

Ptičja gripa

Avian Influenza

Ivan Puljiz, Ilija Kuzman

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

Virusi influence A osim čovjeka inficiraju različite životinjske vrste kao što su svinje, konji, morski sisavci i ptice. Do sada je poznato najmanje 16 podtipova hemaglutinina (HA) i 9 podtipova neuraminidaze (NA) u životinja, poglavito ptica (1). Srećom za čovjeka, virusi ptičje gripe imaju ograničenu mogućnost replikacije u čovjeka. Nisu točno poznati molekularni mehanizmi koji su odgovorni za odnos virusa ptičje gripe prema svom domaćinu. Kao jedan od mogućih mehanizama navodi se različita specifičnost hemaglutininskih receptora između ptičjeg virusa gripe i virusa sisavaca. Dosadašnja iscrpna istraživanja sugeriraju da virusi ptičje gripe mogu zaobići barijeru transmisije između vrsta na najmanje dva moguća mehanizma. Naime, dokazana je značajna sličnost između sekvenci HA, NA i segmenta gena proteina polimeraze 1 (PB1) između pandemijskog H2N2 i ptičjeg virusa te između HA i PB1 pandemijskog H3N2 i ptičjeg virusa gripe. Tako u nekim okolnostima može nastati novi pandemijski virus koji nastaje miješanjem između ptičjeg i humanog virusa. Ptičji virus mu osigurava nove površne glukoproteine, a humani virus gene koji će omogućiti učinkovitu replikaciju u čovjeka. Miješanje će biti olakšano uz prisutnost neke treće životinjske vrste, tzv. intermedijarnog domaćina, kao što je svinja koja je osjetljiva i na infekciju ptičjim i humanim virusom influence. S druge strane, HA aktualnih podtipova humanih virusa influence A nisu kompatibilni s genima matriksa sadašnjih ptičjih virusa, što može ograničavati mogućnost nastanka pandemijskog virusa na taj način. Drugi mehanizam uključuje evoluciju ptičjeg virusa influence na svinji te potom adaptaciju na čovjeka. Na taj je način nastao pandemijski virus H1N1, uzročnik pandemije 1918. godine. Dokazano je da ptičji podtip H1N1 evolucijom u svinja mijenja receptore koji postaju sličniji onima u sisavaca (2). Vrlo vjerojatno ta je evolucija olakšana prisutnošću obaju tipova receptora u epitelnim stanicama traheje u svinja.

Prvi opis ptičje gripe s velikom smrtnosti u peradi potječe iz 1878. godine. Zbog toga je i nazvana "kuga peradi". Ipak, većina podtipova virusa ptičje gripe uzrokuje veoma blagu bolest u peradi, dok H5 i H7-podtipovi uzrokuju epidemije s velikom smrtnosti u peradi. Sporadični slučajevi ili epidemije ptičje

gripe opisane su i u čovjeka, poglavito u kontaktu s inficiranom perad, što potvrđuje da virusi ptičje gripe ponekad mogu direktno ući u ljudsku populaciju bez prethodnog miješanja ili adaptacije na intermedijarnom domaćinu. Tako je potvrđena infekcija virusima ptičje gripe triju različitih podtipova HA, H5, H7 i H9 u čovjeka.

Prvi slučajevi ptičje gripe u čovjeka zabilježeni su 1997. u Hong Kongu kada je od virusa influence A, podtip H5N1 oboljelo 18 osoba, od kojih je šest umrlo (3). Virus je najprije inficirao perad i izazvao epidemije na farmama peradi te velike ekonomske gubitke. Naime, u sklopu protuepidemijskih mjera utamanjeno je više od milijun i pol peradi. Nekoliko godina poslije, 2003. godine u Hong Kongu opisana su dva slučaja ptičje gripe uzrokovane istim podtipom virusa, od kojih je jedan završio smrtno. Tijekom 2004. godine u Kambodži, Tajlandu i Vijetnamu registrirana su tri vala epidemije ptičje gripe H5N1 u ljudi s najmanje 88 oboljelih. Umrlo je 51 osoba, što čini 58%-tni mortalitet (4). Bolest najčešće pogađa djecu i mlađe odrasle u ruralnim sredinama zbog njihove bliske veze s peradi. Na sreću, virus ptičje gripe još se nije adaptirao na čovjeka te nije stekao pandemijski potencijal. Iako je registriran velik broj bolesnika koji su bili u uskom kontaktu s drugim osobama, nije zabilježen potvrđeni direktan interhumani prijenos. No, postoji izvještaj o vrlo vjerojatnom prijenosu ptičjeg virusa H5N1 unutar jedne obitelji (5). Četverogodišnje prospektivno istraživanje otkrilo je mnoge genotipove virusa H5N1, a zadnjih godina dominira izrazito patogeni genotip Z (6). Dokazano je da je genotip Z mutacijom postao rezistentan na inhibitore M2-ionskih kanala (7). S druge strane, seroepidemiološka istraživanja o prevalenciji virusa H5N1 u populaciji pokazuju da je moguća asimptomatska ili blaga infekcija tim virusom. Ptičja gripa uzrokovana podtipom virusa H5N1 u čovjeka se može prezentirati različitim kliničkim sindromima: akutna pneumonija, "influenza like" bolest, infekcija gornjih dišnih putova, akutni gastroenteritis i akutni encefalitis. Virusna pneumonija nerijetko progredira u akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) ili sindrom višestruke disfunkcije organa (MODS), što su i najčešći razlozi smrtnog

ishoda ptičje gripe. Težini bolesti pridonosi svakako hiperprodukcija proinflammatoryh citokina u tijeku bolesti (8). Osim iz respiratornih sekreta, virus se može kultivirati iz seruma, cerebrospinalnog likvora i stolice. Relativno česti znakovi akutnoga gastroenteritisa u bolesnika sa ptičjom gripom objašnjavaju se aktivnom replikacijom virusa ne samo u respiratornom nego i u gastrointestinalnom traktu (9). Inhibitori neuraminidaze učinkoviti su protiv virusa H5N1 u uobičajenim dozama, ako se daju rano u početku bolesti. Naime, pet od šest bolesnika koji su uzimali oseltamivir šestog dana bolesti ili kasnije je umrlo. Zanamivir nije učinkovit u liječenju izvanplućne diseminacije bolesti jer ima malu sistemsku apsorpciju. Kemoprofilaksa inhibitorima neuraminidaze u trajanju od tjedan dana preporučuje se za sve osobe koje su bile izložene virusu. Isto tako preporučuje se cijepljenje humanim sojevima virusa gripe za osobe koje mogu doći u kontakt s virusom ptičje gripe. Na taj način smanjuje se mogućnost miješanja humanog i ptičjeg virusa gripe u istog domaćina. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) osim uobičajenih mjera preporučuje kontaktne i kapljične mjere izolacije u njezi bolesnika sa ptičjom gripom.

U dvoje djece 1999. godine te poslije u još jednog djeteta 2003. godine u Kini potvrđena je infekcija uzrokovana ptičjim virusom H9N2 (10). Bolest je bila blažega kliničkog tijeka.

Velika epidemija uzrokovana ptičjim virusom gripe A, podtip H7N7 registrirana je u Nizozemskoj u travnju 2003. godine. Bolest je dokazana u 89 bolesnika, a u kliničkoj slici dominirao je konjunktivitis (11). Nekoliko bolesnika imalo je "influenca-like" bolest, a jedan bolesnik s virusnom pneumonijom umro je pod kliničkom slikom ARDS-a.

Osim toga zabilježeni su sporadični slučajevi ptičje gripe u čovjeka uzrokovani podtipovima virusa H7N2 (Virginia 2002, New York 2003) te H7N3 (Kanada 2004). Nije zabilježen smrtni slučaj bolesti (12).

Još uvijek ne postoji učinkovito cjepivo protiv virusa ptičje gripe. Stoga SZO, kao i nacionalni centri za praćenje influence rade planove za slučaj pojave pandemije ptičjim virusom, poglavito podtipom H5N1. SZO dala je prototip virusa H5N1 s pomoću kojega će napraviti male doze cjepiva za klinička ispitivanja na ljudima, a od veljače 2005. cijepi se perad u zemljama jugoistočne Azije. Svakako, u slučaju pojave pandemije najvažnije će biti premostiti razdoblje do proizvodnje zaštitnog cjepiva. U tom slučaju inhibitori neuraminidaze, prije svega oseltamivir, jedini su učinkoviti u profilaksi i liječenju ptičje gripe. Stoga već sada razvijene zemlje stvaraju velike zalihe oseltamivira za slučaj pojave pandemije. Na sreću, opasnost od ptičje gripe za ljude u Europi i u našoj zemlji za sada je malena.

Literatura

1. FOUCHIER RA, MUNSTER V, WALLENSTEN A i sur. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005;79:2814-22.
2. ITO T, COUCEIRO JN, KELM S i sur. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998;72:7367-73.
3. TAM JS. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: An overview. *Vaccine*. 2002;20(Suppl 2.):77-81.
4. YUEN KY, WONG SSY. Human infection by influenza A H5N1. *Hong Kong Med J* 2005;11:189-99.
5. UNGCHUSAK K, AUWARAKUL P, DOWELL SF i sur. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;352:333-40.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. UIPRASERTKUL M, PUTHAVATHANA P, SANGSIRIWUT K i sur. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1036-41.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Health Alert Network Update. May 28, 2003.
11. PEIRIS M, YUEN K, LEUNG CW i sur. Human infection with H9N2. *Lancet* 1999;354:916-7.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Avian influenza infection in humans. May 24, 2005.