

Osobitosti kliničke prezentacije ptičje gripe u ljudi

Ivan PULJIZ, mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Ilija KUZMAN, prof. dr. sc.,
specijalist infektolog

Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran
Mihaljević«, Zagreb

Ključne riječi

*influenza
ptičja gripa
pandemija*

Key words

*influenza
avian influenza
pandemic*

Primljeno: 2006-01-27

Received: 2006-01-27

Prihvaćeno: 2006-02-16

Accepted: 2006-02-16

Stručni članak

Virusi influence A sa svojih 16 hemaglutinina (HA) i 9 neuraminidaza (NA) široko su rasprostranjeni među pticama selicama i močvaricama. Većina ptičjih sojeva ima malu patogenost, ali je nekoliko sojeva izrazito virulentno, poglavito tip H5N1. Do 1997. godine nije bilo podataka da H5N1 virus može inficirati i uzrokovati bolest u ljudi. U Hong Kongu se te godine pojavila epidemije uzrokovana virusom H5N1 u kojoj je oboljelo 18, a umrlo šest ljudi. U većine oboljelih registrirani su teži respiratorni simptomima s rendgenski utvrđenom pneumonijom. Akutni respiratorni distress sindrom i sindrom oštećenja više organa razvili su se u bolesnika sa smrtnim ishodom. Nakon 1997. godine virus je kontinuirano evoluirao, što je dovelo do promjena u antigenosti i pojačanoj virulenciji. Filogenetska analiza ukazuje da je genotip Z postao dominantan, te se počeo širiti na nepredviđen način u jugoistočnoj Aziji. Do sada je bolest zabilježena u više od 160 ljudi u jugoistočnoj Aziji, ali i u Turskoj i Iraku s 50 % mortalitetom. Većina bolesnika u početku bolesti ima vrućicu i simptome slične gripi. Gotovo svi bolesnici razvijaju i pneumoniju. Pored respiratornih simptoma, velik postotak bolesnika ima i gastrointestinalne tegobe, kao što su proljev, povraćanje i bolove u truhu. U težim slučajevima tijekom bolesti je karakteriziran brzim razvojem difuznih plućnih infiltrata i znakovima akutnog respiratornog distress sindroma, te višestrukog zatajavanja organa. Osim toga, postoje izvještaji i o atipičnim prezentacijama i blažim oblicima bolesti. Najvažniji laboratorijski nalazi su leukopenija, poglavito limfopenija, trombocitopenija i blago povišenje vrijednosti aminotransferaza. Mehanička ventilacija i mjere intenzivnog liječenja primjenjuju se u većine bolesnika, a liječenje antivirusnim lijekovima u pravilu je započinjalo sa zakašnjenjem.

Characteristics of clinical presentation of avian influenza in humans

Professional paper

Influenza A viruses with their 16 hemagglutinins (HA) and 9 neuraminidases (NA) are widespread in migratory birds and water fowl. Most avian strains are of low pathogenicity, while few strains are highly pathogenic, especially subtype H5N1. Before 1997, there was no evidence indicating that H5N1 influenza virus could infect and cause disease in humans. The same year an outbreak caused by H5N1 occurred in Hong Kong resulting in six deaths among 18 people. Severe respiratory symptoms with radiological evidence of pneumonia were recorded in the majority of cases. Patients with lethal outcome developed acute respiratory distress syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. Since 1997, H5N1 virus continued to evolve, with changes in antigenicity and enhanced pathogenicity. Phylogenetic analyses indicate that the Z genotype has become dominant, and has spread in an unprecedented fashion across Southeast Asia. So far, the disease was registered in 160 people, however in Turkey and Iraq with mortality rate of 50 %. Most patients have initial fever and an influenza-like symptoms. Almost all patients develop pneumonia. Besides respiratory symptoms, a large proportion of patients also complained of gastrointestinal symptoms such as diarrhea, vomiting, and abdominal pain. The course of the illness in severe cases was characterized by rapid development of diffuse infiltrates and manifestations of the acute respiratory distress syndrome, and multi-organ failure. Furthermore, atypical presentations, and milder cases have also been reported. Common laboratory findings have been leukopenia, particularly

lymphopenia, thrombocytopenia, and slightly elevated amino-transferase level. Most hospitalized patients required ventilatory

support as well as intensive care, while treatment with antiviral agents usually started with delay.

Uvod

Virusi influence A dijele se u podtipove prema razlikama u glikoproteinskim izdancima na površini virusa, hemaglutininu (H) i neuraminidazi (N). Do sada je poznato 16 podtipova hemaglutinina (H1 – H16) i devet podtipova neuraminidaza (N1 – N9). Kako virus influence A posjeduje jedan podtip H i jednu N, moguća su 144 različita podtipa virusa influence A (H1N1 – H16N9). U ljudi se, u pravilu, nalazi svega nekoliko podtipova virusa influence A, dok su svi drugi podtipovi virusa (većina mogućih kombinacija H i N) izolirani u ptica. Veći dio podtipova ptičjih virusa gripe uzrokuje blagu bolest u peradi, a podtipovi H5 i H7 visoko su patogeni za domaću perad. Do prije desetak godina nije bilo dokaza da se virusi ptičje gripe mogu prenijeti na čovjeka. Izravni prijenos virusa influence H5N1 s peradi na čovjeka prvi put je potvrđen u Hong Kongu 1997. godine. Isti podtip virusa dokazan je u dva člana jedne obitelji u Hong Kongu i početkom 2003. godine. Od prosinca 2003. godine infekcija virusom ptičje gripe H5N1 sporadično se pojavljuje u ljudi u zemljama jugoistočne Azije (Vijetnam, Tajland, Kambodža, Indonezija, Kina). U siječnju 2006. bolest je prvi puta potvrđena u Turskoj, te potom u Iraku. Do kraja siječnja 2006. godine ukupno su oboljele 181 osobe, a umrlo 93, što čini letalitet veći od 50 % (tablica 1). Isto tako, posljednjih godina u čovjeka je dokazana infekcija i s nekim drugim podtipovima virusa ptičje gripe, kao što su H9N2, H7N7, H10N7, H7N2 i H7N3.

Patogeneza i patologija

Ptičji virus H5N1 prenosi se na čovjeka direktnim ili indirektnim kontaktom od inficirane peradi kapljicnim putem. Inficirani aerosol može dospjeti u epitelne stanice dišnog sustava ili naseliti epitelne stanice konjunktive čovjeka. Hemaglutinin humanog virusa influence veže se na alfa-2,6-spoj sijalične kiseline čiji su receptori smješteni u respiratornom epitelu čovjeka. Za razliku od toga, hemaglutinin virusa ptičje (H5N1) gripe preferira vezanje za al-

fa-2,3-spoj na sijaličnoj kiselini čiji receptori su prisutni na spojnicima oka i respiratornom epitelu čovjeka [1]. U kasnijoj fazi infekcije epitelne stanice dišnog sustava čovjeka mogu vezati viruse humane i ptičje gripe čime nastaje mogućnost miješanja virusa.

Kada uđe u stanicu domaćina virus ptičje gripe blokira sintezu proteina, a gubitak esencijalnih proteina dovodi do smrti stanice [2]. Isto tako replikacija virusa može dovesti do smrti stanice putem apoptoze.

Iako se opisuju i blaži oblici bolesti, poznato je da je virus H5N1 u čovjeka mnogo virulentniji od humanih tipova H3N2 ili H1N1. Teži oblici H5N1 infekcije praćeni su visokom razinom proinflammatoryh citokina u serumu i faktor nekroze tumora [3]. U istraživanju Peirisa i suradnika otkrivene su više koncentracije citokina između šestog i osmog dana bolesti u bolesnika sa smrtnim ishodom, a u bolesnika s povoljnim ishodom bolesti njihove su vrijednosti bile u padu nakon petog dana [4]. Tako nastale ekstremno visoke vrijednosti proupalnih citokina tzv. »citokinska oluja« mogu dovesti do smrti i bez diseminacije virusa izvan dišnog sustava. Nestrukturirani protein-NS1 humanih izolata H5N1 antagonizira antivirusni učinak interferona i faktora nekroze tumora koje proizvodi stanica domaćina zbog obrane od virusne infekcije [5]. U jednog dječaka virus je izoliran, ne samo iz respiratornog sekreta, već i iz seruma, cerebrospinalnog likvora i stolice, što govori o mogućnosti sistemske diseminacije virusa influence [6]. Novija istraživanja su potvrdila da vezanje hemaglutinina na respiratorni epitel može uzrokovati brzu inhibiciju natrijevih kanala epitela i tako dovesti do edema alveola i ranog razvoja akutne respiratorne insuficijencije [7, 8].

Obdukcijски nalaz u manjem broju bolesnika koji su umrli od H5N1 infekcije otkriva teška oštećenja pluća s difuznim alveolarnim oštećenjem koja slične nalazu primarne virusne pneumonije uzrokovane humanim virusima influence [4, 9–11]. Alveolarni prostori su puni eksudata fibrina i eritrocita, a nalaze se i formacije hijalinih

Tablica 1. Broj dokazanih (umrlih) slučajeva ptičje gripe H5N1 u ljudi*

Table 1. Cumulative number of confirmed cases (deaths) of avian influenza H5N1 in humans

Godina	Kambodža	Kina	Indonezija	Tajland	Turska	Vijetnam	Irak	Ukupno
1997.	–	18 (6)	–	–	–	–	–	18 (6)
2003.	–	2 (1)	–	–	–	3 (3)	–	5 (4)
2004.	–	–	–	17 (12)	–	29 (20)	–	46 (32)
2005.	4 (4)	8 (5)	16 (11)	5 (2)	–	61 (19)	–	94 (41)
2006.	–	2 (2)	3 (3)	–	12 (4)	–	2 (2)	19 (11)
Ukupno	4 (4)	30 (14)	19 (14)	22 (17)	12 (4)	93 (42)	1 (1)	181 (93)

* Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije 30. siječnja 2006. godine

Tablica 2. Klinička prezentacija bolesti u 59 bolesnika s dokazanom H5N1 infekcijom***Table 2.** Clinical manifestation of disease in 59 patients with confirmed H5N1 infection

Klinička prezentacija	Hong Kong N=18	Tajland N=17	Vijetnam N=20	Kambodža N=4
Vrućica	17/18	17/17	20/20	4/4
Kašalj	12/18	16/17	20/20	4/4
Nedostatak zraka	1/18	13/17	20/20	–
Sekrecija iz nosa	7/12	9/17	0	–
Grlobolja	4/12	12/17	0	1/4
Glavobolja	4/18	–	1/10	4/4
Mijalgije	2/18	9/17	2/10	–
Proljevi	3/18	7/17	7/10	2/4
Povraćanje	6/18	4/17	1/10	0
Bolovi u trbuhu	3/18	4/17	–	2/4
Plućni infiltrati	11/18	17/17	20/20	4/4
Limfopenija	11/18	17/17	8/10	1/2
Trombocitopenija	–	4/12	8/10	1/2
Patološki nalaz hepatograma	11/18	8/12	12/16	–
Respiratorna insuficijencija	8/18	13/17	16/20	4/4
Bubrežna disfunkcija	4/18	5/17	3/20	–
Smrtni ishod	6/18	12/17	16/20	4/4

* The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374–85.

membrana, vaskularna kongestija, infiltracija intersticijskih prostora limfocitima i proliferacija reaktivnih fibroblasta. Otkriva se upalna reakcija pneumocita tipa II [9, 10]. Koštana srž pokazuje reaktivnu histiocitozu s hemofagocitozom, a pregled slezene i limfnog tkiva otkriva depleciju limfocita i pojavu atipičnih limfocita [4, 10]. Uz to se u jetri registrira centrolobularna nekroza, a u bubrezima akutna tubularna nekroza.

Kliničke značajke

Virus H9N2 uzrokovao je blažu respiratornu infekciju u troje djece u dobi od jedne, četiri i pet godina. Svih troje djece je inficirano u Kini, dvoje 1999. godine, te jedno 2003. godine. Bolest se klinički ne razlikuje od infekcije uzrokovane virusima humane influence u djece [12, 13]. Vodeći simptomi bili su vrućica, kašalj, hunjavica, gubitak apetita i povraćanje. Svi oboljeli su ozdravili.

Infekcija virusom H7N7 potvrđena je u 89 bolesnika 2003. godine na jednoj farmi u Nizozemskoj. U 78 bolesnika bolest se klinički prezentirala konjuktivitisom, pet bolesnika je uz konjuktivitis imalo i akutnu respiratornu infekciju, dvoje samo akutnu respiratornu infekciju, a u četvero bolesnika radilo se o blagoj infekciji bez vodećeg simptoma bolesti [14]. U bolesnika s konjuktivitisom vodeći simptomi bili su injekcija spojnice (94 %), suženje očiju (57 %), gnojna sekrecija (48 %) i fotofobija (33 %). Šest od sedam bolesnika sa znakovima respiratorne infekcije imalo je blagu bolest, s vrućicom, kašljom, hunjavicom, glavoboljom i grloboljom. Jedan 57-godišnji, veterinar na toj farmi u tijeku bolesti razvio je obostrane intersticijske infiltrate na plućima koji su se komplicirali razvojem akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS).

Bolesnik je umro pod kliničkom slikom višestrukog zataživanja organskih sustava (MOFS).

H7N2 je uzrokovao blaže respiratorne infekcije u dvoje ljudi u SAD-u 2002. i 2003. godine, H7N3 konjuktivitis u jedne osobe u Kanadi 2004. godine, a H10N7 respiratornu infekciju u dvoje dojenčadi u Egiptu 2004. godine s dobrim ishodom [13,15].

Zadnjih desetak godina postaje jasno da visoko patogeni H5N1 virus uzrokuje u čovjeka tešku, nerijetko i smrtonosnu bolest. No, pored teških oblika bolesti opisani su i blaži oblici, te atipične kliničke manifestacije. Inkubacija ptičje gripe H5N1 u pravilu je nešto dulja od humane i kretala se od dva do četiri dana u epidemiji u Hong Kongu 1997. godine, odnosno od dva do osam dana u sada aktualnoj bolesti [16,17]. Prvi izolat H5N1 virusa u čovjeka zabilježen je u svibnju 1997. godine u Hong Kongu u trogodišnjeg dječaka s akutnom respiratornom infekcijom. On je umro od teške pneumonije koja se komplicirala razvojem ARDS-a i Reyeovim sindromom, a bolesnik je bio liječen acetilsalicilnom kiselinom [18]. Iste godine u studenome i prosincu bolest je potvrđena u još 17 osoba, od koji je petero umrlo [16, 19]. Bolest se prezentirala kao respiratorna infekcija s vrućicom, hunjavicom i grloboljom, a u nekih i gastrointestinalnim simptomima (tablica 2). U djece mlađe od šest godina bolest je bila blaža nego u odraslih. Uz simptomatsko liječenje djeca su postajala afebrilna unutar 48 sata. Rendgenska snimka pluća otkrila je upalni infiltrat u 11 bolesnika. Većina bolesnika s pneumonijom bili su odrasli, imali su teži klinički tijek bolesti i veću smrtnost. Oni su brzo razvijali kliničko i radiološko pogoršanje bolesti. Bolesnici s pneumonijom su u prosjeku bili stariji, imali su izraženiju leukopeniju i češće

limfopeniju. U gotovo dvije trećine bolesnika registrirane su patološke vrijednosti jetrenih aminotransferaza. U otprilike petine bolesnika bilježe se simptomi sa strane gastrointestinalnog trakta, kao što su povraćanje, proljev i bolovi u trbuhu, kao i oštećenje bubrežne funkcije. Neki bolesnici su imali trombocitopeniju i produženo protrombinsko vrijeme. Svi umrli bolesnici razvili su ARDS i sindrom višestrukog oštećenja organa (MODS).

Seroepidemiološka istraživanja o prevalenciji virusa H5N1 u Hong Kongu nakon 1997. godine pokazuju da je moguća asimptomatska ili blaga infekcija tim virusom [20, 21]. Stoga je moguće da je 18 otkrivenih bolesnika predstavljalo samo teže kliničke oblike bolesti koji su zahtijevali hospitalizaciju.

Istraživanja virusa H5N1 pokazuju da već od 1997. godine virus kontinuirano mijenja antigenu strukturu što je rezultiralo pojavom visoko virulentnih genotipova [22]. Analiza izolata virusa H5N1 u jugoistočnoj Aziji pokazuje da posljednjih godina dominira genotip Z.

U veljači 2003. godine u Hong Kongu virus H5N1 utvrđen je u dva člana jedne obitelji (otac u dobi od 33 godine i sin od 8 godina). Bolest se prezentirala vrućicom, simptomima sa strane dišnog sustava i pneumoničnim infiltratom u oba bolesnika [4]. Otac je razvio akutnu respiratornu insuficijenciju i umro je desetog dana bolesti, a sin je ozdravio. Djevojčica stara 7 godina iz iste obitelji imala je slične kliničke znakove i umrla. No, u nje nisu učinjene specifične virološke pretrage na virus influence.

Krajem prosinca 2003. i početkom siječnja 2004. infekcija virusom H5N1 dokazana je u deset bolesnika u Vijetnamu, te ubrzo još u 12 bolesnika u Tajlandu [17, 23]. Tokom 2004. i 2005. godine u tri epidemijska vala u zemljama jugoistočne Azije H5N1 infekcija dokazana je u 140 bolesnika [13]. Vrućica, simptomi donjeg dijela dišnog sustava, kao što su dispneja i kašalj bili su prvi znakovi u većine bolesnika, a simptomi gornjeg dijela dišnog sustava su samo ponekad prisutni (tablica 2). Za razliku od B virusa ptičje gripe H7N7, H5N1 rijetko u čovjeka izaziva konjunktivitis. Znatno broj bolesnika imalo je proljev, povraćanje, bolove u trbuhu, pleuralne bolove, te krvarenje iz nosa i gingive [24]. Relativno česti znakovi akutnog gastroenteritisa u bolesnika s ptičjom gripom objašnjavaju se aktivnom replikacijom virusa ne samo u respiratornom, nego i gastrointestinalnom traktu [6, 9]. Vodenaste stolice bez patoloških primjesa mogu prethoditi respiratornim manifestacijama. Opisuju se i dva bolesnika s encefalopatijom i proljevom bez respiratornih simptoma [6].

Iako su gotovo svi bolesnici imali kliničke znakove pneumonije, rendgenska slika pluća otkrivala je različite promjene na plućima, od difuznih, multifokalnih do intersticijskih infiltrata, odnosno segmentalne ili lobarne homogene sjene sa zračnim bronhogramom [23, 25, 26]. Promjene na plućima odgovarale su primarnim virusnim pneumonijama, obično bez bakterijske superinfekcije.

Prema jednom istraživanju pojavljivale su se u prosjeku sedmi dan bolesti (raspon 3 do 17 dana) [23]. U preživjelih bolesnika normalizacija rendgenskog nalaza trajale su nekoliko mjeseci. Pleuralni izljev se rijetko registrirao. Pogoršanje i progresiju bolesti prema respiratornoj insuficijenciji pratili su obično difuzni, obostrani infiltrati, kao i klinički znakovi ARDS-a. Nerijetko se pojavljivalo zatajenje više organa, uz pluća, najčešće bubrega i srca [17, 19, 23, 27]. Druge registrirane komplikacije bile su bolnička pneumonija, krvarenje iz pluća, pneumotoraks, pancitopenija, Reyeov sindrom i sindrom sepse bez dokazane bakterijemije.

Najčešći patološki laboratorijski nalaz bili su leukopenija, limfopenija, blaga do umjerena trombocitopenija i blago do umjereno povišene vrijednosti aminotransferaza [28]. Isto tako, opisivala se hiperglikemija, vjerojatno zbog terapije kortikosteroidima, te povišena vrijednost kreatinina [17]. Kao loši prognostički znakovi kod prijema bolesnika u bolnicu navodi se leukopenija, poglavito limfopenija i trombocitopenija [23].

Smrtnost od ptičje gripe u hospitaliziranih bolesnika bila je visoka, iako je sveukupni mortalitet vjerojatno znatno manji, budući da su za zabilježeni i blagi oblici bolesti koji nisu hospitalizirani [24]. Za razliku od 1997. godine, nova infekcija virusom H5N1 uzrokovala je visok mortalitet kod dojenčadi i male djece. U Tajlandu je mortalitet iznosio 89% u djece mlađe od 15 godina [23]. Smrt je nastupala u prosjeku sredinom drugog tjedna bolesti, a većina bolesnika umirala je od progresivne respiratorne insuficijencije.

Dijagnoza

Klinička dijagnoza H5N1 infekcije se potvrđuje izolacijom virusa, detekcijom specifične-H5 RNK, te molekularnim tehnikama. Virološka potvrda H5N1 infekcije izvodi se samo u referentnim, specijalno opremljenim laboratorijima [16, 25]. Virusi ptičje gripe izoliraju se poglavito iz uzoraka dišnog sustava, kao što su obrisak i ispirak ždrijela i nozofarinksa, te sa konjunktive [29, 30]. Za razliku od virusa humane influence, H5N1 virus dulje obitava u dišnom sustavu i najlakše se dokazuje u uzorcima ispirka ždrijela. Komercijalni brzi testovi za dokaz antigena virusa H5N1 imaju relativno nisku osjetljivost, a neki su još u razvoju [31]. Reverzna transkriptaza lančane reakcije polimeraze (RT-PCR) je postala metoda izbora za potvrdu H5N1 infekcije zbog svoje visoke osjetljivosti [16, 23, 25]. Nedostatak joj je što može dati lažno negativan rezultat u slučaju kontaminacije. Serološki testovi u dokazivanju infekcije virusima ptičje gripe koriste se uglavnom za seroepidemiološka istraživanja.

Liječenje

U većine hospitaliziranih bolesnika s ptičjom gripom H5N1 zbog težine bolesti bilo je potrebno provoditi umjetnu ventilaciju unutar 48 sati od prijama u bolnicu, kao i

Tablica 3. Liječenje 55 bolesnika s dokazanom H5N1 infekcijom*
Table 3. Treatment of 55 patients with confirmed H5N1 infection

Lijek	Hong Kong N=18	Tajland N=17	Vijetnam N=20
Amantadin	10/18	0	0
Ribavirin	1/18	0	2
Oseltamivir	0	10/17	15/20
Kortikosteroidi	5/18	8/17	12/20

* The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374–85.

ostale mjere intezivne medicine [17–19, 23]. Pored empirijske terapije antibioticima širokog spektra, većina bolesnika liječena je antivirusnim lijekovima i kortikosteroidima (tablica 3). U epidemiji 1997. godine u Hong Kongu korišteni su amantadi i ribavirin. Testiranje *in vitro* pokazivalo je dobru osjetljivost virusa H5N1 na amantadin i inhibitore neuraminidaze [18, 32]. Noviji genotipovi virusa H5N1 izolirani u Tajlandu i Vijetnamu pokazuju rezistenciju na amantadin zbog zamjene aminokiseline M2-proteina na poziciji 31 [33, 34]. Inhibitori neuraminidaze su se pokazali učinkovitim u liječenju i profilaksi H5N1 virusa ako se primijene unutar 48 sati od početka bolesti [35, 36]. Na žalost, većina bolesnika liječenih inhibitorima neuraminidaze lijekove su dobili relativno kasno, tako da oni nisu bitno mijenjali prognozu bolesti. U Vijetnamu 2004. godine bolesnici su hospitalizirani petog dana od početka bolesti ili još kasnije [25]. Istraživanja na miševima pokazuju da su noviji izolati virusa H5N1 virulentniji nego oni iz 1997. godine, stoga zahtijevaju veću dozu oseltamivira i duže liječenje [37]. Isto tako, u novije vrijeme opisuje se pojava rezistencije virusa H5N1 na oseltamivir u osoba koje su ga koristile u profilaktičke svrhe, ali i u bolesnika [38–40]. Rezistencija se povezuje s mutacijama, odnosno zamjenama pojedinih aminokiselina na neuraminidazi. Nekoliko bolesnika je uz antivirusne lijekove dobivalo kortikosteroide. Njihov potencijalni povoljni učinak temeljio bi se na imunomodulaciji poremećene regulacije citokina koja se registrira u inficiranih bolesnika [25].

Zaključak

Nekoliko podtipova virusa ptičje gripe uzrokuju različite kliničke oblike bolesti čovjeka. Infekcija virusom H9N2 klinički se ne može razlikovati od humane influence. H7N7 virus u čovjeka poglavito izaziva konjuktivitis, te ponekad akutnu respiratornu infekciju. Infekcija H5N1 virusom klinički se prezentira teškom respiratornom bolesti s pneumonijom, a nerijetko i simptomima sa strane gastrointestinalnog trakta. Bolest brzo progredira u akutni respiratorni distress sindrom i višestruko zatajenje organa. Smrtnost od ptičje gripe H5N1 je veća od 50%. Isto tako, bolest se može prezentirati i nekim dru-

gim kliničkim sindromima, odnosno asimptomatskom infekcijom.

Literatura

- [1] Matrosovich MN, Matrosovich TY, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4620–4.
- [2] Yuen KY, Wong SSS. Human infection by influenza A H5N1. *Hong Kong Med J* 2005;11:189–99.
- [3] Cheung CY, Poon LL, Lau AS, i sur. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002;360:1831–7.
- [4] Peiris JS, Yu WC, Leung CW, i sur. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;363:617–9.
- [5] Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 2002;8:950–4.
- [6] de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, i sur. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686–91.
- [7] Kupelmann K, Beesley AH, King NJ, Karupiah G, Young JA, Cook DL. Influenza virus inhibits amiloride-sensitive Na⁺ channels in respiratory epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10282–7.
- [8] Chen XJ, Seth S, Yue G, i sur. Influenza virus inhibits EnaC and lung fluid clearance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:366–73.
- [9] Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsiriwut K, i sur. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1036–41.
- [10] To KF, Chan PK, Chan KF, i sur. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001;63:242–6.
- [11] Guarner J, Shieh WJ, Dawson J, i sur. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of influenza A virus infection in human lungs. *Am J Clin Pathol* 2000;114:227–33.
- [12] Peiris M, Yuen K, Leung CW, i sur. Human infection with H9N2. *Lancet* 1999;354:916–7.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. Avian influenza infection in humans. May 24, 2005.
- [14] Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, i sur. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:1356–61.
- [15] Avian influenza virus A (H10N7) circulating among humans in Egypt. *EID Weekly Updates*. 2004;2:2.
- [16] Yuen KY, Chan PK, Peiris M, i sur. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467–71; 16.
- [17] Hien TT, Liem NT, Dung NT, i sur. Avian Influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179–88.
- [18] Subbarao K, Klimov A, Katz J, i sur. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998;279:393–6.
- [19] Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34:58–64.

- [20] Katz JM, Lim W, Bridges CB, i sur. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and infection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999;180:1763–70.
- [21] Bridges CB, Katz JM, Seto WH, i sur. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000;181:344–8.
- [22] Guan Y, Peiris JS, Lipatov AS, i sur. Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002;99:8950–5.
- [23] Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, i sur. Human disease from Influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:201–9.
- [24] World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1515–21.
- [25] Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD i sur., World Health Organization International Avian Influenza Investigative Team. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179–88.
- [26] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cases of influenza A (H5N1) – Thailand, 2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:100–3.
- [27] Tam JS. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: an overview. *Vaccine* 2002;20 (Suppl.2.):77–81.
- [28] The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374–85.
- [29] Kaiser L, Briones MS, Hayden FG. Performance of virus isolation and directigen flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *J Clin Virol* 1999;14:191–7.
- [30] Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001;293:1840–2.
- [31] Xu X, Jin M, Yu Z, i sur. Latex agglutination test for monitoring antibodies to avian influenza virus subtype H5N1. *J Clin Microbiol* 2005;43:1953–5.
- [32] Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, Bush K, Webster. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2723–32.
- [33] Li KS, Guan Y, Wang J, i sur. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209–13.
- [34] Puthavathana P, Auewarakul P, Cheroenyong, i sur. Molecular characterization of the complete genome of human influenza H5N1 virus isolation from Thailand. *J Gen Virol* 2005;86:423–33.
- [35] Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363–73.
- [36] Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003;362:1733–45.
- [37] Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005;192:665–72.
- [38] de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, i sur. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005;353:2667–72.
- [39] Le QM, Kiso M, Someya K, i sur. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005;437:1108–9.
- [40] Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, i sur. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127–33.