



БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ
ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА

✉ гр. София, 1606, бул. "Пенчо Славейков" № 15А
☎ +359 (0) 2 915 98 20, 📠 +359 (0) 2 954 95 93, www.babh.government.bg

Разработване на методологична рамка за оценка на риска от появата на пандемични щамове на Инфлуенца А вируси

(Външен научен доклад на консорциума FLURISK по поръчка на EFSA – 2014г.).

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

Грипните вируси инфектират доста широк кръг гостоприемници: хора, свине, различни видове птици, коне, китове, риби от род *Salmo*, тигри, кучета, норки и др. Симптоматиката на заболяването варира в зависимост от гостоприемника и от вирулентността на съответния вирус. За епидемиите сред човешкото население са отговорни Influenza А вирусите и в по-малка степен - Influenza В вируса.

В последните години се доказва, че различни птичи инфлуенчни вируси могат да инфектират човека. Тези вируси включват както субтипа Н5 (Н5N1), така и субтип Н7 (Н7N2, Н7N3, Н7N7, Н7N9), субтип Н9 (Н9N2), а така също още и субтип Н10 (Н10N7).

Фактите, че инфлуенца А вирусът Н1N1 със „свински“ произход през 2009 г. стана източник на неочаквана панзоотия по хората, и че понастоящем слабопатогенният за птиците инфлуенца А вирус Н7N9 продължава да създава здравни проблеми в Азия, подчертават несъвършенствата в готовността за посрещане на нови пандемии от Инфлуенца А вируси. Целта на настоящия доклад на консорциума FLURISK е да **направи задълбочена оценка на заплахите за общественото здраве, причинявани от животинските инфлуенчни вируси** и създаде методична рамка за оценка на риска от възникване на нови пандемии, причинявани от животински Инфлуенца А вируси (methodological influenza risk assessment framework – **IRAF**). Друга цел на проекта е разработване и валидиране на метод за **оценка на пандемичния потенциал** на новопоявили се генетични типове и субтипове на животински инфлуенчни вируси. **Трето**, проектът идентифицира и някои научни празноти, отнасящи се до епидемиологичните и вирусологичните фактори, влияещи върху възможността за преодоляване на междувидовата бариера на инфлуенчните вируси от животните към човека.

Въз основа на така формулираните цели са изпълнени следните **задачи**:

- 1) Да се направи е преглед и епидемиологична оценка на програмите за надзор на Инфлуенца А вирусите в световен мащаб.
- 2) Да се разработи методологична рамка за оценка на риска от възникване на нови Инфлуенца А пандемии при хората и нейното валидиране.
- 3) Да се идентифицират научните празноти с очертаване на приоритети за бъдещи проучвания в тази посока.

По точка 1 е направен задълбочен анализ в научната литература информация относно етиологичната същност, мониторинг и контролни стратегии на инфлуенца А при животните и човека. Идентифицирани на вирусологичните и епидемиологичните рискове за преодоляване на междувидовата бариера на животинските инфлуенчни вируси и инфектирането на хора чрез извършване на преглед на достъпната научна литература и съчетаването и с данните от надзора на инфлуенца вирусите, прилаган и подържан от FAO, OIE и WHO в световен мащаб.

Консорциумът FLURISK описва вирусите на ниво щам което е по-детайлно отколкото на ниво суб-тип, тъй като различните щамове на даден суб-тип могат да имат свойства вариращи по признака за видова им специфичност и поведение.

По т. 2. Е проучена генетична адаптация на Инфлуенца А вирусите към животинските резервоари и тяхната потенциална роля за междувидовото им предаване към човека.

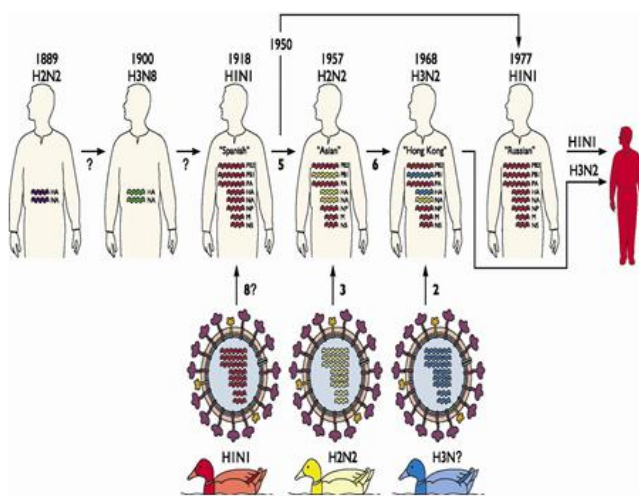
Идентифицирани са различни адаптативни особености на инфлуенчните вируси, засягащи домашните животни и значението на тези адаптации за появата на зоонозна инфлуенца при хората. За съжаление независимо от факта, че проучвания в тази посока се извършват от няколко десетилетия до сега учените все още не са достигнали до окончателно разшифроване на условията и *механизмите, които улесняват междувидово предаване на вирусите*. Изказва се хипотезата за шифт в рецепторното предпочитание на инфлуенчните вируси и мутации в репликативните протеини. Тези проучвания се затрудняват от комплексността на факторите от които те зависят на ниво околна среда, вируси и техните гостоприемници. Откриването на най-подходящият и приемлив начин за изучаването на тези фактори и особено моделирането им в лабораторни условия е другото предизвикателство пред науката. Главното в тези проучвания е да се фокусират усилията на проучване на видовете, подвидовете и гените, както и видовете инфлуенца А по птиците и по-специално Виосокопатогенната птича инфлуенца (HPAI) H5N1.

По т. 3. бъдещите направления в проучванията ще се фокусират върху създаването на цялостен модел на проучване на широк генетичен спектър от инфлуенчни вируси и проучване на теренната адаптация на тези вируси и щамове с моделиране на процесите на генетична изменчивост *in vivo*, *in vitro* и с помощта на опитни животни.

Заклучения 1:

Когато репликацията на животински Инфлуенца А вирус е в организъм, различен от естествения гостоприемник или резервоар, те могат случайно да срещнат пречка за своята репликация на всеки сатадии от вирусната морфогенеза: прикрепване, репликация, напускане и разпространение и противодействие на имунния отговор на гостоприемника. В контекста на тяхната **генетична характеристика** тези вируси са способни да се адаптират към новия гостоприемник чрез **мутации и реасортации**. Този

преглед подчертава ключовата роля на вирусологичните механизми, улесняващи репликацията, предаването и разпространението на Инфлуенца А вирусите в различни животински видове и тяхното потенциално значение за преодоляването на междувидовата бариера и инфектирането на човека. Установени са няколко адаптивни елемента при домашните животни и тяхното значение за тези адаптации и появата на зоонозни Инфлуенца А инфекции при хората. Предполага се осъществяването на генетичен шифт в рецепторното предпочитание и мутации в протеините, въввлечени във вирусната репликация. **Голямо внимание е отделено на генните модификации, установени при Инфлуенца А вирусите след репликация в домашни кокошеви видове птици на фона на тяхното междувидово разпространение.** Този феномен бе възпроизведен в лабораторни условия при пълпъдъци. Остава да се изясни и ролята на домашните пуйки в този контекст. За разлика от това при бозайниците, като свине, котки, кучета и коне има широки различия (фиг.1).



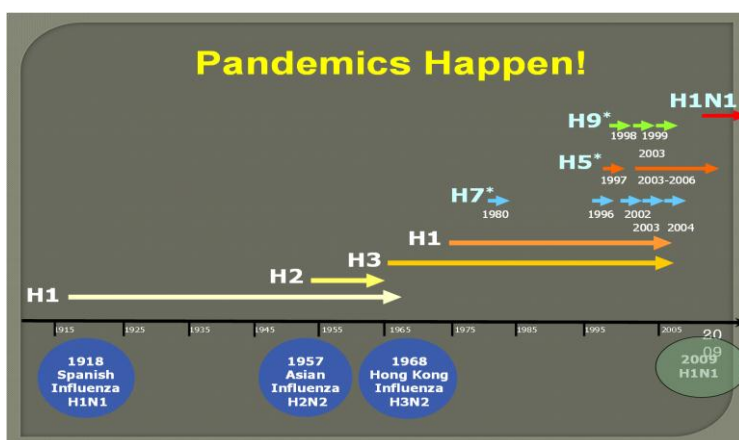
Фиг. 1. Еволюция на пандемийте през последното столетие с въвеждането на различни генетични компоненти на Инфлуенца А вирусите в тях.

Независимо от продължителните усилия при проучване на инфлуенца вирусите все още има големи празноти в нашите познания и по-специално за феномените, как генетичните промени влияят на на междувидовото предаване на вирусите. При повечето лабораторни експерименти, когато те се възпроизведат *in vivo* и *in vitro*, получените резултати често са противоположни. Днес обаче има и нови методи, които преодоляват тези затруднения при експерименталното моделиране на процесите, като използването на свински белодробни експлантанти.

Заклучение 2:

Успешното предаване на инфлуенца А вирусите между специфичните гостоприемници има полигенетичен характер с все още неизяснена природа, вероятно варираща между щамовете/или суб-типовете, която зависи от функционалния баланс между различните вирусни протеини (в това число HA и NA и на гените от транскриптазо-полимеразния комплекс - PB1, PB2 и PA) на всички етапи на вирусния

цикъл на репликация. Ясно доказателство за трудностите в обясняване на този комплексен механизъм представлява например неочакваното появяване на зоонозната птича Инфлуенца А Н7N9 в Китай 2012 г. Генетичните анализи разпознаха няколко известни адаптативни мотиви в този агент, но тяното съпричастие, допринасящо за зоонотичното **фенотипно** поведение на този вирусен щам все още предстои да бъдат осветлени. Като такива се определят все още неизясненият до край животински източник на инфекцията и факторите, както от страна на заразените птици, така и от страна на човека, които улесняват този процес. В този преглед се идентифицират и редица направления за бъдещи проучвания в тази посока. Що се отнася до вирусологичните фактори правят се заключения, че е трудно да се определят точните места (позиции) на евентуални реасортации. Тези позиции могат да бъдат определени и ограничени от временни условия (време на навлизането на вирусите в клетката и типа на клетките на гостоприемника за двата различни вирусни щам), от страна на гостоприемника (вид на гостоприемника и анатомичното устройство на засегнатият орган и неговият имунологичен статус) и накрая рамката в която гостоприемникът може да бъде намерен на популационно ниво (динамика на популацията). И накрая свойствата на вирусните протеини също оказват влияние върху тези процеси като някои NA и NA субтипове или други гени (вирусният транскриптазо-полимеразния комплекс - PB1, PB2 и PA) са по-податливи на реасортация или адаптация (Фиф.2). **След хемаглутинаина, генът на невраминидазата е най-силно изменчив, основно под селективния натиск на имунния отговор на реципиента.** При гените на NA субтипове, кодиращи вирусните невраминидази най-изменчиви са антицялосвързващите секвенции. Най-голям приоритет в момента има ограничаването на възможностите за излагане на хората на най-големия резервоар на вируса, какъвто са домашните птици. Това може да се постигне чрез бързо диагностициране на огнищата от Инфлуенца А при домашните птици и спешното въвеждане на контролните мерки, включващи унищожаване на всички инфектирани и изложени на заболяването птичи стада, както и отстраняване и унищожаване на инфектираните птици. Днес епидемиологията има всички необходими доказателства за повишен риск за предаване на заболяването на хора, когато съществува огнище на заболяване при домашните птици, предизвикано от щам H5N1, но случаите с Инфлуенца А Н7N9, която се предизвиква слабопатогенен вирус, който клинично не се открива в птичите стада създава проблеми. Разкриването на тази инфекция е възможно единствено и само с помощта на методите на активен вирусологичен и серологичен надзор на птичите стада.



Фиг. 1. Грипни андемийте през последното столетие с въвличането на различни Инфлуенца А вирусите в тях.

При нарастване броя на инфекциите при хора, рискът за възникване на нов подтип на инфлуенца вирус се повишава, а с това и вероятността за възникване на пандемия. Тази взаимовръзка между разпространението на инфекцията при птиците и повишаване на риска от човешка инфекция е демонстрирана в пълна степен от моментната ситуация в Азия. **Всички случаи на заболяване и смъртни случаи при хора във Виетнам и Тайланд са във взаимовръзка с широкото разпространение на заболяването при птиците и тесният контакт с хората.** СЗО подчертава необходимостта от спешни мерки в случаи на поява на заболяване сред хората в засегнатите страни и бързи действия в животновъдния сектор като цяло. Например, при епизоотията от НРАІ H5N1 в Хонг Конг през 1997 г., тоталното ликвидиране на популацията от птици, възлизащо на 1.5 милиона екземпляра, е осъществено само за 3 дни. Тази драстична противоепизоотична мярка доведе до успешна борба с болестта при птиците и спря заразяването на хора с вируса H5N1. През 2003 г. ликвидирането на 30 милиона птици, инфектирани с вирус H7N7 (от общо 100 милиона) в Холандия отне около 1 седмица и също, заедно с останалите противоепизоотични мерки доведе до успешното потушаване на епизоотията. **Бързите действия в тези две ситуации се приемат като решаващи и изпреварващи за предотвратяване на пандемичното разпространение на заболяването при хората.**

Литературни източници:

1. Development of a risk assessment methodological framework for potentially pandemic influenza strains (FLURISK). M. De Nardi¹, A. Hill², S. von Dobschuetz^{3, 4}, O. Munoz¹, R. Kosmider², T. Dewe², K. Harris², G. Freidl⁵, K. Stevens³, K. van der Meulen⁷, K. D.C. Stärk³, A. Breed², A. Meijer⁵, M. Koopmans⁵, A. Havelaar⁵, S. van der Werf⁸, J. Banks², B. Wieland³, K. van Reeth⁷, G. Dauphin⁴, I. Capua¹ and the FLURISK consortium*. **EFSA supporting publication 2014:EN-571 Available online: www.efsa.europa.eu/publications**
2. 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 derWerf, V Enouf, K van der Meulen, K Van Reeth, G Dauphin, M Koopmans, FLURISK Consortium **Eurosurveillance, Volume 19, Issue 18, 08 May 2014**

28.05.2014 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) към Центъра за оценка на риска.