

Dr.sc. Vladimir Savić, dr.vet.med.  
Hrvatski veterinarski institut  
Centar za peradarstvo

## Influenca (gripa) ptica s osvrtom na trenutno stanje u svijetu

Proteklih tjedana gotovo svi mediji javnog priopćavanja spominju pojavu ptičje gripe na Dalekom istoku i njezin prijenos na ljude što je izazvalo ne samo zanimanje nego i zabrinutost javnosti. U našoj veterinarskoj literaturi teško da se može naći naziv ptičja gripa pa je ova bolest donekle dovela i do nedoumica. Radi se zapravo o infekciji peradi influenza virusima, a u našoj se literaturi za ovu bolest rabe izrazi kokošja kuga i influenza ptica. Kokošja kuga je zastarjeli naziv i bilo bi dobro izbjegavati ga. Ovu bolest valja razlikovati od newcastleske bolesti čiji je zastarjeli naziv atipična kuga peradi. Spomenutu newcastlesku bolest uzrokuje paramiksovirus, dok kokošju kugu uzrokuju visokopatogeni virusi A influence koji pripadaju ortomiksovirusima. Stoga je i međunarodno prihvaćeni naziv **visokopatogena influenza ptica**. Budući da se u našem jeziku influenza u ljudi naziva gripom, ne čudi što su mediji ptičju influencu nazvali ptičjom gripom.

Visokopatogena influenza ptica (VPIP) prvi puta je zapažena 1878. Italiji. Već je 1901. nađeno da je prouzročena virusom (filtrabilnim agensom). Virus influenza su pleomorfni, srednje veliki RNK virusi (80 do 120 nm u promjeru) koji su prema antigenoj građi virusne čestice podijeljeni u tri skupine: A, B i C. Čovjek je primljiv za sva tri tipa virusa (A, B i C gripa), dok ptice i niži sisavci mogu biti zaraženi jedino tipom A virusa influence. Pojedina istraživanja ukazuju da tipom C, osim čovjeka, može biti zaražena i svinja. Virus influenza posjeduju površinske glikoproteinske tvorbe hemaglutinin (H) i neuraminidazu (N) koji igraju važnu ulogu u infekciji i imunosti, a postoje u različitim antigenim varijantama. Tako su virusi influenza A podijeljeni su u 15 H podtipova odnosno 9 N podtipova. Drugim riječima, svaki virus influenza A pripada jednom H podtipu i jednom N podtipu. Čini se da H i N podtipovi mogu doći u bilo kojoj kombinaciji od H1N1 do H15N9.

Virusi influenza A se, s obzirom na bolest koju uzrokuju u domaće peradi mogu podijeliti na viruse niske i visoke patogenosti za kokoš i purana.

**Virusi niske patogenosti za kokoš** uzrokuju u pravilu blagu bolest u kokoši i purana, no u nepovoljnim uvjetima i uz sinergističko djelovanje bakterija, mogu izazvati ozbiljnu bolest tj. pobol i pomor i preko 50 pa čak i do 70%. Viruse niske patogenosti nalazimo u svih 15 H podskupina. Infekcije peradi virusima niske patogenosti, osim određenih iznimaka, ne podliježu zakonskim propisima o suzbijanju zaraznih bolesti.

**Virusi visoke patogenosti za kokoš** uzrokuju već spomenutu VPIP, što podrazumjeva pobol i pomor u kokoši i purana i do 100%. Zanimljivo je da viruse visoke patogenosti za kokoš nalazimo jedino u podskupinama H5 i H7, ali to ne znači da su svi H5 i H7 virusi visokopatogeni, naprotiv, većina ih je niske patogenosti za kokoš i purana. Neki niskopatogeni virusi iz podskupina H5 i H7 mogu vrlo lako mutirati u visokopatogene, no više o tome ćemo reći nešto kasnije. Visokopatogena influenza podliježe zakonima o suzbijanju u većini zemalja svijeta. U slučaju pojave VPIP, a zbog sprečavanja

širenja bolesti, u gotovo svim zemalja svijeta provodi se ubijanje sve peradi na zaraznim i neposredno ugroženim farmama, odnosno sve peradi u ugroženom području.

Kao što se dade zaključiti, NPIP je u domaće peradi značajno učestalija od VPIP. U proteklom desetljeću učestalo je izdvajan podtip H9N2 pa je posljednjih godina infekcija peradi ovim podtipom zabilježena u Sjedinjenim državama, Njemačkoj, Italiji, Irskoj, Mađarskoj, Južnoj Africi, Koreji, Kini, Hong Kongu, zemljama Bliskog istoka, Iranu i Pakistanu. U nekim područjima je ovaj podtip i ukorjenjen. VPIP je u posljednjih deset godina zabilježena jedanaest puta, od toga pet je puta bila prouzročena podtipom H5 i šest puta podtipom H7. Razmjeri u kojima se VPIP širila su bili različiti. Pojedine pojave su, zahvaljujući ponajprije brzom dijagnostici i promptnim mjerama eradikacije, ostale na doslovce dva peradnjaka ili svega nekoliko tisuća ubijenih ptica, dok su za eradikaciju drugih slučajeva ubijani milijuni ptica, a bolest se znala proširiti i u druge zemlje u regiji. Primjera radi, procjenjuje se da je suzbijanje VPIP u Italiji 1999. i 2000. (H7N1 podtip) stajalo 500 milijuna eura.

Virusi influence A veoma su prošireni u prirodi, poglavito u slobodnoživućih vodenih ptica (divlje patke, guske itd.). Prema nekim istraživanjima, i do 20% divljih pataka je nosioc virusa influence, no u velikoj većini slučajeva radi se o virusima niske patogenosti. Stoga su upravo divlje patke i srodne divlje ptice pa čak i domaća vodena perad, iako značajno manje osjetljive prema influenci, najčešći izvor zaraze za kokoši i purana. U prilog ide i činjenica da se influenza ptica daleko češće pojavljuje u peradi na farmama koje su smještene na migratornim putovima određenih vrsta i populacija ptica selica pa se uz određenu rezervu može reći i da postoje distrikti ove bolesti. Jednom unešena u peradarsku proizvodnju zaraza se širi od farme do farme najčešće zahvaljujući čovjeku. Virus se najopsežnije izlučuje izmetom zaražene peradi, a u jednom gramu izmeta može biti i do 10 milijuna infektivnih čestica. Izmetom kontaminirana odjeća, obuća, oprema, vozila i sl. gotovo je redovito uzrokom širenja infekcije s farme na farmu. Virus je, međutim, dosta osjetljiv na uvjete okoliša i brojne dezinficijense, a temperatura od 56 °C već za nekoliko minuta značajno umanjuje infektivnost virusa.

Inkubacija je veoma kratka, od nekoliko sati do par dana, a kokoši i purani inficirani visokopatogenim virusom mogu uginuti u vrlo kratkom roku, često i prije nego li se razviju klinički simptomi i patoanatomske promjene. Inače, nastupa potištenost, pad nesivosti, edem glave, živčane poremetnje, multifokalne nekroze i krvarenja kriješte i podbradnjaka, sinusitis te, vrlo karakteristično, potkožna krvarenja po nogama u području tarzusa i metatarzusa tj. u perjem nepokrivenim područjima nogu. Točkasta krvarenja su prisutna i u većini unutarnjih organa kao i hiperemija pluća. Histološki nalaz nije patognomoničan i uglavnom odgovara makroskopskim promjenama. Već je spomenuto da je domaća vodena perad, kao i divlja, manje osjetljiva te se u pravilu jedino u kompliciranim slučajevima mogu pojaviti promjene na kopcima i gornjim dišnim putovima. Bolest se može pojaviti i u pernate divljači i nojeva.

Osnovu preventive i suzbijanja influence ptica čini sprečavanje primarnog unošenja virusa u peradarsku proizvodnju. Ovo se postiže općim mjerama preventive i tehnologije, a svodi se na sprečavanje dodira divljih ptica i vodene peradi s ostalom domaćom peradi (farme nepropusne za ptice). Ukoliko je došlo do primarnog unosa, potrebno je spriječiti širenje među farmama, a što se postiže upravo mjerama tzv. biosigurnosti (ograda oko farmi, dezbarijere, zaštitni ogrtači i čizme za

svaku farmu, po mogućnosti tuširanje prije ulaska na farmu, rigorozna dezinfekcija vozila koja posjećuju farme, zabrana ulaska na farmu neovlaštenim osobama itd.).

Učinkovitog liječenja influence nema. Lijekovi poput amantadina i rimantadina, koji se koriste u humanoj medicini, mogu spriječiti umnožavanje virusa u zaraženoj ptici, no dolazi i do pojave sojeva otpornih prema tim lijekovima. U cilju sprečavanja sekundarnih bakterijskih infekcija mogu se primjeniti i antibiotici širokog spektra.

Cijepljenje protiv influence se ponekad provodi, no njegova praktičnost i opravdanost zna biti upitna. Inaktivirano cjepivo mora biti izrađeno od virusa istog H, a poželjno i istog N podtipa od kojeg želimo zaštititi perad, a najbolje bi bilo izraditi cjepivo iz lokalnog soja virusa. Ukoliko se cijepljena perad inficira, neće ugibati niti pokazivati simptome bolesti, no širiti će virus u okoliš. Tako se cijepljenjem zapravo može prikrivati izvor zaraze.

**Zašto su pojedini virusi ptičje influence visokopatogeni, a većina nije?** Općenito, virusi nemaju vlastiti metabolizam pa niti vlastitu proizvodnju enzima. No, enzimi su nužni kako bi aktivirali virus i omogućili mu infekciju stanice domaćina. Upravo enzimi domaćina aktiviraju virus. Virus influenza se aktiviraju cijepljenjem glikoproteinskog izdanka hemaglutinina. Većina virusa influenza A ima takvu građu hemaglutinina da ga je moguće cijepati jedino tripsinom i sličnim enzimima. Kako ove enzime nalazimo isključivo u probavnom i dišnom sustavu domaćina, tako će i umnožavanje ovih virusa biti ograničeno samo na te organske sustave. Nasuprot tomu, virusi influenza visoke patogenosti imaju takvu građu hemaglutinina da mogu biti aktivirani i enzimima koje nalazimo posvuda u organizmu (npr. furin) pa će se potonji virusi umnožavati u, takoreći, svim organima domaćina uzrokujući fatalnu bolest. Bakterije, za razliku od virusa, uvelike stvaraju enzime i otpuštaju ih u tkiva domaćina. Mnogi su bakterijski enzimi slični tripsinu pa će, ukoliko je domaćin istodobno inficiran i bakterijom i virusom influenza niske patogenosti, upravo enzimi podrijetlom iz bakterije aktivirati niskopatogene viruse i omogućiti im umnožavanje u različitim organima i tkivima uzrokujući ozbiljnu bolest. Važno je napomenuti da neki niskopatogeni virusi influenza imaju građu hemaglutinina vrlo sličnu onoj u visokopatogenih virusa. Tri puta je u bližoj povijesti zabilježeno da su niskopatogeni virusi podtipa H5 ili H7 mutirali i preko noći postali visokopatogeni uzrokujući pravu pošast uključujući i VPIP u Italiji 1999-2000. Stoga se odnedavno i niskopatogeni virusi podtipova H5 i H7, a koji imaju građu hemaglutinina sličnu onoj u visokopatogenih, suzbijaju prema zakonskim odredbama.

**Kakav je značaj ptičje influence za ljude i ostale sisavce?** Kako virusi influenza 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 vjerojatno sve moguće 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 influenza 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 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.

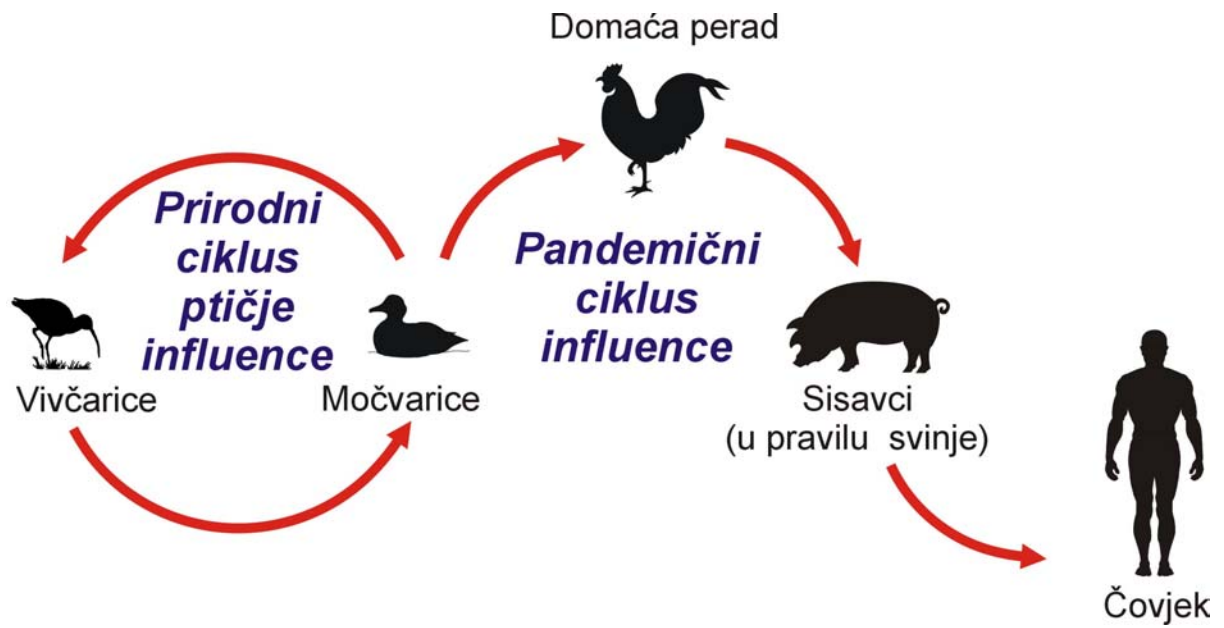
**Izravni prijenos virusa influence s ptica na čovjeka** prvi put je zapažen tijekom epizootije VPIP u Hong Kongu 1997. Epizootiju je prouzročio podtip H5N1, no ista je vrlo brzo zaustavljena ubijanjem svih milijun i pol kljunova domaće peradi unutar tri tjedna. Tom prilikom se zarazilo 18 ljudi od kojih 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 antigenjskoj 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 antigenjskog 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 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 50 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. Najveću zabrinutost izaziva razvoj događaja u Vijetnamu i Tajlandu gdje je više ljudi oboljelo od ovog podtipa, a do sada ih je 19 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. Ovo ukazuje na moguću prijenos virusa ptičje influence izravno s čovjeka na čovjeka, no utješno je što je to za sada jedini ovakav podatak, pomalo čak i dvojben. Zabrinjavaju i vijesti da je i u svinja u Vijetnamu pronađen ovaj

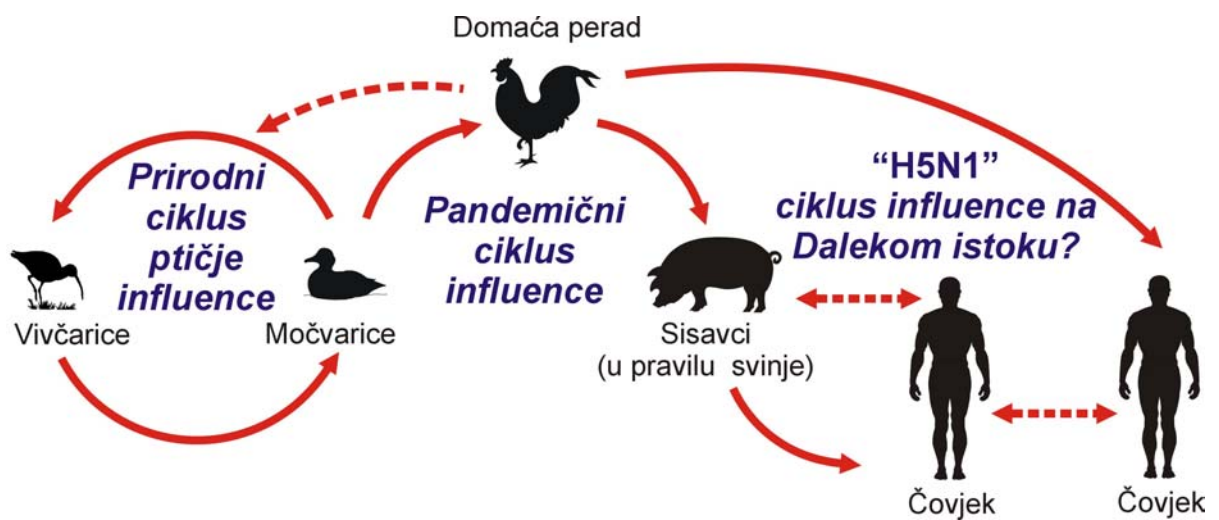
virus, no i ti su podaci za sada dvojbeni. Zaražavanjem velikog broja ljudi u regiji virusom ptičje influence povećava se mogućnost da, ukoliko ista osoba bude istodobno zaražena virusima ptičje i humane influence, sam čovjek posluži kao «lonac za miješanje» u kojem može nastati novi podtip virusa s dovoljno humanog genskog materijala da virus lako prelazi s čovjeka na čovjeka što bi mogao biti početak nove pandemije. 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 epizootije u peradi i medicinsko osoblje koje brine o zaraženim ljudima opsežno cijepi protiv humanog (H3N2) podtipa virusa kako bi se što više umanjila mogućnost istodobne infekcije s ova dva podtipa virusa.

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 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 Sjedinjenim državama u Delawareu se početkom veljače pojavila influenza u jednom jatru od 12.000 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 73.800 pilića, gdje su također poduzete radikalne mjere. Za očekivati je da će ova pojava NPIP vrlo 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 i Ukrajina. 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. Nama veterinarima je ohrabrujuća činjenica da je tada većina oboljelih osoba pokazivala samo simptome konjunktivitisa, a u svega 13 osoba su zapaženi blagi simptomi gripe. Svim osobama koje su radile sa zaraženom peradi tijekom te epizootije, nizozemske i belgijske vlasti su preporučile profilaktičko uzimanje antivirusnog lijeka oseltamivir (Tamiflu).



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



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