

**Influenca ptica, popularno nazivana i ptičja gripa i ptičja groznica, uzrokuje velike štete u peradarstvu na Dalekom istoku, ali i zabrinutost globalnih razmjera zbog opasnosti za ljudsko zdravlje i straha od nove pandemije.**

## **INFLUENCA (GRIPA) PTICA – GLOBALNI PROBLEM**

**Dr. sc. Vladimir Savić**

**Hrvatski Veterinarski institut, Centar za peradarstvo, Zagreb**

Virusi influence su, prema antigenim svojstvima virusnih bjelančevina, svrstani u A, B i C skupinu. Prema dosadašnjim spoznajama jedino virusi A skupine inficiraju ptice, ali ovi virusi također inficiraju i sisavce, uključujući i čovjeka. Nadalje, virusi influence A se dijele u podskupine prema razlikama u hemaglutininu (H) i neuraminidazi (N), glikoproteinskim izdancima na površini virusne čestice koji imaju važnu ulogu u patogenosti i razvoju specifične imunosti u domaćina. Do sada je poznato 15 H podtipova (od H1 do H15) i devet N podtipova (od N1 do N9), a svaki virus influence A posjeduje jedan H i jedan N podtip glikoproteina koji se mogu pojaviti u bilo kojoj od 135 mogućih kombinacija (od H1N1 do H15N9). Dok je u ljudi i drugih sisavaca nađeno svega nekoliko H podtipova, iz ptica je izdvojeno svih 15 H podtipova i to u većini mogućih kombinacija s N podtipom. Prema patogenosti koji pokazuju za kokoš i purana, virusi influence A se mogu podijeliti u dvije jasno odijeljene skupine. Vrlo virulentni virusi mogu izazvati uginuće i do 100%, a uzrokuju takozvanu kokošju kugu koju danas nazivamo visokopatogena influenza ptica (VIP). Ove viruse nalazimo samo u H5 i H7 podskupinama, međutim nisu svi virusi unutar ove dvije podskupine nužno i visokopatogeni. U drugu skupinu spadaju virusi koji uzrokuju blagu, pretežito dišnu bolest, koju nazivamo niskopatogena influenza ptica (NPIP). No, ne smije se zanemariti da niskopatogeni virusi influence A, ukoliko su potpomognuti drugim infekcijama ili narušenim uvjetima okoliša, mogu prouzročiti ozbiljnu bolest. Još važnije je napomenuti da su niskopatogeni virusi iz skupina H5 i H7 potencijalni prekurzori za visokopatogene viruse budući da je za neke niskopatogene viruse dovoljna neznatna mutacija da bi postali vrlo virulentni virusi. O čemu se zapravo radi? Enzimi domaćina aktiviraju virus cijepanjem glikoproteinskog izdanka hemaglutinina i time omogućuju infekciju stanice. Ukoliko na mjestu cijepanja nisu višestruko zastupljene bazične aminokiseline, poput arginina (R) ili lizina (K), hemaglutinin će biti cijepan isključivo tripsinom i sličnim enzimima pa će umnožavanje ovih virusa biti ograničeno samo na dišni i probavni sustav kokoši i purana, što je slučaj s niskopatogenim virusima influence. Nasuprot tome, na mjestu cijepanja hemaglutinina u visokopatogenih virusa višestruko su zastupljene bazične aminokiseline (barem jedan par i još jedna) pa ovi virusi mogu biti aktivirani i enzimima koji se nalaze posvuda u organizmu, poput furina. Tako će se ovi virusi umnožavati u, takoreći, svim organima domaćina uzrokujući fatalnu bolest. Dakle, ponekad je dovoljna vrlo mala mutacija u genu koji kodira mjesto cijepanja hemaglutinina pa da niskopatogeni virus postane visokopatogen. Ovo je do sada potvrđeno tri puta. Primjerice u Italiji je u

domaće peradi niskopatogeni virus podtipa H7N1 cirkulirao nekoliko godina da bi krajem 1999. «preko noći» mutirao u visokopatogeni virus. Mutacija je nastala umetanjem dijela kokošjeg genoma u virusni genom pa je izvorni slijed aminokiselina ...PEIPKGR\* promijenjen u ...PEIPKGSRVRR\* čime je ostavljen minimalni uvjet za visoku patogenost virusa. Mutirani virus je izazvao VPIP u 413 žarišta gdje je uginulo preko 13 milijuna različite peradi, a procjenjuje se da je nastala šteta u Italiji iznosila oko 500 milijuna eura. Slično se dogodilo i u Meksiku gdje je niskopatogeni virus (H5N2) cirkulirao u peradi par godina da bi 1995. najvjerojatnije kombinacijom pojedinačnih mutacija i umetanja genoma domaćina mutirao u visokopatogeni virus na način da je izvorni slijed aminokiselina ...RETR\* promijenjen u ...RKRKTR\*. U cilju suzbijanja ove visokopatogene influence ubijeno je 17 milijuna peradi. Primjer iz SAD-a otkriva nešto drugo. Slijed aminokiselina na mjestu cijepanja hemaglutinina u niskopatogenog virusa koji je cirkulirao u domaće peradi u Virdžiniji i Pensilvaniji tijekom 1983-1984. bio je isti kao i u mutiranog visokopategenog virusa (...KKKR\*) izdvojenog u Pensilvaniji u istom razdoblju. U oba je, dakle, virusa nađen slijed aminokiselina koji odgovara visokopatogenim virusima. Međutim, u virusa koji je pokazivao nisku patogenost, neposredno uz mjesto cijepanja hemaglutinina je nađena glikozilacija koja je zapravo zaprečavala aktivaciju virusa ubikviternim proteazama poput furina. Minornom mutacijom je nestala glikozilacija što je omogućilo mutiranom virusu da iskaže svoju visoku patogenost. U suzbijanju nastale VPIP je i ovdje ubijeno 17 milijuna peradi, a ukupna šteta uslijed izbijanja bolesti je iznosila 250 milijuna američkih dolara. Ovi primjeri dovoljno govore o značaju istraživanja i dijagnostike influence na molekularnoj razini i primjeni spoznaja i rezultata na ranom otkrivanju i suzbijanju ove bolesti. Stoga je u definiciju VPIP, osim patogenosti koje virusi pokazuju u pokusnoj infekciji na pilićima, uvrštena i molekularna građa hemaglutinina.

Kakav je značaj ptičje influence za ljude i ostale sisavce? Budući da virusi influence A zaražavaju ptice, sisavce i čovjeka, razumljivo je da ovaj virus može prijeći s jedne vrste na drugu. No, vrlo je malo različitih podtipova izdvojeno iz čovjeka, za razliku od ptica iz kojih su do sada izdvojene brojne kombinacije svih 15 H i 9 N podtipova. Do unatrag nešto više od šest godina nije bilo dokaza da virusi ptičje influence mogu izravno zaraziti čovjeka i obratno, ali se znalo da virusi ptičje influence imaju ulogu u pojavi ove bolesti u ljudi. Naime, genom virusa influence podijeljen je u osam segmenata. Ukoliko dva različita virusa istodobno inficiraju jednog domaćina, u stanici domaćina može doći do međusobnog preslagivanja (rekombinacije) ovih segmenata iz oba virusa, što će rezultirati novonastalim virusima u, teoretski, 256 mogućih kombinacija. Ovakvim se preslagivanjem objašnjavaju i pandemije influence ljudi. U prošlom ih je stoljeću bilo tri: 1918-1919. «španjolska gripa» (H1N1) od koje je u kratkom razdoblju umrlo 40 milijuna ljudi, više nego je poginulo u cijelom Prvom svjetskom ratu, 1957-1958. «azijska gripa» (H2N2) i 1968-1969. «hongkonška» gripa (H3N2). Postoje podkrijepljene tvrdnje da je virus «hongkonške gripe» nastao kombinacijom sedam segmenata genoma virusa «azijske gripe» i jednog segmenta genoma virusa influence koji je u to doba izdvojen iz patke. No, virusi influence u pravilu vrlo rijetko prelaze izravno s ptice na čovjeka i obratno. Daleko lakše virus influence A prijeđe s čovjeka na svinju i obratno. Kako je svinja primljiva i za viruse ptičje influence, čini se da je upravo ona «lonac» u kojem se «križaju» virusi podrijetlom iz ptica s virusima podrijetlom iz

čovjeka te nastaju novi podtipovi koji povratno sa svinje mogu inficirati čovjeka. Znanstvenici vjeruju da pandemije influence A u ljudi kreću s Dalekog istoka upravo zbog specifičnog načina života u tim krajevima gdje ljudi, svinje i perad žive u neposrednoj blizini. Unatoč sugestivnom nazivu, činjenice ukazuju da je i «španjolska gripa» potekla s Dalekog istoka. Za razliku od pandemija, sezonske epidemije influence A u ljudi posljedica su manjih mutacija u virusnom genomu koje rezultiraju i manjim antigenim promjenama prevalentnog virusa.

Izravni prijenos virusa influence s ptica na čovjeka prvi put je zapažen tijekom pojave VPIP u Hong Kongu 1997. Epizootiju je prouzročio podtip H5N1, no ista je vrlo brzo zaustavljena ubijanjem svih milijun i pol kljunova domaće peradi unutar tri tjedna. Tom prilikom se zarazilo 18 ljudi od kojih je šest umrlo. Smatra se da su sve zaražene osobe bile u izravnom dodiru sa zaraženom peradi, iako se sa sigurnošću nije mogao isključiti prijenos ovog virusa s osobe na osobu. Dvije godine kasnije, također u Hong Kongu, virus podtipa H9N2 s peradi prelazi na dvije djevojčice koje oboljevaju, nakon čega su hospitalizirane i uspješno su se oporavile. Još nekoliko slučajeva zaražavanja ljudi ovim niskopatogenim podtipom (H9N2), zabilježeno je u Kini tijekom 1998. i 1999. Nadalje, nekoliko je osoba iz Hong Konga tijekom 2003., nakon posjeta rodbini u Kini, oboljelo od influence prouzročene podtipom H5N1, čak i sa smrtnim ishodom. Način zaražavanja nije utvrđen, iako se nameće pretpostavka da su osobe zaražene od peradi. Još jedan slučaj zaražavanja ljudi podtipom H9N2 zbio se sredinom prosinca 2003. u Hong Kongu kada je oboljelo jedno dijete koje se zatim oporavilo. Znanstvenici su ukazali na izrazitu gensku sličnost ptičjih virusa H5N1 i H9N2 izdvojenih 1997. i 1999. iz ljudi, unatoč njihovoj antigenskoj različitosti.

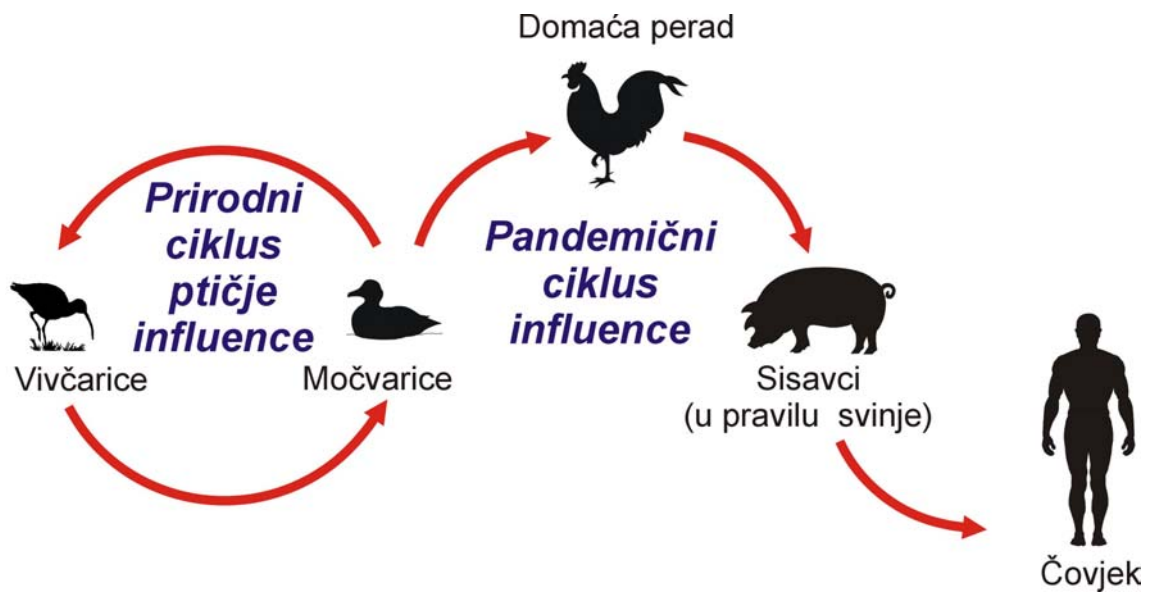
Krajem 2003. na Dalekom istoku ponovno izbija VPIP, te je po treći put u posljednjih šest godina prouzročena podtipom H5N1. Treba napomenuti da, iako istog antigenskog podtipa, ovi su virusi genotipski bili različiti. Prema službenim izvješćima zadnja je epizootija započela u Južnoj Koreji i ubrzo se proširila na Japan, Tajvan, Vijetnam, Tajland, Kampučiju, Indoneziju, Laos i Kinu, a sumnja se da bi mogla biti prisutna i u Burmi, a možda i Saudijskoj Arabiji. Istodobno u Pakistanu se pojavila influenza u ptica prouzročena H7 podtipom. Do trenutka pisanja ovog članka na Dalekom istoku je ubijeno najmanje 80 milijuna peradi u nastojanju da se epizootija prouzročena H5N1 podtipom zaustavi. Dok je u pojedinim zemljama bolest stavljena pod kontrolu, u drugima izbijaju nova žarišta i vjerojatno će proći mjeseci dok se ova epizootija u cijelosti ne suzbije. Čak su se i u Japanu, gdje se mislilo da je širenje ove bolesti zaustavljeno, sredinom veljače pojavila nova žarišta. Kako je stvar vrlo ozbiljna govori i podatak da je Hong Kong odlučio da u slučaju ijedne zaražene ptice visokopatogenom influencom ubije svih 2,7 milijuna peradi u zemlji. Ovo bi bilo treći put da Hong Kong donosi takvu odluku od 1997. Najveću zabrinutost ipak je izazivao razvoj događaja u Vijetnamu i Tajlandu gdje je do trenutka pisanja ovog članka 25 ljudi oboljelo od ovog ptičjeg virusa influence, a 19 ih je umrlo, od čega 14 u Vijetnamu i pet u Tajlandu. Iako se za većinu oboljelih zna da su bili u izravnom dodiru sa zaraženom peradi, zabrinjava podatak da je oboljela i Vijetnamka koja je njegovala bolesnu sestru, a osobno nije bila u dodiru sa zaraženom peradi. Obje sestre, kao i njihov brat, su umrli uslijed H5N1 influence. Ovo ukazuje na moguću prijenos virusa ptičje influence izravno s čovjeka na čovjeka, no utješno je što je to za sada jedini podatak o takvom prijenosu, pomalo čak i dvojben. Zabrinjavaju i vijesti da je i u

svinja u Vijetnamu pronađen ovaj virus, no potvrde i demanti ove vijesti se izmjenjuju. Zaražavanjem velikog broja ljudi u regiji virusom ptičje influence povećava se mogućnost da, ukoliko ista osoba bude istodobno zaražena virusima ptičje i humane influence, sâm čovjek posluži kao «lonac za miješanje» u kojem može nastati novi podtip virusa s dovoljno humanog genskog materijala da virus lako prelazi s čovjeka na čovjeka što bi mogao biti početak nove pandemije. Ohrabruje činjenica da u H5N1 virusu izdvojenom iz sestara i brata u Vijetnamu nisu nađeni humani geni. Stručnjaci ubrzano rade na izradi H5N1 cjepiva za ljude, no unatoč prvim najavama da će biti gotovo za četiri tjedna, izgleda da će za izradu biti potrebno najmanje šest mjeseci. Za sada se osobe koje rade na suzbijanju ove bolesti u peradi i medicinsko osoblje koje brine o zaraženim ljudima opsežno cijepe protiv humanog podtipa virusa (H3N2) kako bi se što više umanjila mogućnost istodobne infekcije s ova dva podtipa virusa.

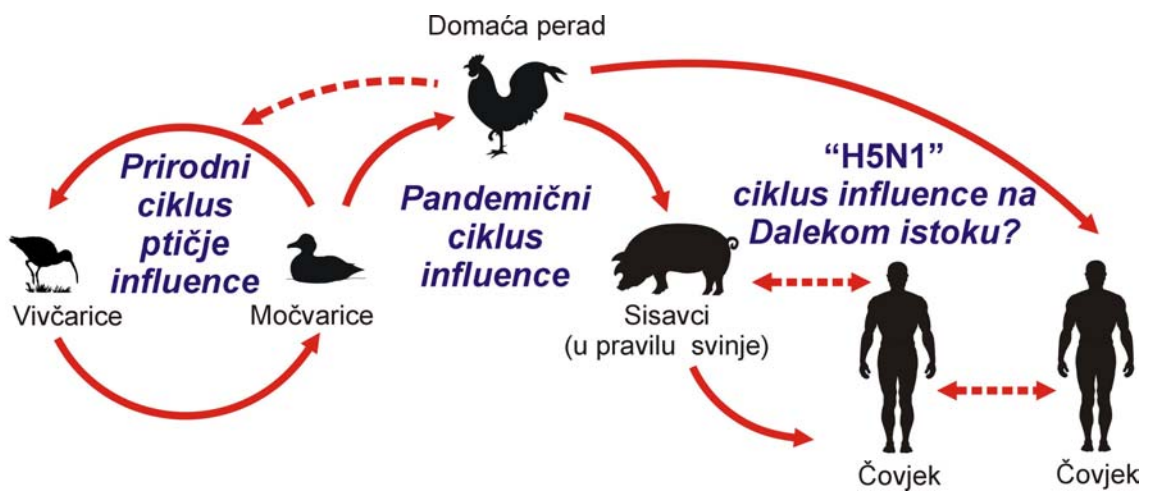
Od influence uzrokovane H5N1 podtipom u zoološkom je vrtu u Tajlandu obolio i uginuo oblačni leopard (*Neofelis nebulosa*), inače rijetka i ugrožena vrsta. Leopard je hranjen lešinama zaraženih pilića, a ovo se smatra prvim slučajem prijenosa ptičjeg virusa influence na egzotične životinje. Iako još nije potvrđeno, smatra se da su i dva tigra u zoološkom vrtu zaražena ovim virusom od kojih je jedan i uginuo.

Uzimajući u obzir podatke o pojavama i širenju ptičje influence na Dalekom istoku, nameće se pitanje da li ćemo morati revidirati dosadašnje postavke o epizootiologiji i epidemiologiji influence A. Kako bilo, Ujedinjeni narodi su optužili neke zemlje Dalekog istoka da su tajile pojavu ove bolesti i presporo krenule u njeno suzbijanje te da su gospodarske interese stavljale ispred brige za čovjeka što je dovelo do epizootije velikih razmjera i pojave ove bolesti u ljudi. Svjetska zdravstvena organizacija je, pak, upozorila zemlje Dalekog istoka da će morati promijeniti svoj način života žele li suzbiti infekciju u peradi i izbjeći zaražavanje ljudi.

U tijeku zbivanja oko pojave VPIP na Dalekom istoku, u SAD-u u saveznoj državi Delaware se početkom veljače pojavila influenza u jednom jatu od 12 tisuća tovnih pilića. Javnost je uznemirena budući da se radilo o H7 podtipu. Utvrđeno je da je izdvojeni virus podtipa H7N2 niskopatogeni, no odmah su poduzete rigorozne mjere za suzbijanje infekcije. Nedugo zatim je otkriveno još jedno žarište, tri peradnjaka s ukupno 74 tisuće pilića, gdje su također poduzete radikalne mjere. Ubrzo je i na četiri tržnice živom peradi u saveznoj državi New Jersey otkrivena zaražena perad. Za očekivati je da će ova pojava NPIP u SAD-u ipak relativno brzo biti suzbijena, no unatoč tome upravo su Južna Koreja i Japan bile prve zemlje koje su zabranile uvoz mesa peradi iz SAD-a. Kasnije su im se pridružile Malezija, Singapur, Ukrajina i Rusija. Za očekivati je da će ih slijediti i druge zemlje. Sjedinjene države su reagirale izjavom da H7 podtip nije onaj koji uzrokuje zaražavanje ljudi s mogućim smrtnim ishodom kao što se to dogodilo na Dalekom istoku s podtipom H5N1. Istodobno zaboravljaju, namjerno ili slučajno, da su tijekom epizootije VPIP u Nizozemskoj prije točno godinu dana 83 osobe zaražene podtipom H7N7, s tim da je jedan 57-godišnji veterinar i preminuo. Ohrabruje činjenica da je tada većina oboljelih osoba pokazivala samo simptome konjunktivitisa, a u svega 13 osoba su zapaženi blagi simptomi gripe.



Slika 1. Uobičajeni ciklus influence A u ptica, sisavaca i čovjeka.



Slika 2. Novi «H5N1» ciklus influence A na Dalekom istoku?