

Bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (MERS) – nowe zagrożenie na epidemiologicznej mapie świata

Middle East respiratory syndrome (MERS) –
a new threat on the epidemiological map of the world

Krzysztof Korzeniewski¹, Andrzej Chciałowski²

¹ Kierownik Zakładu Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej w Gdyni WIM w Warszawie

² Zastępca Dyrektora ds. Nauki WIM w Warszawie

Streszczenie. Bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (*Middle East respiratory syndrome* – MERS) jest ostrą chorobą zakaźną wywoływaną przez β koronawirusa (MERS-CoV). Do transmisji choroby dochodzi poprzez kontakt bezpośredni ze zwierzętami (wielbłądy) lub pośredni z ich wydalninami i wydzielinami (mleko) albo spożywanie niepoddane właściwej obróbce termicznej mięsa. Wtórnie zakażenie może być przenoszone drogą kropelkową z człowieka na człowieka, o czym świadczy epidemia choroby w Korei Południowej w połowie 2015 roku. Po raz pierwszy MERS-CoV został wyizolowany od pacjenta, który zmarł w przebiegu niewydolności oddechowej w czerwcu 2012 roku w Jeddah, w Arabii Saudyjskiej. Do 7 lipca 2015 roku na świecie rozpoznano i potwierdzono laboratoryjnie 1368 przypadków choroby, z których 487 zakończyło się zgonem. Przypadki MERS raportowano dotychczas w 26 krajach, głównie w Arabii Saudyjskiej (1037 zachorowań), w Korei Południowej (185) oraz w Zjednoczonych Emiratach Arabskich (76). MERS charakteryzuje się dużą śmiertelnością, sięgającą 36%, zwłaszcza u osób starszych i obciążonych chorobami przewlekłymi. Reżim sanitarny, zalecany przez Światową Organizację Zdrowia, Centrum Kontroli Chorób Zakaźnych w Atlancie oraz Ministerstwo Zdrowia Arabii Saudyjskiej, pozostaje główną metodą zapobiegania rozprzestrzenianiu się koronawirusów.

Słowa kluczowe: MERS, koronawirus, epidemiologia, Bliski Wschód

Abstract. Middle East respiratory syndrome (MERS) is an acute infectious disease caused by β coronavirus (MERS-CoV). The disease is transmitted through a direct contact with the animals (dromedary camels), contact with their products (milk), excrements or consumption of inappropriately cooked meat. A secondary infection may be transmitted human-to-human via droplets, as evidenced by the MERS outbreak in South Korea in mid-2015. MERS CoV was first isolated from a patient who died of respiratory failure in Jeddah, Saudi Arabia in June 2012. Until July 7, 2015, 1368 laboratory-confirmed MERS-CoV infections have been reported worldwide, of which 487 cases were fatal. As of today, MERS has been reported in 26 countries, mainly in Saudi Arabia (1037 cases), South Korea (185) and the United Arab Emirates (76). The mortality rate of MERS is high, reaching 36%, especially in elderly patients or those suffering from chronic diseases. The only method to prevent the spread of coronaviruses is to maintain sanitary regime recommended by the World Health Organization, the Center for Disease Control and Prevention in Atlanta and the Ministry of Health in Saudi Arabia.

Key words: MERS, coronavirus, epidemiology, Middle East

Nadesłano: 17.08.2015. Przyjęto do druku: 21.09.2015

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2015; 93 (4): 330–334

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

plk dr hab. med. Krzysztof Korzeniewski, prof. nadzw. WIM

Wojskowy Instytut Medyczny

Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej

ul. Grudzińskiego 4, 81-103 Gdynia

tel.: +48 665 707 396

e-mail: kkorzeniewski@wim.mil.pl

Wstęp

Bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (*Middle East respiratory syndrome* – MERS) jest ostrą chorobą zakaźną o dużej śmiertelności, wywoływaną przez β koronawirusa (MERS-CoV), wirusa RNA z rodziny *Coronaviridae*. Przyjmuje się, co potwierdziły badania epidemiologiczne i genetyczne, że MERS-CoV jest wirusem odzwierzęcym. Do pierwszych zachorowań u ludzi doszło na Półwyspie Arabskim w wyniku bezpośredniego kontaktu z zakażonymi wielbłędami jednogarnbymi (dromaderami) lub pośrednio – z ich wydaliniami i wydzielinami (kał, mocz, mleko, wydzielina dróg oddechowych) [1]. Badania prowadzone w ostatniej dekadzie wykazały powszechne występowanie specyficznych przeciwciał MERS-CoV w stadach wielbłędów na Półwyspie Arabskim i w Afryce Północnej, co świadczy o krążeniu koronawirusów MERS w populacji tych zwierząt od dziesięcioleci [2].

MERS-CoV jest zbliżony budową do wirusa SARS (*severe acute respiratory syndrome*), wykrytego w prowincji Guangdong w Chinach, który w latach 2002–2003 został zawleczony do 37 krajów, wywołując łącznie 8437 zachorowań i będąc przyczyną zgonów u 813 osób w 11 krajach, głównie w Chinach [3,4]. Śmiertelność z powodu zakażeń wirusem MERS według WHO wynosi 36% i jest znacznie większa niż śmiertelność osób zakażonych wirusem SARS (9%) [5]. Biorąc pod uwagę źródło zakażeń MERS-CoV na Półwyspie Arabskim, zwłaszcza w Arabii Saudyjskiej, niepokój epidemiologów budziła możliwość importowania i ogólnoswiatowej epidemii MERS w związku z corocznie odbywającymi się pielgrzymkami muzułmanów ze 184 krajów świata do Mekki. Okazało się jednak, że przypadki zachorowań, które wystąpiły w latach 2013–2014, nie miały związku z pielgrzymkami wyznawców islamu do Arabii Saudyjskiej [6].

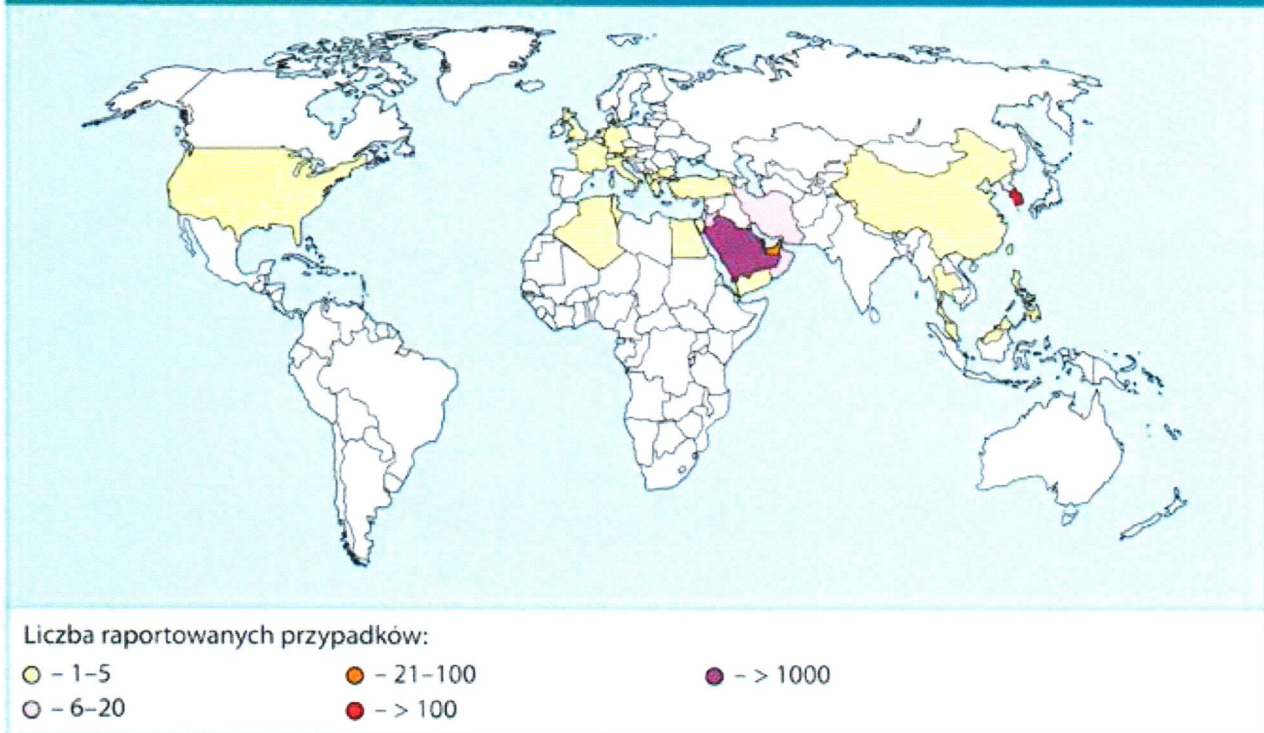
Przypadki zachorowań na MERS (podejrzewane, prawdopodobne i potwierdzone) zostały zdefiniowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), Centrum Kontroli Chorób Zakaźnych w Atlancie (CDC) oraz Ministerstwo Zdrowia Arabii Saudyjskiej. Pacjenci z gorączką i zapaleniem płuc lub ostrą niewydolnością oddechową podejrzewani o zakażenie MERS-CoV powinni mieć potwierdzony w wywiadzie pobyt w krajach Bliskiego Wschodu, który zakończył się nie wcześniej niż 14 dni przed wystąpieniem objawów chorobowych, lub potwierdzony kontakt z podróżnymi powracającymi z tych regionów świata, u których rozwinęły się objawy wskazujące na zakażenie MERS. Potwierdzenie choroby powinno odbywać się poprzez laboratoryjne wykrycie MERS-CoV metodami biologii molekularnej (PCR) [6].

Epidemiologia

Transmisja MERS-CoV pozostaje niejasna. Hipotezy zakładają zakażenie odzwierzęce i dalej przeniesienie zakażenia z człowieka na człowieka, z powstawaniem ognisk epidemicznych wśród ludzi [7]. Przyjmuje się, że pierwotnym źródłem zakażenia u ludzi są wielbłądy jednogarbne w regionie Bliskiego Wschodu, zwłaszcza na Półwyspie Arabskim. MERS-CoV po raz pierwszy został wyizolowany od 60-letniego mężczyzny, który zmarł w przebiegu zapalenia płuc i ciężkiej niewydolności oddechowej w czerwcu 2012 roku w Jeddah, w Arabii Saudyjskiej [8]. Do zakażenia odzwierzęcego u człowieka może dojść w wyniku kontaktu z wydaliniami i wydzielinami wielbłądów oraz konsumpcji niepasteryzowanego mleka wielbłądziego (zjadliwość MERS-CoV w mleku przechowywanym w temperaturze 4°C utrzymuje się przez 72 h) lub niepoddanego właściwej obróbce termicznej mięsa [9]. Wtórnie zakażenie może być przenoszone drogą kropelkową z człowieka na człowieka, o czym świadczy epidemia choroby w Korei Południowej w połowie 2015 roku. 20 maja potwierdzono zakażenie MERS-CoV u 68-letniego Koreańczyka, który podróżował po kilku krajach Półwyspu Arabskiego; 7 dni po przylocie do Korei u zakażonego wystąpiły objawy chorobowe. W ciągu następnego dwóch tygodni doszło do kolejnych 64 zachorowań, w tym 5 zgonów – wszystkie osoby zakażone miały kontakt z „pacjentem zero” podczas pobytu lub odwiedzin w szpitalu. W ciągu dwóch miesięcy w Korei Południowej zachorowało 185 osób, z których 33 zmarły; były to głównie osoby starsze i obciążone chorobami przewlekłymi. Do przeniesienia zakażenia dochodziło w wyniku bliskich kontaktów rodzinnych oraz w placówkach służby zdrowia między pacjentami i personelem medycznym [1]. Do 7 lipca 2015 roku na świecie rozpoznano i potwierdzono laboratoryjnie 1368 zachorowań wywołanych przez MERS-CoV, z których 487 zakończyło się zgonem pacjentów (ryc. 1.).

Przypadki MERS-CoV (stan na 28.07.2015 r.) raportowano w 26 krajach, głównie w Arabii Saudyjskiej (1037 zachorowań), w Korei Południowej (185) oraz w Zjednoczonych Emiratach Arabskich (76), Katarze (13) i Jordanii (12). Zachorowania na MERS w Arabii Saudyjskiej, które stanowią 76% wszystkich rozpoznanych przypadków choroby na świecie, raportowane są w ośrodkach miejskich na terenie całego kraju (m.in. Jeddah, Riyad, Taif, Mekka, Hofuf). W czerwcu 2015 roku pierwszy śmiertelny przypadek MERS na terenie Europy raportowano w Niemczech u 65-letniego mężczyzny (do zakażenia doszło w Zjednoczonych Emiratach Arabskich, prawdopodobnie na targu wielbłędów). Do chwili obecnej w Europie najwięcej zachorowań wykryto w Wielkiej Brytanii (4), Niemczech (3), we Francji (2) i w Holandii (2) [1]. Łączna liczba przypadków MERS zawleczonych do krajów Unii Europejskiej wynosi 15 (w tym 7 śmiertelnych) [10].

MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME



Rycina 1. Potwierdzone przypadki bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej w latach 2012–2015

Figure 1. Confirmed cases of Middle East respiratory syndrome in years 2012–2015

Źródło: Korzeniewski K. Medycyna podróży. Kompendium. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015.

Obraz kliniczny

Okres wylęgania MERS wynosi 2–14 dni, średnio 5–6 dni. Średni czas od wystąpienia objawów chorobowych do hospitalizacji pacjentów wynosi 4 dni; od czasu przyjęcia do szpitala do hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej – 5 dni, natomiast do zgonu pacjenta – 11,5 dnia [11,12]. Zakażenia MERS-CoV miały miejsce w większości u mężczyzn, ponad połowa przypadków u osób po 50. roku życia [13]. Do najczęstszych objawów chorobowych należą: gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, kaszel, bóle głowy, mięśni i stawów, trudności w oddychaniu i duszność. Rzadziej pojawiają się objawy atypowe ze strony układu pokarmowego: bóle brzucha, wymioty i biegunka [14].

Część pacjentów przechodzi zakażenie MERS-CoV bezobjawowo lub z łagodnymi objawami pod postacią infekcji górnych dróg oddechowych [15–17]. Zakażenie może jednak prowadzić do ciężkiego zapalenia płuc, ostrej niewydolności oddechowej, wstrząsu septycznego oraz niewydolności wielonarządowej prowadzącej do zgonu, zwłaszcza u osób starszych (>65 . rż.) oraz chorujących przewlekłe z powodu niewydolności układu krążenia, chorób układu oddechowego, niewydolności

nerek, cukrzycy, nabytych lub wrodzonych zaburzeń odporności, chorób nowotworowych, jak również u osób z małym stężeniem albumin oraz współistniejącymi zakażeniami [6,18,19].

Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie danych z wywiadu (pobyt w rejonach endemicznego i epidemicznego występowania choroby), obrazu klinicznego (stany gorączkowe, kaszel, cechy niewydolności oddechowej) oraz wyników badań dodatkowych (w RTG płuc wielogniskowe lub obustronne zmiany wysiękowe, w badaniach laboratoryjnych leukopenia, limfopenia, trombocytopenia, duże stężenie kreatyniny, duża aktywność dehydrogenazy mleczanowej oraz transaminaz alaninowej i asparaginowej). Należy również brać pod uwagę współistnienie innych zakażeń wirusowych, w tym grypy, SARS oraz zakażeń bakteryjnych. Materiałem diagnostycznym ze względu na obecność dużej ilości koronawirusów powinna być wydzielina z drzewa oskrzelowego, a zwłaszcza materiał pochodzący z płukania

oskrzelowo-pęcherzykowego (*bronchoalveolar lavage* – BAL), pobierana podczas bronchoskopii.

W kierunku wykrycia DNA MERS-CoV dostępne są specyficzne testy oparte na biologii molekularnej (PCR). Materiał z dróg oddechowych pochodzący od osób zakażonych poddanych leczeniu powinien być pobierany w odstępach 2–4-dniowych, aż do uzyskania negatywności wyników w dwóch kolejnych badaniach na obecność MERS-CoV [6,13].

Leczenie

Nie ma specyficznych leków stosowanych w leczeniu zakażeń MERS. Do hamowania replikacji MERS-CoV rekomendowane są: interferon α , interferon β , lopinawir/rytonawir, rybawiryna, cyklosporyna oraz blokery receptorów komórkowych wirusa (DPP4, zwany również CD26) [6,20]. Prace nad powstaniem szczepionki w dalszym ciągu znajdują się na etapie eksperymentalnym [20].

Zapobieganie

Działania prewencyjne należą do podstawowych form walki z zakażeniem MERS-CoV. Należą do nich: mycie rąk wodą z mydłem lub odkażanie środkami dezynfekcyjnymi, zakrywanie ust i nosa chusteczką jednorazową podczas kaszlu lub kichania, unikanie kontaktu z osobami mającymi objawy zakażenia układu oddechowego, unikanie kontaktu ze zwierzętami (zwłaszcza z wielbłądami) oraz ich wydaliniami i wydzielinami, przestrzeganie zasad higienicznego przyrządzania i spożywania posiłków (mycie i obieranie warzyw oraz owoców, unikanie konsumpcji niepasteryzowanych produktów mlecznych oraz niepoddanego właściwej obróbce termicznej mięsa). W przypadku wystąpienia objawów zakażenia układu oddechowego podczas pobytu w krajach, w których stwierdzono przypadki zachorowań na MERS (głównie kraje Bliskiego Wschodu), należy się zgłosić do placówki medycznej w celu skontrolowania stanu zdrowia. Jeśli w ciągu 14 dni po powrocie ze wspomnianych regionów wystąpią stany gorączkowe $>38^{\circ}\text{C}$ oraz kaszel, płytki oddech i duszność, należy się zgłosić na badania oraz poinformować o swoim pobycie w rejonach występowania zakażeń MERS-CoV. Ministerstwo Zdrowia Arabii Saudyjskiej wydało rekomendacje dla udających się na pielgrzymkę do Mekki, w których informuje, że osoby powyżej 65. roku życia, osoby obciążone chorobami przewlekłymi (niewydolność układu krążenia, choroby układu oddechowego, niewydolność nerek, cukrzyca, nabyte lub wrodzone zaburzenia odporności, choroby nowotworowe), kobiety w ciąży oraz dzieci poniżej 12. roku życia powinny rozważyć rezygnację z wyjazdu [21]. Rekomendacje i wskazówki dla podróżnych udających się do krajów Bliskiego Wschodu są regularnie uaktualniane i znajdują

się na stronach WHO i CDC [20]. WHO nie zaleca wprowadzenia żadnych ograniczeń w ruchu pasażerskim, jakkolwiek osoby wybierające się w podróż na Półwysep Arabski powinny zachować środki ostrożności [10].

Wnioski

MERS charakteryzuje się dużą śmiertelnością, sięgającą 36%, zwłaszcza wśród osób starszych i przewlekle chorych. Do chwili obecnej nie opracowano szczepionki ani środków farmaceutycznych o dużej skuteczności terapeutycznej w walce z chorobą. Reżim sanitarny, zalecany przez WHO, CDC oraz Ministerstwo Zdrowia Arabii Saudyjskiej, pozostaje główną metodą zapobiegającą rozprzestrzenianiu się koronawirusów.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Summary of current situation, literature update and risk assessment. Geneva, Switzerland, 07 July 2015
2. Meyer B, Muller MA, Corman VM, et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 to 2013. *Emerg Infect Dis*, 2014; 20: 552–559
3. Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science*, 2004; 303: 1666–1669
4. World Health Organization: Cumulative number of reported probable cases of SARS. Available at: http://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/. Accessed: 28 July 2015
5. Banik GR, Khandaker G, Rashid H. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus “MERS-CoV”: Current Knowledge Gaps. *Paediatr Respir Rev*, 2015; Apr 18 [paper ahead of print]
6. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015; pii: S0140-6736(15)0454–8
7. Tsiodras S, Mentis A, Iliopoulos D, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection and public health response, Greece, April 2014. *Euro Surveill*, 2014; 19. pii: 20782
8. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*, 2012; 367 (19): 1814–1820
9. Van Doremalen N, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions 2013. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20590>. Accessed: 28.07.2015
10. Główny Inspektor Sanitarny. Informacja nt. nowego koronawirusa MERS-CoV dla osób podróżujących w rejon Bliskiego Wschodu i do Korei Południowej. Warszawa, dostęp: 28.07.2015. http://www.gis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/EP/.../8_06-%20MERS.pdf
11. Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med*, 2013; 369: 407–416
12. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*, 2014; 160: 389–397
13. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis*, 2014; 59 (2): 160–165
14. Pavli A, Tsiodras S, Maltezou HC. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Prevention in travelers. *Travel Med Infect Dis*, 2014; 12: 602–608

15. Haamans BL, Al Dhahiry S, Reusken C, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14: 140–145
16. Drosten C, Meyer B, Müller MA, et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med*, 2014; 371: 828–835
17. Al-Tawfiq JA, Zumla A, Memish ZA. Coronaviruses: severe acute respiratory syndrome coronavirus and Middle East respiratory syndrome coronavirus in travelers. *Curr Opin Infect Dis*, 2014; 27: 411–417
18. Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, et al. and the Jordan MERS-CoV Investigation Team: Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clin Infect Dis*, 2014; 59: 1225–1233
19. Saad M, Omrani AS, Baig K, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*, 2014; 29: 301–306
20. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Makhdoom HQ, et al. Screening for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in hospital patients and their healthcare worker and family contacts: a prospective descriptive study. *Clin Mikrobiol Infect*, 2014; 20: 469–474
21. World Health Organization. Health conditions for travellers to Saudi Arabia for the pilgrimage to Mecca (Hajj). *Wkly Epidemiol Rec*, 2013; 88: 343–347