

Ptičja gripa

Vladimir Krajinović, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Ptičja gripa akutna je zarazna bolest ptica koju uzrokuje virus influence tip A. U središtu interesa javnosti nalazi se visokopatogeni virus influence A podtip H5N1. Sve ptice mogu oboljeti od ptičje gripe, ali i brojni sisavci, uključujući ljude, osjetljivi su na virus. Virus influence tip A je RNA virus koji na svojoj površini ima dva različita glikoproteina, hemaglutinin i neuraminidazu, koji su nestabilni te uslijed njihovih promjena dolazi do stvaranja novih, često izrazito patogenih virusa. Prvi slučajevi ptičje gripe u čovjeka zabilježeni su 1997. u Hong Kongu, a visoka smrtnost u trenutačnoj epidemiji u jugoistočnoj Aziji je zabrinjavajuća. Virus ptičje gripe može se prenijeti na ljude kapljicnim putem s ptica ili putem intermedijarnog domaćina. U čovjeka se može prezentirati kao pneumonija, "influenza-like" bolest, infekcija gornjih dišnih putova, akutni gastroenteritis i encefalitis. Pneumonija se često komplicira sindromom respiratornog distresa. Smrtnost kompliciranih slučajeva je oko 80%. Infekcija uzrokovana virusom H5N1 liječi se oseltamivrom, a još uvijek ne postoji učinkovito cjepivo

Ptičja gripa akutna je zarazna bolest ptica koju uzrokuje virus influence tip A različitih antigenskih karakteristika. Bolest je identificirana 1878. godine u Italiji i rasprostranjena je širom svijeta. Trenutačno se u središtu interesa javnosti nalazi virus influence A podtip H5N1, koji je poznat i kao visokopatogeni virus ptičje gripe (engl. *Highly Pathogenic Avian Influenza Virus*).

Sve ptice mogu oboljeti od ptičje gripe iako su neke vrste otpornije od drugih. Domaća perad osobito je osjetljiva na infekciju, a divlje ptice močvarice primarni su rezervoari svih podtipova virusa influence A i znatno su otpornije na infekciju. Brojni sisavci kao što su svinje, konji i, konačno, ljudi osjetljivi su na ovaj virus.

Infekcija uzrokuje širok spektar simptoma kod ptica, od blage bolesti do teškog, visokoinfektivnog oblika koji rezultira velikim i teškim epidemijama. Fatalni oblik karakteriziran je naglim početkom, teškom kliničkom slikom i brzom smrću. Smrtnost može biti stopostotna. Ptice mogu umrijeti istog dana kad se pojave prvi simptomi bolesti. Infekciju u ptica može izazvati petnaest različitih podtipova virusa influence stvarajući tako važan rezervoar virusa influence koji potencijalno cirkuliraju u ptičjoj populaciji. Do danas su sve epidemije izrazito patogenog oblika ptičje gripe uzrokovane podtipovima H5 i H7. Deset pandemija gripe kod ljudi pojavilo se u zadnjih 300 godina s prosječkom pojavljivanja svake 33 godine.¹

Etiologija

Virus influence tip A je RNA virus koji pripada porodici *Orthomyxoviridae*. Istoj porodici pripadaju virusi influence B i C. Morfološke karakteristike svih tipova virusa influence su slične. Na površini lipidne ovojnice nalaze se dva različita glikoproteina, hemaglutinin (H) i neuraminidaza (N). Oni su nosioci virulencije virusa influence, i to tako da se virus putem hemaglutinina spaja sa stanicom domaćina, a neuraminidaza omogućava virusu ulazak u stanicu. Dosad je poznato 16 hemaglutinina² i 9 neuraminidaza koji mogu u raznim kombinacijama tvoriti 144 podtipa virusa influence A. U čovjeka bolest, u pravilu, uzrokuju samo virusi influence A s prva tri hemaglutinina (H1, H2, H3) i prve dvije neuraminidaze (N1, N2). Svi ostali površinski glikoproteini otkriveni su u životinjskim virusima influence, najčešće ptica. Stabilnost virusa održavaju strukturni proteini, a unutar virusnog omotača nalazi se ribonukleoproteinski kompleks s jednolančanom RNA, čiji se genom sastoji od osam segmenata koji kodiraju 10 proteina.

Površinski antigeni hemaglutini i neuraminidaze nisu stabilni,

često mijenjaju svoja antigena svojstva uslijed akumulacije mutacija unutar virusnog genoma. Manje antigene promjene – antigeno skretanje (engl. *drift*) – pojavljuju se kod virusa influence A i B. Uvjetovane su promjenama redoslijeda nekoliko aminokiselina u polipeptidnom lancu hemaglutinina i neuraminidaze. Veće antigene promjene – antigena izmjena (engl. *shift*) – nastaju isključivo na virusu influence A i omogućuju nastanak novog podtipa virusa. One nastaju kao posljedica genske preraspodjele. Kao rezultat segmentiranog genoma virusa influence A može doći do izmjena genskih segmenata ako dva različita podtipa virusa influence A zaraze istu stanicu. Npr., ako ljudski H3N2 virus i ptičji H5N1 virus koinficiraju čovjeka ili neku drugu vrstu sisavaca, takav događaj može producirati novi H5N2 virus. Ovaj novi virus može se uspješno prenositi s čovjeka na čovjeka stoga što svi ili većina gena dolaze od ljudskog virusa. Takav genetski odabir doveo bi do glavne promjene antigena (*shift*), što bi značilo da većina globalne populacije ne bi imala učinkovita neutralizirajuća protutijela protiv novonastalog virusa. Ovakva genska promjena mogla bi dovesti do nove pandemije gripe kod ljudi. Filogenetske studije pokazale su da je pandemija s H2N2 virusom 1957. godine bila uzrokovana s cirkulirajućim H1N1, koji je uzeo gene H2, N2 i PB1 od ptica.

Epidemiologija

Bolest najčešće pogađa djecu i mlade odrasle u ruralnim sredinama zbog njihovog bliskog kontakta s peradi. Iako je registriran velik broj bolesnika koji su bili u uskom kontaktu s drugim osobama, nije zabilježen potvrđeni direktan interhumani prijenos.

Ptice močvarice, osobito divlje patke, prirodni su rezervoar virusa ptičje gripe i najotpornije su na infekciju. Kod njih bolest obično prolazi asimptomatski, virus kolonizira probavni sustav i izlučuje se stolicom. Domaća perad osobito je osjetljiva u epidemiji teškog oblika ptičje gripe. Izravni ili neizravni kontakt domaće peradi s divljim močvaricama smatra se čestim uzrokom epidemija. Značajnu ulogu u širenju epidemije imaju i tržnice sa živim pticama. Budući da svinje žive u neposrednoj blizini ljudi i peradi u kućanstvima jugoistočne Azije, one bi teoretski mogle biti prijelazni domaćin u kojem se odvija preraspodjela gena između ptičjeg i humanog influenza virusa.

Novija istraživanja su pokazala da virusi niske patogenosti mogu nakon cirkuliranja u kratkom razdoblju u populaciji peradi mutirati u visokopatogene viruse. Tijekom epidemije u SAD-u od 1983. do 1984. godine H5N2 virus u početku epidemije uzrokovao je nisku smrtnost, ali nakon 6 mjeseci trajanja epidemije postao je visoko-

patogen sa smrtnošću većom od 90%. Zaustavljanje epidemije zahtijevalo je pomor više od 17 milijuna ptica. Tijekom epidemije u Italiji od 1999. do 2001. godine H7N1 virus, inicijalno niske patogenosti, mutirao je tijekom 9 mjeseci u visokopatogeni oblik. Umrlo je ili žrtvovano više od 13 milijuna ptica.

Prvi slučajevi ptičje gripe u čovjeka zabilježeni su 1997. u Hong Kongu, kad je od ptičjeg virusa H5N1 oboljelo 18, a umrlo šest osoba. Brojna istraživanja te epidemije pokazala su da je bliski kontakt sa živom inficiranom perad bio uzrok infekcije kod ljudi.^{3,4} Virus je najprije inficirao perad i izazvao epidemije na farmama peradi. U sklopu protuepidemijskih mjera žrtvovano je više od milijun i pol peradi. Brza smrt ovako velikog broja ptica u Hong Kongu tijekom tri dana smanjila je šansu za daljnji prijenos na ljude i spriječila pandemiju. Virus ptičje gripe H9N2 dokazan je u dvoje djece 1999. godine u Kini i Hong Kongu. Oba bolesnika su se oporavila i nije bilo novih slučajeva. Još nekoliko infekcija virusom H9N2 opisano je od 1998. do 1999. u kontinentalnoj Kini. Nekoliko godina poslije, u veljači 2003. godine, u Hong Kongu su opisana dva slučaja ptičje gripe kod obitelji koja je putovala u južnu Kinu, uzrokovana istim podtipom virusa, od kojih je jedan završio smrtno. Nedavno su otkrivena dva druga virusa ptičje gripe koja su uzrokovala bolesti kod ljudi. Epidemija visokopatogene H7N7 ptičje gripe počela je u Nizozemskoj u veljači 2003. te je uzrokovala smrt jednog veterinaru 2 mjeseca kasnije i blagu bolest u 83 druga bolesnika. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, od siječnja 2004. do 10. listopada 2005. u Aziji je registrirano 117 slučajeva oboljelih od ptičje gripe, od kojih je 60 bolesnika umrlo (smrtnost 51%). Najviše oboljelih bilo je u Vijetnamu. Do sada u Hrvatskoj nije registriran niti jedan slučaj ptičje gripe kod ljudi iako je bilo nekoliko smrtnih slučajeva kod ptica.

Prijenos virusa

Virus ptičje gripe može se prenijeti na ljude na dva glavna načina:

- izravno s ptica ili okoline kontaminirane virusom
- putem intermedijarnog domaćina, npr. svinja.

Virus se prenosi kapljičnim putem preko epitela sluznice konjunktive, nazofarinksa i drugih sluznica dišnog sustava. Hemaglutinin ljudskog influenza A virusa atherirat će na receptor alfa-2,6-vezane sijalične kiseline, koji je predominantni tip receptora na površini epitela dišnog sustava čovjeka. Slijedi endocitoza i spajanje virusne i stanične membrane koji dovode do ulaska virusa u citoplazmu. Jednom kad virus uđe u stanicu, prekida se sinteza proteina domaćina putem nekoliko mehanizama, kao što je npr. razgradnja mRNA domaćina virusnom endonukleazom. Gubitak ključnih staničnih proteina domaćina dovodi do smrti stanice nekrozom, ali i apoptoza može također uzrokovati smrt stanice.

Patologija

Patohistološki nalaz u bolesnika inficiranih virusom H5N1 učinjen deseti dan od početka bolesti⁵ pokazuje edem u alveolama, hemoragiju, fibrinsku eksudaciju, infiltraciju alveola s CD68+ makrofazima, infiltraciju intersticija CD3+ limfocitima, te hiperplaziju pneumocita tipa 2. Reaktivna hemofagocitoza zamijećena je u hiperplastičnoj koštanoj srži i u parafolikularnim područjima bronhijskih i hilarnih limfnih čvorova. Patohistološke postmortalne promjene učinjene mjesec dana od početka bolesti uključuju difuzno oštećenje alveola s intersticijskom fibrozom, centrolobularnu nekrozu jetre, akutnu tubularnu nekrozu i limfoidnu depleciju.

Klinička slika

Virus influenze A povezan je s težim oblicima bolesti kod ljudi, dok virusi B i C uzrokuju blažu kliničku sliku. Bolest pogađa zdrave odrasle i djecu, kao i neke kronične bolesnike. Simptomi ptičje gripe kod čovjeka najčešće su febrilitet do čak 40°C, grlobolja, kašalj, a u teškim slučajevima razvija se respiratorni distres sindrom kao posljedica virusne pneumonije. Moguća je asimptomatska ili blaga infekcija. Infekcija uzrokovana virusom H5N1 u čovjeka se može prezentirati kao pneumonija, "influenza-like" bolest, infekcija gornjih dišnih putova, akutni gastroenteritis i akutni encefalitis. Mnogi

slučajevi upale pluća kompliciraju se sindromom akutnog respiratornog distresa i višestrukog zatajenja organa, u pravilu zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivne medicine i imaju visoku smrtnost.⁶ Smrtnost kompliciranih slučajeva je oko 80%. Letalni ishod na temelju za sada dostupnih podataka događa se 13. dan od početka bolesti, dok je medijan dobi smješten u mladu dobnu grupu (13 godina). Jedno trogodišnje dijete koje je uzimalo acetyl-salicilnu kiselinu razvilo je Reyeov sindrom. Bolest u djece mlađe od šest godina blaža je nego u odraslih, iako je bilo smrtnih slučajeva i u toj dobnoj skupini. U njih se bolest prezentira kao akutna respiratorna bolest s vrućicom, rinorejom i grloboljom, a u nekih i gastrointestinalnim simptomima.

Rendgenska slika pluća pokazuje difuznu infiltraciju oba plućna krila, kolaps plućnog režnja ili ograničenu konsolidaciju. U manjeg broj bolesnika opisuju se intersticijski plućni infiltrati. Više od 50% bolesnika s pneumonijom ima povišene transaminaze, te gastrointestinalne simptome kao što su povraćanje, proljev i bolovi u trbuhu. Oko trećine bolesnika ima bubrežno oštećenje. Neki bolesnici također imaju trombocitopeniju i produljeno protrombinsko vrijeme. U jednog bolesnika potvrđen je encefalitis uzrokovan virusom H5N1. Ptičji virus H7N7 u pravilu uzrokuje konjunktivitis u čovjeka. U manjeg broja bolesnika opisuju se respiratorna infekcija koja slični gripi (*influenza-like*), a jedan bolesnik je razvio upalu pluća sa smrtnim ishodom.⁷ Ostali virusi ptičje gripe kod čovjeka uzrokuju blažu respiratornu infekciju.

Dijagnoza

Postupak s bolesnikom za kojeg postoji sumnja da je obolio od ptičje gripe prikazan je na slici 1. Dijagnoza se postavlja na osnovi anamneze (prije svega epidemioloških podataka o kontaktu s mrtvim ili bolesnim pticama) i kliničke slike, a potvrđuje se izolacijom virusa u staničnoj kulturi ili amnionskoj vrećici pilećeg embrija. Primjenjuje se i metoda lančane reakcije polimerazom (PCR) koja u dijagnostici ptičje gripe ima visoku osjetljivost i specifičnost. Brzim testovima izravne imunofluorescencije ili imunoenzimskim testom (ELISA) može se dokazati antigen virusa influence u bolesničkim uzorcima, ali osjetljivost i specifičnost ovih testova niža je u usporedbi s PCR-om.

Uzorci koji se koriste za mikrobiološku potvrdu infekcije su ispirak nazofarinksa, bronhoalveolarni lavat te brisevi ždrijela i nazofarinksa. Virus ptičje gripe H7N7 može se dokazati i u obrisku konjunktive. Stolica i bris rektuma uzimaju se u bolesnika koji se prezentiraju gastrointestinalnim simptomima. U bolesnika s encefalitisom potrebno je uzeti uzorke seruma i cerebrospinalnog likvora. Za izvođenje mikro-neutralizacijskog testa potreban je specijalno opremljen laboratorij zbog zaštite laboratorijskog osoblja od infekcije. Rezultat mikro-neutralizacijskog testa potrebno je potvrditi *Western blot* testom.

Diferencijalna dijagnoza

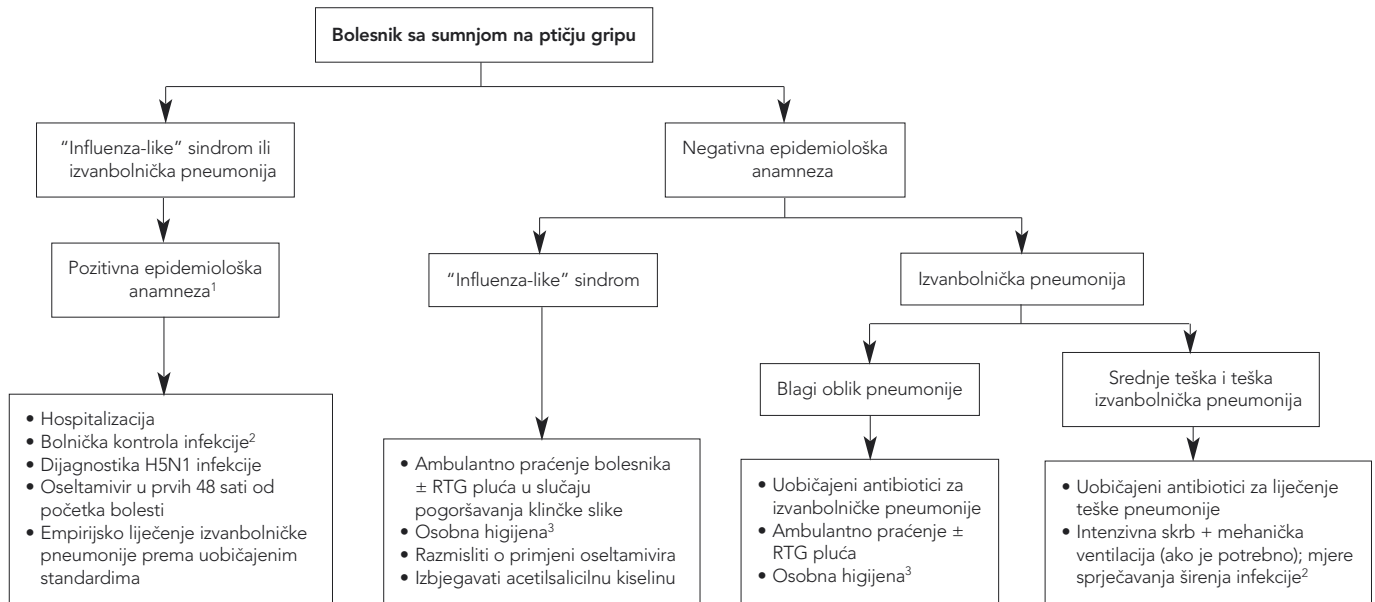
Na početku bolesti diferencijalna dijagnoza H5N1 influence je teška i vrlo široka, a uključuje druge uzročnike upale pluća, akutnih respiratornih infekcija, akutnog gastroenteritisa i encefalitisa. Epidemiološki markeri poznati pod skraćenicom TOCC (*Travelling* – podatak o putovanju u endemsko područje, *Occupation* – zanimanje: peradar, laboratorijsko i medicinsko osoblje, *Contact* – kontakt s perad, mrtvim ili bolesnim pticama ili bolesnikom od H5N1, *Clustering* – veći broj oboljelih) koriste se za trijažu i izolaciju bolesnika.

Infekcija uzrokovana virusom H7N7 teško se može razlikovati od konjunktivitisa uzrokovano drugom uzročnikom, a druge infekcije virusima ptičje gripe slične su svakoj drugoj respiratornoj infekciji.

Liječenje

Infekcija uzrokovana virusom H5N1 liječi se antivirusnim lijekovima. Posljednjih godina dominira izrazito patogeni genotip Z virusa H5N1 za koji je dokazano da je mutacijom postao rezistentan na inhibitori M2 ionskih kanala, amantadin i rimantadin.⁸ Inhibitori neuraminidaze, oseltamivir i zanamivir, učinkoviti su protiv H5N1 virusa, ali ako se primijene u početku bolesti. Kao i kod liječenja gripe uzrokovane humanim podtipovima virusa influence A, najbolji uči-

Slika 1. Postupak s bolesnikom kod kojeg postoji sumnja da je obolio od ptičje gripe



¹Podaci o kontaktu s mrtvim ili bolesnim pticama, oboljelim članovima obitelji od ptičje gripe, zdravstveni djelatnici koji su bili u kontaktu s oboljelim od ptičje gripe, laboratorijski djelatnici koji rukuju s uzorcima ili kulturama virusa ptičje gripe.

²Mjere kontaktne izolacije i sprječavanje kapljičnog prijenosa infekcije. Terapija kisikom putem nazalnog katetera (ne primjenjivati maske za kisik s velikim protokom kako bi se smanjio rizik aerosolizacije).

³Nošenje standardnih kirurških maski kod kuće, češće pranje ruku.

nak se postiže ako se lijek primijeni u prvih 48 sati od početka bolesti. Oseltamivir se daje u dozi od 75 mg dva puta na dan tijekom pet dana. Neki autori preporučuju veće doze oseltamivira⁹ i dvotjedno liječenje bolesnika s teškim oblikom bolesti, poglavito onih koji imaju proljev (koji može smanjiti apsorpciju lijeka), a i imunokompromitiranih (uključujući malu djecu i starije bolesnike). Zanamivir se daje u obliku inhalacija dva puta na dan u dozi od 10 mg tijekom 5 dana. Zanamivir nije učinkovit u liječenju izvanplućne diseminacije bolesti jer ima malu sistemsku apsorpciju.

Uz antivirusno liječenje potrebne su i uobičajene simptomatske mjere. Acetilsalicilna kiselina je kontraindicirana kako bi se spriječio nastanak Reyovog sindroma, uglavnom kod djece do 16 godina iako je ova komplikacija opisana rijetko i kod odraslih.¹⁰

Kod bolesnika s respiratornim distresnim sindromom i višestrukim zatajenjem organa nužno je liječenje u jedinici intenzivne medicine i često respiratorna potpora. Kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji opisani su slučajevi pneumotoraksa.¹¹

Sprječavanje

Stavljanje farmi sa zaraženom perad u karantenu i uništavanje zaražene i potencijalno izložene peradi standardne su kontrolne mjere s ciljem prevencije širenja bolesti na druge farme. Osim što su izrazito zarazni, virusi ptičje gripe lako se prenose s farme na farmu kontaminiranom opremom, vozilima, hranom, kavezima ili odjevnim predmetima. Stroge sanitarne mjere na farmama mogu pridonijeti određenom stupnju zaštite od infekcije.

Još uvijek ne postoji učinkovito cjepivo protiv virusa ptičje gripe. Kemoprofilaksa se preporučuje za medicinsko i drugo osoblje koje je u uskom kontaktu s patogenim virusima ptičje gripe. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje uzimanje oseltamivira 75 mg dnevno tijekom tjedan dana osobama koje su bile izložene virusu.¹² Isto tako preporučuje se cijepljenje humanim sojevima virusa gripe za osobe koje mogu doći u kontakt s virusom ptičje gripe.¹³ Na taj način smanjuje se mogućnost miješanja humanog i ptičjeg virusa gripe u istog domaćina. Isto tako, SZO uz uobičajene kontaktne i kapljične mjere izolacije u njezi bolesnika s ptičjom gripom preporučuje mjere opreza kao kod drugih infekcija koje se prenose aerosolom.

SZO i nacionalni centri za praćenje influence rade planove za slučaj pojave pandemije ptičjim virusom, poglavito virusom H5N1.

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.

Zaključak

Visoka smrtnost u trenutačnoj epidemiji ptičje gripe u jugoistočnoj Aziji izrazito je zabrinjavajuća. Osim toga, karakteristika virusa influenzae da brzo mutira čini virus ptičje gripe kandidatom za uzročnika nove pandemije humane influence. Budući da još ne postoji cjepivo protiv ptičje gripe, a da cjepivo protiv humanog virusa influenzae nije dostatno za zaštitu od infekcije s H5N1, inhibitori neuraminidaze jedino su sredstvo za borbu protiv ove bolesti. **M**

LITERATURA

- Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001; 91:572-9.
- Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79:2814-22.
- Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis* 1999; 180:505-8.
- Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002; 185:1005-10.
- Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363:617-9.
- Tran TH, Nguyen TL, Ngyen TD, et al. World Health Organisation International Avian Influenza Investigative Team. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350:1179-88.
- Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. 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.
- 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.
- Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:2189-91.
- Peters LJ, Wiener GJ, Gilliam J, Van Noord G, Geisinger KR, Roach ES. Reye's syndrome in adults. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1986; 146:2401-3.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cases of influenza A (H5N1) - Thailand, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:100-3.
- Influenza A (H5N1): WHO Interim Infection Control Guidelines for Health Care Facilities.
- Avian influenza: assessing the pandemic threat. 2005. World Health Organisation website: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/WHO_CDS_2005_29/en/