

Bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej

Middle East respiratory syndrome

plik dr hab. n. med. Andrzej Chciałowski¹, plik dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski²

¹ Zastępca Dyrektora Wojskowego Instytutu Medycznego ds. Nauki, Wojskowy Instytut Medyczny

² Kierownik Zakładu Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej w Gdyni, Wojskowy Instytut Medyczny

Streszczenie: Bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (MERS, *Middle East respiratory syndrome*) jest wysoce śmiertelną chorobą zakaźną dróg oddechowych, wywołaną przez koronawirusa RNA β (MERS-CoV, *the Middle East respiratory syndrome coronavirus*). Uważa się, że główny rezerwuuar wirusów stanowią wielbłądy jednogarbne. Są one również zaangażowane w bezpośrednią lub pośrednią transmisję zakażenia na człowieka. Pierwotnej izolacji wirusa dokonano u pacjenta zmarłego z powodu ciężkiej choroby układu oddechowego w czerwcu 2012 r. w Jeddah (Arabia Saudyjska). Większość dotychczasowych przypadków MERS wykryto w Arabii Saudyjskiej, Zjednoczonych Emiratach Arabskich oraz w Korei Południowej (wtórne zakażenia, zawleczenie z Bliskiego Wschodu). Dwadzieścia dwa zachorowania odnotowano w krajach spoza Bliskiego Wschodu, tj. w Wielkiej Brytanii, we Francji, Włoszech, w Niemczech, Grecji, Holandii, Austrii, Tunezji, Algierii, Malezji, na Filipinach i w USA. Wystąpiły one u osób powracających z Półwyspu Arabskiego. Choroba może mieć łagodny przebieg – charakteryzuje się wówczas objawami klinicznymi typowymi dla nieżytu górnych dróg oddechowych. Jednak w części przypadków rozwija się zespół ostrej niewydolności oddechowej oraz niewydolność wielonarządowa, które prowadzą do zgonu – zwłaszcza u osób z chorobami współistniejącymi. Postępowanie nefarmakologiczne sprowadza się przede wszystkim do zapobiegania transmisji wirusa, zaś działanie terapeutyczne polega głównie na leczeniu objawowym.

Abstract: Middle East respiratory syndrome (MERS) is a highly deadly infectious disease of the respiratory system caused by RNA β coronavirus (MERS-CoV). It is estimated that dromedary camels are the main reservoir for the virus and are involved in direct and indirect transmission of the virus to humans. The virus was first isolated from a patient who died of an acute respiratory infection in Jeddah, Saudi Arabia in June 2012. As of today, the majority of MERS cases have been reported in Saudi Arabia, the United Arab Emirates and in South Korea (secondary infections imported from the Middle East). Twenty-two cases have been reported in countries outside the Middle East including the UK, France, Italy, Germany, Greece, the Netherlands, Austria, Tunisia, Algeria, Malaysia, the Philippines and the USA – these were imported cases diagnosed in travelers having returned from the Arabian Peninsula. Clinical symptoms of MERS can be mild and then the disease may present as an upper respiratory tract infection. In some cases, however, it may develop into an acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure leading to death, especially in patients with comorbidities. Non-pharmacological management of MERS mainly consists in preventing the spread of the virus while pharmacological management comes down to symptomatic treatment.

Słowa kluczowe: MERS, coronavirus, Middle East

Key words: MERS, koronawirus, Bliski Wschód

Wstęp

W pierwszej połowie 2015 r. świat nie zdążył się jeszcze otrząsnąć po epidemii gorączki krwotocznej wywołanej wirusem Ebola (do 6.09.2015 r. łącznie

zmarło 11 306 osób, w tym 11 291 w Gwinei, Liberii i Sierra Leone) [1], kiedy nagle pojawiło się nowe zagrożenie, związane z transmisją wirusa bliskowschodniej niewydolności oddechowej – MERS-CoV.

Zakażenia MERS-CoV odnotowano w Korei Południowej, gdzie zachorowało 185 mieszkańców, 33 osoby zmarły, a kwarantanną objęto ponad 2,3 tys. osób [2].

Jak wskazują dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), na świecie do 7 lipca 2015 r. rozpoznano i potwierdzono laboratoryjnie 1368 zachorowań wywołanych przez MERS-CoV. Zgonem zakończyło się 487 z nich. Przypadki MERS raportowano w 26 krajach, głównie w Arabii Saudyjskiej (1037, 76% wszystkich zachorowań), w Korei Południowej (185) oraz w Zjednoczonych Emiratach Arabskich (76). Dwadzieścia dwa zachorowania odnotowano w krajach spoza Bliskiego Wschodu i Korei Południowej, tj. w Wielkiej Brytanii, we Francji, Włoszech, w Niemczech, Grecji, Holandii, Austrii, Tunezji, Algierii, Malesji, na Filipinach i w USA [2].

Obecnie – w dobie szybkiego przemieszczania się ludzi po świecie – czynniki chorobotwórcze mogą być przenoszone na duże odległości i powodować rozwój nowych ognisk zakażenia. Dlatego też łatwa droga transmisji MERS-CoV, szybki przebieg kliniczny wywołanej nim choroby oraz wysoka śmiertelność wśród osób, u których się rozwinęła, zwłaszcza z chorobami współistniejącymi (cukrzycą, niewydolnością nerek, leczonymi immunosupresyjnie), skierowały uwagę służb epidemiologicznych i mediów na niebezpieczeństwo rozwoju nowej epidemii, przypominającej przebiegiem ptasią grypę i ciężką ostrą niewydolność oddechową (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) panującą w Chinach w latach 2002–2003 [3, 4]. Pierwsze zachorowanie wywołane MERS-CoV i pierwszy raport o chorobie opublikowano w czerwcu 2012 r. Dotyczył on pacjenta, który zmarł w szpitalu w Jeddah (Arabia Saudyjska) z powodu ciężkiej niewydolności oddechowej przebiegającej podobnie jak SARS [5, 6].

Badania wirusologiczne przyczyniły się do wyizolowania ludzkiego RNA wirusa nazwanego początkowo wirusem nCoV, czyli „nowym koronawirusem”. W maju 2013 r. grupa ekspertów z Międzynarodowego Komitetu Taksonomii Wirusów zaproponowała dla jednostki chorobowej wywołanej wirusem nCoV następującą nazwę: *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV). Została ona zaakceptowana przez Światową Organizację Zdrowia [7, 8]. Poznano wówczas budowę wirusa i mechanizm jego wnikania do wnętrza komórki (poprzez receptor CD26), co pozwoliło na opracowanie molekularnych testów diagnostycznych [9, 10]. Dochodzenie epidemiologiczne jednoznacznie wskazywało na rejon Arabii Saudyjskiej jako na potencjalne źródło choroby, ponieważ wszyscy, u których doszło do jej rozwoju, uprzednio (ok. 2–3 tygodni przed zachorowaniem) przebywali w tym

rejonie lub mieli kontakt z osobami z niego powracającymi. Niebezpieczeństwo transmisji wirusa w różne rejony świata wiązano także z milionami pielgrzymów przybywającymi do miejsc islamskiego kultu religijnego w Mekce [11–13].

Patogeneza

W większości przypadków MERS-CoV przyczynia się do rozwoju zapalenia płuc o ciężkim przebiegu oraz do zaburzenia czynności lub uszkodzenia nerek, przypuszczalnie w mechanizmie ich niedotlenienia [13, 14]. Wysokie prawdopodobieństwo takiej właśnie patogeny wynika stąd, że błonowy receptor CD26 występuje licznie w ścianie komórek mięszu nerek. Dokładne poznanie patomechanizmu MERS jest jednak utrudnione z powodu znaczących przeszkód w pozyskaniu próbek do hodowli komórkowych z narządów zajętych procesem chorobowym. Badania eksperymentalne dokonywane na zwierzętach, w tym na makakach, pazurczatkach i wielbłądach, pozwoliły na obserwację rozwoju różnych stopni ciężkości choroby. Podczas gdy u makaków występowały łagodne objawy, u pazurczatek wirus – podobnie jak u ludzi – przyczyniał się do wywołania ciężkiej postaci MERS z zapaleniem płuc. U wielbłądów zaś stwierdzano tylko objawy zapalenia błony śluzowej nosa, bez dalszych objawów ogólnoustrojowych. W obrazie histopatologicznym mięszu płuc dominowały nacieki z granulocytów obojętnochłonnych i makrofagów oraz obrzęk pęcherzyków [13, 15, 16].

Immunologia

Koronawirus RNA β cechuje się zdolnością unikania mechanizmów naturalnej przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej, której kluczowym mechanizmem jest indukcja syntezy interferonu α i γ oraz cytokin prozapalnych [13, 17]. Dlatego też kontakt z wirusem wiedzie do aktywacji cytozolowego RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1*) i MDA-5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*) oraz błonowego receptora Toll-podobnego 3 (*toll-like receptor 3*) – rozpoznających receptory RNA wirusa. W następstwie dochodzi do indukcji sygnału dla aktywacji czynników stymulujących syntezę interferonu 3 i 7 (IRF 3, IRF 7, *interferon regulatory factor 3 and 7*). Wpływają one na syntezę interferonu α i γ oraz cytokin prozapalnych, czego rezultatem jest aktywacja komórek efektorowych, zwłaszcza NK, limfocytów o fenotypie CD-8 i makrofagów przyczyniających się do eliminacji wirusa. Receptorem dla wirusa jest błonowa peptydaza

dipeptydylowa 4 (DPP-4) [13, 18]. Za potwierdzeniem powyższej hipotezy przemawia obecność w surowicy wielbłądów jednogarbnych przeciwciał przeciwko białkom wypustek (*receptor-binding S1 subunit of spike proteins*) w klasie immunoglobulin G (IgG). W celu wnikięcia do wnętrza komórek wirus wykorzystuje dwa enzymy: katepsynę B i L [19, 20]. Świadczą o tym wyniki badań ukazujące różne ich stężenia u dwóch pacjentów z chorobą o odmiennym przebiegu klinicznym: zakończoną zgonem w pierwszym i wyzdrowieniem w drugim przypadku. W niekorzystnym przebiegu stwierdzano także wysokie stężenie przeciwzapalnej interleukiny 10 (IL-10) – cytokiny wydzielanej w odpowiedzi limfocytów Th2 na stymulację przez wirusy i hamującej syntezę oraz wydzielanie interferonu (IFN). Inny mechanizm odpowiedzi dominował natomiast w przypadku niewielkiego stężenia IL-10 i podwyższonego sIFN, co przemawiało za zaangażowaniem w obronę przeciwwirusową limfocytów Th1. Podobną rolę przypisuje się IL-17 wydzielanej przez limfocyty T o fenotypie CD-8 – jej podwyższone stężenie obserwowano podczas choroby o ciężkim przebiegu, zakończonej zgonem, zaś niższe – w przypadku dobrego rokowania [21, 22]. Można by zatem postawić tezę, że MERS-CoV u niektórych chorych może się wymykać spod kontroli immunologicznej i będąc nierozpoznanym, omijać drogę Th1 oraz związaną z nią syntezę IFN. W badaniach hodowlanych nabłonka dróg oddechowych wykazano, że IFN hamuje replikację wirusa. Powyższe spostrzeżenia mogą stanowić istotny element poszukiwania skutecznej metody terapeutycznej [13, 18, 23].

Przebieg kliniczny

Zakażenie MERS-CoV może przyjmować łagodną lub ciężką postać: od asymptomatycznej lub łagodnej infekcji dróg oddechowych do bardzo ciężkiej infekcji przebiegającej z rozwojem masywnego zapalenia jednego lub obu płuc, zespołu ostrej niewydolności oddechowej, wstrząsu septycznego lub też niewydolności wielonarządowej, nieuchronnie prowadzącej do zgonu [24, 25]. Wylęganie wirusa trwa przeciętnie 10–12 dni, po czym najczęściej występują: gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów oraz kaszel. W niektórych przypadkach są one poprzedzone objawami ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza wymiotami i biegunką. U osób obciążonych chorobami przewlekłymi lub powyżej 65. r.ż. szybko dochodzi do rozwoju ciężkiego zapalenia płuc oraz ostrej niewydolności oddechowej wymagającej wdrożenia mechanicznej wentylacji. Badania obrazowe płuc uwidaczniają obustron-

ne zagęszczenia okolic wnęk płucnych oraz jedno- lub obustronnie występujące segmentalne albo płatowe zagęszczenia śródmiąższowe, a także zmiany o charakterze mleczej szyby, czasami z obecnością płynu o niewielkiej objętości w jamie opłucnej. Zmiany zapalne częściej obejmują płaty dolne [26–28].

Badania laboratoryjne często wykazują nieprawidłowości pod postacią zaburzeń krzepliwości, hipoproteinemii, podwyższonego stężenia kreatyniny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz enzymów wątrobowych. W obrazie białokrwinkowym morfologii krwi widoczna jest limfopenia. U części pacjentów wykazano także możliwość współistnienia zakażenia z innymi wirusami, zwłaszcza grypy czy paragrypy, jak również bakteriami typowymi i atypowymi oraz patogenami grzybiczymi, zwłaszcza u osób poddawanych mechanicznej wentylacji [6, 13, 24].

Zakażenie MERS-CoV rozwija się szybciej niż SARS (obserwuje się krótszy okres od zakażenia do wystąpienia objawów). Na rozwój choroby zdecydowanie częściej narażeni są pacjenci z przewlekłymi schorzeniami współistniejącymi (zwłaszcza ze strony układu sercowo-naczyniowego i nerek) czy z cukrzycą – u tych chorych ryzyko wystąpienia zgonu jest zdecydowanie większe niż u pacjentów bez przewlekłych schorzeń [13, 26]. Wyniki badań prowadzonych w Arabii Saudyjskiej wskazują, że niskie stężenie białka, wiek powyżej 65. r.ż. oraz współistniejące zakażenia są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonów – jednak dotychczas nie zostało to w pełni potwierdzone [25].

Zasadnicze znaczenie w rozpoznawaniu MERS oraz kontroli skuteczności jego leczenia ma łańcuchowa reakcja polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) [29]. Mniejszą rolę odgrywają metody serologiczne, określające obecność przeciwciał przeciwwirusowych w surowicy, oraz immunoenzymatyczne (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Są one przydatne w potwierdzaniu zakażenia ok. 14 dni od jego wystąpienia, częściej jednak wykorzystuje się je (zwłaszcza ELISA) do potwierdzania skuteczności leczenia i eliminacji wirusa. Należy jednak pamiętać o ostrożnej interpretacji wyników z uwagi na możliwość występowania reakcji krzyżowej z innymi typami koronawirusów [20, 21, 29].

Leczenie

Jak do tej pory nie ma skutecznego leczenia przyczynowego MERS, nie wypracowano też odpowiednich rekomendacji w tym zakresie. Postępowanie

terapeutyczne opiera się na dwóch filarach: na próbach praktycznego wykorzystywania w leczeniu ludzi wyników badań eksperymentalnych przeprowadzanych na zwierzętach oraz na leczeniu objawowym, uzależnionym od stopnia ciężkości przebiegu klinicznego. Stosowane są także metody wypracowane wcześniej, w trakcie epidemii SARS-CoV. Badania laboratoryjne koncentrują się na poznaniu mechanizmów wnikania przez błonowego wirusa, jego rozwoju oraz replikacji i efektów stosowania leków mających blokować te mechanizmy lub modulować odpowiedź immunologiczną gospodarza [4, 13, 23].

W hodowlach komórkowych wykazano hamujący wpływ interferonu α i β , jak również α 2b w połączeniu z rybawiryną, na replikację wirusa w komórkach układu oddechowego. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność tej formy terapii, zwłaszcza u chorych, u których można było ją zastosować we wczesnym okresie, tj. do 14 dni od zachorowania, ponieważ chroniła płuca przed uszkodzeniem [13, 18]. Z racjonalnego punktu widzenia użycie zarówno ludzkich monoklonalnych przeciwciał, jak i surowicy ozdrowieńców wydaje się skuteczną metodą leczniczą – tym bardziej że metaanalizy przeprowadzane w przypadku zakażenia wirusem grypy i SARS wykazały w przypadku ich stosowania znaczącą redukcję śmiertelności w porównaniu z podawaniem placebo. Ocena skuteczności preparatów immunosupresyjnych, w tym cyklosporyny, kwasu mykofenolowego oraz innych leków, takich jak chlorokina, chlorpromazyna, loperamid oraz inhibitorów proteazy HIV (lopinawir, nelfinawir), wykazała ich silny wpływ na hamowanie replikacji wirusa *in vitro*. Jak dotąd trudno przewidzieć ich skuteczność kliniczną [13, 30]. Przedstawione opisy przypadków chorych z rozwiniętą pełnoobjawową chorobą – uwiadczniając jej ciężki przebieg – wskazują na konieczność: skojarzonego leczenia szerokospektrowymi antybiotykami, mechanicznej wentylacji z wysokim stężeniem tlenu, a w niektórych sytuacjach także pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) [24, 31].

Glikokortykosteroidy systemowe, podobnie jak w przypadku SARS, powinny być stosowane rozsądnie, ponieważ nie przyczyniają się znacząco do wydłużenia życia chorego [13, 23].

Trwają intensywne prace nad wytworzeniem szczepionki. Ostatnie doniesienia Muthumani i wsp. opublikowane w „Science Translational Medicine” [32] mogą napawać pewnym optymizmem. Prace doświadczalne przeprowadzone na myszach, małpach i wielbłądach z syntetyczną szczepionką DNA wykazały jej zdolność do indukcji syntezy przeciwciał neutra-

lizujących wirusa, co przekładało się na powstrzymanie rozwoju choroby.

Zapobieganie

Zasady zapobiegania szerzeniu się choroby określono w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia, amerykańskiego Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (Centers for Disease Control and Prevention) oraz Ministerstwa Zdrowia Arabii Saudyjskiej [13, 33]. Obejmują one łatwe do zastosowania środki ostrożności – używanie masek chirurgicznych, fartuchów ochronnych i rękawic oraz ochronę oczu (gogle lub maski) podczas kontaktu z pacjentami [34, 35]. Ponadto osoby z pełnoobjawową chorobą powinny być umieszczone w specjalnych pomieszczeniach z podciśnieniem lub w pomieszczeniach wyposażonych w bardzo wydajne urządzenia filtrujące powietrze (koniecznych jest co najmniej sześć wymian na godzinę) [13, 24].

Transmisja wirusa z zakażonego wielbłąda może nastąpić poprzez styczność z jego wydzieliną z nosa, kałem, poprzez spożywanie świeżego mleka lub poddanego niepełnej obróbce termicznej mięsa [36, 37]. Nie ma konieczności powszechnego wykonywania badań wirusologicznych w razie braku charakterystycznych objawów chorobowych po kontakcie z potencjalnym źródłem zakażenia. Nie jest możliwe określenie stopnia ryzyka rozwoju zakażenia na skutek bezpośredniego kontaktu w gospodarstwie, na targu lub w rejonie atrakcji turystycznych. Dlatego też osoby mające bezpośrednią styczność z wielbłądami jednogarnbymi powinny przestrzegać zasad higieny osobistej, częstego mycia rąk, unikać dotykania oczu, nosa, ust oraz używać rękawic i fartuchów ochronnych [34, 36].

Podsumowanie

Mimo że wykrycie MERS-CoV nastąpiło przed trzema laty, dotychczas nie wyjaśniono w pełni zagadnień dotyczących epidemiologii, patogenezy, a zwłaszcza możliwości skutecznego leczenia chorych [13, 18]. Nie ulega wątpliwości, że jest ona zoonozą wywołaną przez koronawirusa. Dostępne badania epidemiologiczne wykazują transmisję z wielbłąda na człowieka, ale z powodu podobieństwa genetycznego i funkcjonalnego podejrzewa się również udział nietoperzy (wykorzystanie tego samego receptora komórkowego i podobny typ wirusa), choć nie do końca go wyjaśniono. Badania wykazały obecność w surowicy wielbłądów wysokiego miana przeciwciał neutralizujących,

specyficznych dla ludzkiego wirusa [21]. Inną kwestią jest transmisja wirusa z człowieka na człowieka oraz jej bezobjawowy przebieg w części przypadków [33]. Dalsze badania genomu zapewne pozwolą dogłębnie poznać molekularne struktury wirusa, tempo jego mutacji, rozmanażania i transmisji. Powinno to stanowić podstawę do dalszych badań diagnostycznych, skutecznej immunizacji z użyciem szczepionki oraz leczenia przyczynowego z wykorzystaniem leków biologicznych [23, 32].

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Ebola situation report – 9 September 2015 [online: <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-9-september-2015>; dostęp: 15 września 2015 r.].
2. World Health Organization: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Summary of current situation, literature update and risk assessment. Genewa, Szwajcaria, 7 lipca 2015 r.
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. Banik G.R., Khandaker G., Rashid H.: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus "MERS-CoV": Current Knowledge Gaps. *Paediatr. Respir. Rev.* 2015, Apr: 18 [paper ahead of print].
5. Zaki A.M., van Boheemen S, Bestebroer T.M. et al.: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367: 1814-1820.
6. Drosten C., Seilmaier M., Corman V.M. et al.: Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect. Dis.* 2013, 13: 745-751.
7. De Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S. et al.: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS – CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J. Virol.* 2013, 87: 7790-7792.
8. Van Boheemen S., de Graaf M., Lauber C. et al.: Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in human. *M. Bio.* 2012, Nov 20, 3(6).
9. Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al.: Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus EMC. *Nature* 2013, 495: 251-254.
10. Reusken C., Ababneh M., Raj V. et al.: Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) serology in major livestock species in an affected region in Jordan, June to September 2013. *Euro Surveill.* 2013, 18: 20662.
11. Memish Z.A., Cotten M., Meyer B. et al.: Human infection with MERS coronavirus after exposure to infected camels, Saudi Arabia, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, 20: 1012-1015.
12. Al-Tawfiq J.A., Zumla A., Memish Z.A.: Coronaviruses: severe acute respiratory syndrome coronavirus and Middle East respiratory syndrome coronavirus in travelers. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2014, 27: 411-417.
13. Zumla A., Hui D.S., Perlman S.: Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015, 386(9997): 995-1007.
14. Arabi Y.M., Arifi A.A., Balkhy H.H. et al.: Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann. Intern. Med.* 2014, 160: 389-397.
15. Pyrc K.: Ludzkie koronawirusy. *Postępy Nauk Medycznych* 2015, t. XXVIII 4B: 48-54.
16. Gliński Z., Chelmiński A.: Nowa koronawirusowa zoonoza: bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej. *Życie weterynaryjne* 2014, 89(9): 747-749.
17. Pyrc K., Dijkman R., Deng I. et al.: Mosaic structure of human coronavirus NL63, one thousand years of evolution. *J. Mol. Biol.* 2006, 364: 964-973.
18. Faure E., Poissy J., Goffard A. et al.: Distinct Immune Response in two MERS-CoV-infected Patients: Can we go from bench to bedside? *Plos ONE* 2014, 9(2): e88716: 1-7.
19. Meyer B., Muller M.A., Corman V.M. et al.: Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, 20(4): 552-559.
20. Corman V., Muller M., Costabel U. et al.: Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. *Euro Surveill* 2012, 17: 20334.
21. Reusken C., Mou H., Godeke G.J. et al.: Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray. *Euro Surveill.* 2013, 18(14): 20441.
22. Guery B., Poissy J., el Mansouf L. et al.: Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet* 2013, 381(9885): 2265-2272.
23. Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A.: What are our pharmacotherapeutic options for MERS-CoV? *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2014, 7(3): 235-238.
24. Rasmussen S.A., Gerber I., Swerdlow D.L.: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Update for Clinicians. *Clin. J. Dis.* 2015, 60(11): 1686-1689.
25. Al-Tawfiq J.A., 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.
26. Saad M., Omrani A.S., 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.

27. Al-Abdallat M.M., Payne D.C., Alqasrawi S. et al.: 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.
28. Assiri A., McGeer A., Perl T.M. et al.: Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369: 407-416.
29. Corman V., Eckerle I., Bleicker T. et al.: Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill.* 2012, 17: 20285.
30. Al-Tawfiq J.A., Momattin H., Dib J. et al.: Ribavirin and interferon therapy in patients infected with Middle East respiratory Syndrome coronavirus: an observational study. *Intern. J. Infect. Dis.* 2014, 20: 42-46.
31. Buchholz U., Müller M.A., Nitsche A. et al.: Contact investigation of a case of human novel coronavirus infection treated in a German hospital, October-November 2012. *Euro Surveill.* 2013, 18: 20406.
32. Karupiah M., Darryl F. Reuschel E.M. et al.: A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Science Transnational Medicine* 2015, 301(7): 301.
33. Memish Z.A., Al-Tawfiq J.A., Makhdoom H.Q. 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. Microbiol. Infect.* 2014, 20: 469-474.
34. Perlman S., McCray P.B.: Person to person Spread of the MERS Coronavirus – An Evolving Picture. *NEJM* 2013, 369(5): 466-467.
35. Breban R., Riou J., Fontanet A.: Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet* 2013, 382: 694-699.
36. Pavli A., Tsiodras S., Maltezou H.C.: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Prevention in travelers. *Travel Med. Infect. Dis.* 2014, 12: 602-608.
37. Drosten C., Meyer B., Müller M.A. et al.: Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N. Eng. J. Med.* 2014, 371: 828-835.
38. Reusken C.B., Haagmans B.L., Müller M.A. et al.: Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect. Dis.* 2013, 13: 859-866.

Wkład autorów/Authors' contributions:
Chciałowski A.: 65%; Korzeniewski K.: 35%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:
Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

plk dr hab. n. med. Andrzej Chciałowski
Wojskowy Instytut Medyczny
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
e-mail: achcialowski@wim.mil.pl