fitness-well-being/stories/>

12.05.2014 г.

*Горепосочената информация ще бъде публикувана на електронната страница на Българска агенция по безопасност на храните (<http://www.babh.government.bg/bg/actualno-risk-evaluation.html>) и Националния фокален център на EFSA ([http://focalpointbg.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=59&Itemid=78&lang=bg](http://focalpointbg.com/index.php?option=com_content&view=article&id=59&Itemid=78&lang=bg)) към Центъра за оценка на риска.*