

Influenza and Influenza viruses



Assoc. Prof. Liliya Ivanova Ivanova MD, PhD

Laboratory "Sity Lab",
Varna, Bulgaria

keywords:

*Influenza, grippе,
Influenza A viruses,
Influenza B
viruses, epidemics,
pandemics, genetically
reassortment*

Influenza, also called flu or grippе, an acute viral infection of the upper or lower respiratory tract that is marked by fever, chills, and a generalized feeling of weakness and pain in the muscles, together with varying degrees of soreness in the head and abdomen. Predominantly Influenza A and rarely Influenza B are etiological agents and they belong to Orthomyxoviridae family. Influenza A virus undergo a rapid mutations and is a highly infectious respiratory pathogen. It has continued to be a significant threat to global public health. A large number of studies have revealed that the evolution of Influenza A virus is mainly mediated through the mutation of the virus itself and the re-assortment of viral genomes derived from various strains. The evolution of Influenza A virus through these mechanisms causes worldwide annual epidemics and occasional pandemics. Importantly, Influenza A virus can evolve from an animal infected pathogen to a human infected pathogen. Influenza viruses fall into a category of viruses that can cause zoonotic infection with stable adaptation to human, leading to sustained horizontal transmission.

ГРИП И ГРИПНИ ВИРУСИ

Грипът е остро респираторно заболяване, което се манифестира с температура (38°–40°C), втрисане, генерализирано чувство за отпадналост, болки в мускулите, различна по тежест болка и раздразнение в главата и корема, сухота и дразнене в гърлото. Преимуществено се причинява от грипните вируси А и по-рядко В, влизащи в семейство Orthomyxoviridae. Influenza А вирус претърпява бързи мутации и е високоинфекциозен респираторен патоген. Той продължава да бъде значима заплаха за общественото здраве по целия свят. Според множеството изследвания и публикации еволюцията на Influenza А вируса е медирана посредством мутации на самия вирус и преподреждане на вирусните геномни сегменти с включване на сегменти от различни щамове, включително и животински. Това обуславя ежегодните епидемични и сезонни взривове, в някои случаи и пандемии. В определени случаи се превръща от животински в човешки патоген поради възможност да предизвиква зоонозни инфекции със стабилна адаптация при хората, водещо до възможна хоризонтална трансмисия от човек на човек.



**доц. д-р Лилия
Иванова Иванова,
дм**

СМДЛ „Сити Лаб“,
гр. Варна

Морфология и структура

Influenza (Grippe) е остро инфекциозно заболяване, което се причинява от различните вируси, влизащи в семейство Orthomyxoviridae. Това са вируси с негативен сегментран РНК (RNA) геном, състоящ се от 8 сегмента. Всеки сегмент съдържа комплекс от РНК-зависими РНК-полимерази и множество копия

нуклеопротеини, които оформят сърцевината (RNP) на вируса. Вирусът съдържа външна обвивка с важни повърхностни гликопротеини хемаглутинин (HA), небрамингаза (NA) и малко количество мембранен (M2) протеин. Периферният мембранен протеин (M1) се свързва с липидната обвивка и оформя вирусната морфология. Грипните вируси са полиморфни и на електронен микроскоп се наблюдават сферични, елипсоидни и филаментозни форми.

Средните размери в диаметър са около 80-120 nm^[1].

Класификация

Грипните вируси влизат в семейство Orthomyxoviridae, което се състои от роговете Alphainfluenzavirus, Betainfluenzavirus, Deltainfluenzavirus, Gammmainfluenzavirus, Thogotavirus, Isavirus и Quaranjavirus. Първите четири рога инфектират различни

ключови думи:
*грип, грипни вируси
А, грипни вируси В,
епидемии, пандемии,
генетично
преподреждане*



гръбначни видове и имат значение като причинители на заболявания в човешката популация. Разделянето в родове се обуславя от различия в RNP на вирусите. Грпните вируси в род *Alphainfluenzavirus* (*Influenza A*) инфектират хора, птици, свине, коне. Грпните вируси в род *Betainfluenzavirus* (*Influenza B*) инфектират хора и тълени, а тези в род *Gammmainfluenzavirus* (*Influenza C*) инфектират хора, прасета, кучета. Вирусите в родовете *Thogotovirus*, *Isavirus* и *Quararjavirus* инфектират бозайници, някои видове риби, артроподи, птици, понякога хора. Вирусите в род *Influenza A* се разделят на субтипове въз основа на техните повърхностни гликопротеини с антигенни функции HA и NA. До момента при *Influenza A* вирусите са известни 16 HA субтипа и 9 NA субтипове. При човека досега циркулират субтипове A (H1N1), A (H2N2), A (H5N1) и A (H3N2). При *Influenza A* и *Influenza B*

вирусите субтипове се разделят на щамове, означавани с формула, включваща мястото на изолация, годината на изолация, лабораторния номер на пациента, от който е изолиран съответният вирусен щам и типът HA и NA. *Influenza A* причинява големите пандемии в човешката популация. *Influenza B* предизвиква главно локални взривове и има два субтипа (*Victoria* и *Yamagata*). *Influenza C* предизвиква леки респираторни инфекции при хората^[2]. Сегментираният РНК геном при грпните вируси е причина за непрекъснатата генетична изменчивост, предимно на HA и NA. Между големите взривове наречени пандемии, *Influenza A* вирусите претърпяват постоянна бърза еволюция. Процесът се нарича *антигенен дрефт*, дължащ се на мутации в повърхностните гликопротеини. Периодично се получават съществени промени в тези гликопротеини (антигени) с придобиване на геном-

ни сегменти от други грпни вируси. Това води до поява на нов субтип *Influenza A* вирус. Процесът се нарича *антигенен шифт* (замяна). Този еволюционен процес се улеснява от някои животни като прасета и птици, които представляват резервоар на почти всички грпни вируси. Когато прасета или птици са едновременно инфектирани с различни *Influenza A* вирусни щамове се получава генетично пренареждане и смесване на човешки и животински вирусни гени. Появява се нов щам грпен вирус. Първоначално той е силно инфекциозен и вирулентен за хората, тъй като те нямат изработена предварителна защита срещу новите антигени. Това особено засяга малките деца и възрастните хора. Тези на средна възраст могат да развият също тежко заболяване поради хипер-реакция на имунната система и образуване на голямо количество цитокини (цитокинова буря). В резул-

тат се получава тежка възпалителна реакция в организма и засягане на белия дроб^[3-5].

Пандемии и епидемии

Пандемично разпространение на грипен вирус се наблюдава веднъж на около 50 години. Епидемии се развиват много по-често. Сезонният грип се разпространява ежегодно в много части на света, понякога в епидемични пропорции. Influenza A вирусите са най-честият причинител на сезонен грип. В различни региони може да се наблюдава сезонно разпространение на Influenza B вирус самостоятелно или в комбинация с Influenza A субтипове. Когато Influenza A претърпява антигенен шифт, се наблюдава пандемично разпространение и заболяемостта и смъртността са много по-високи. Малко се знае за грипните пандемии през 18^{ти} и 19^{ти} век. Една добре обследвана пандемия въз основа на определяне ниво на смъртност при младежи и войници е тази от 1889 г. Избухва в Санкт Петербург и се разпространява в 14 европейски страни и САЩ. Смъртността е съизмерима с тази от пандемията през 1957 г. и 1968 г. Наречена е „Руска“ пандемия, с вероятен причинител А (H3N8) или А (H2N2). Най-тежката грипна пандемия, наречена „Испанска болест“ е причинена от Influenza A вирус с антигенна формула А (H1N1) през 1918/1919 г. Вирусът е доказан в Испания, но произхожда от САЩ – щата Канзас. Доказани са около 25 млн. жертви. През 1958 г. се появява нов пандемичен Influenza A субтип – А (H2N2) с произход Източна Азия, който до средата на 1959 г. се разпространява по целия свят.

Смъртните случаи глобално са 1-2 млн. След ежегодна епидемична циркулация през 1968 г. изчезва от циркулацията между хората и бива заместен от Influenza A субтип А (H3N2). Този субтип причинява третата грипна пандемия на 20^{ти} век и продължава да присъства и дрейфува в циркулацията и до днес. Счита се, че човешките жертви са 1-4 млн. През 1997 г. птичи грипен щам А (H5N1) се разпространява сред домашни кокошки в Хонг Конг, заразява малко хора, някои от които умират. Този птичи Influenza А щам се появява отново през 2003/2004 г. в птицеферма в Югоизточна Азия, заразява хора с фатален изход. Продължава да се появява периодично, първоначално при дивни птици, домашни птици и хора. Други известни щамове птичи грипни вируси А (H7N2), А (H7N3) и А (H9N2) се считат за такива с епидемичен и пандемичен потенциал. Появилният се преди неизвестен щам А (H1N1) в Мексико, а по-късно в САЩ през 2009 г. първоначално е наречен „свински“. Допуска се, че заразата се е пренесла при хората от свинете. По-късно се установява, че този щам притежава гени от човешки, птичи и два различни свински грипни вируси. Този вирус няма смъртоносния потенциал на „Испанския“ грип, но е високо контагиозен и се разпространява много бързо. По тази причина СЗО обявява 5^{мо}, а по-късно 6^{мо} ниво на заплахата за хората, с което обявява този щам за пандемичен^[6-9]. Изследователите са установили, че всичките добре изяснени четири грипни пандемии на 20^{ти} и 21^{ви} век са предшествани от понижено средно ниво на повърхностната температура около Източно-централния екваториален Пасифик. Авторите спекулират, че това променя миграцията на дивите птици и вероятно

увеличава контакта им с домашни животни. Така се създават условия за смесване геномите на различните вируси и генетично пренареждане с формиране на нов пандемичен щам Influenza А вирус.

Трансмисия и клинични симптоми

Грипът атакува хората от всички възрастови групи, но най-уязвими са малките деца, възрастните хора, тези под имуносупресия и тези с придружаващи хронични заболявания. Разпространява се по-често в студентите месеци на годината. Вирусът се предава от човек на човек посредством респираторните секрети при кихане и кашляне, особено в затворени помещения и места със струпване на много хора. Веднъж попаднал в респираторния тракт на човека, вирусът атакува и унищожава селективно клетките на ресничестия епител, които покриват горните дихателни пътища, трахеята и бронхиалното дърво. Инкубационният период до поява на симптомите е от няколко часа до 1-2 дни. Клиничната симптоматика се манифестира с температура (38°–40°С), втрисане, генерализирано чувство за отпадналост, болки в мускулите, различна по тежест болка и раздразнение в главата и корема, сухота и гразнене в гърлото. Всички грипни вируси произвеждат сходна симптоматика, но между отделните родове и субтипове има разлика в антигенно отношение, така че инфекцията с единия вирус не води до създаване на имунитет спрямо останалите, и точният причинител не може да бъде установен^[9]. Необходимо е прилагане на лабораторно изследване на болните.

Лабораторна диагностика

Осъществява се в материали за изследване, включващи секрети от носа и гърлото, аспирати, трахеални аспирати, бронхоалвеоларен лаваж. Секретите трябва да бъдат взети до 72 часа от началото на симптомите.

Лабораторните методи включват изолация на вируса на модел развиващи се 10-дневни кокоши ембриони и/или специфични клетъчни култури (Madin-Darby Canine Kidney – MDCK). И двата модела поддържат добра репликация на вируса и позволяват последващо антигенно типизиране. Въз основа на резултатите може да се определи дали настоящата налична в аптеките ваксина улеснява изработване на неутрализиращи вируса антители срещу циркулиращия щам грипен вирус. Въпреки изключителната специфичност тези методи до голяма степен са изместени от по-бързите молекулярно-биологични тестове. RT-PCR тестът е най-чувствителен. Позволява директно доказване на вирусната нуклеинова киселина в респираторните проби. Може да се използва и за доказване на вирусен растеж в клетъчни култури или кокоши ембриони. За целта лабораторията трябва да бъде осигурена с оборудване, осигуряващо второ ниво на безопасност при работа (Biosafety level 2). Друга група тестове, позволяваща детекция на вирусните антигени са имунофлуоресцентните тестове с прилагане на специфични имунофлуоресцентни антители. Чувствителността им обаче е по-ниска в сравнение с RT-PCR и вече споменатите тестове за изолация на вируса – 50-70%. Бързите имуно-

хроматографски тестове доказват Influenza A и Influenza B в рамките на 15 минути, но чувствителността им е по-ниска и до голяма степен зависи от акуратността, с която е взет секретът от болния. Серологичната диагностика също може да влиза в съображения, но тя няма диагностична стойност при острата фаза на заболяването. Антителата срещу вируса се изработват в рамките на 14-20 дни от началото на заболяването и е необходима втора серумна проба от пациента и доказване на 4-кратно нарастване в титъра на антителата във втората проба за разлика от първата^[10].

Превенция и терапия

Антивирусните препарати Amantadin и Remantadin са много ефикасни срещу Influenza A вирус, но развитието на резистентност ограничава тяхното приложение. Новата група лекарствени препарати са инхибиторите на вирусната невраминидаза – Oseltamivir (Tamiflu) и Zanamivir (Relenza), въведени през 90^{те} години. Те са ефективни срещу Influenza A, и срещу Influenza B вирусите. Освен тези препарати стандартно се прилагат аналгетици и препарати, понижаващи температурата, домашна изолация, приемане на течности и лечение на секреторните симптоми. Не се препоръчва използването на аспирин при малки деца и юноши поради опасност от развитие на Рей-синдром (Reye syndrome). Индивидуална защита може да се осигури и чрез ежегодна ваксинация както на рисковите лица, така и на здравите. Наличните ваксини включват антигени от циркулиращи в последните години Influenza A (H1N1) и (H3N2) ви-

руси, така и щам Influenza B. Счита се, че ваксината осигурява защита за около 1 година. Развитието на науката позволява разработване на т.нар. универсална ваксина, предпазваща от широк набор Influenza вирусни субтипове.

Тъй като грипните епидемии и пандемии обхващат голям брой държави и региони в света много бързо, СЗО постоянно мониторира активността на грипните заболявания глобално. Този мониторинг е важен и осигурява информация при изготвяне и разпространение на актуална ваксина при сезонното разпространение на грипната инфекция. Мониторингът играе важна роля и за превенция на пандемично разпространение. При поява на пандемичен щам СЗО е разработила план за готовност и подготвеност в 6 фази. Фази 1-3 включват превенция и контрол на малките епидемични взривове, изолация на вирусите и генетична характеристика. Фази 4-5 се включват при засягане на две и повече държави и се увеличава опасността от пандемично разпространение. Фаза 6 се характеризира с най-високо ниво на пандемична опасност и широко хоризонтално разпространение в човешката популация. Тъй като пандемията се разпространява вълнообразно, обикновено продължава няколко месеца^[11]. ■

Книгопис:

1. Takeshi Noda. Native morphology of Influenza virions. *Front Microbiol* 2011; 2:269.
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Archived from the original on 2011-03-11. Retrieved 2011-02-21.
3. Bouvier NM and P. Palese. The biology of Influenza Viruses. *Vaccine* 2008; 26(Suppl 4):S49-S52.
4. Ge Sh and Z. Wang. An overview of Influenza A virus receptors. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37(2): 157-165.
5. Suo Lin, Kang Ji, Jiming Chen et al. Panorama phylogenetic diversity and distribution of type A Influenza virus. *Plos one* 2009 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005022>.
6. Wenhan Shao, Xinlin Li, Mohasan Ullah Goraya, Song Wang, Ji-Long Chen. Evolution of Influenza A virus by mutation and re-assortment. *Int J Mol Sci* 2017; 18(8):1650.
7. Valleron AJ, Côté A, Vabaz S, Meurisac S, Carrat F. Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(19): 8778-8781.
8. Nelson MI, Strucker KM, Schobel SA, Trovao NS et al. Introduction, Evolution and Dissemination of Influenza A viruses in exhibition swine in the United State during 2009-2013. *J Virol* 2016. DOI: 10.1128/JVI.01457-16.
9. Jeffrey K. Taubenberger and David M. Morens. The pathology of Influenza virus infections. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 499-522.
10. Schweiger B, Zidow I, Heckler R, Timm H, Pauli G. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of Influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1552-1558.
11. WHO Global Influenza Preparedness Plan. The role of WHO and recommendation for National Measures before and during pandemics. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5.