

GRIP

GRIP

*Prošireno izdanje sa posebnim
osvrtom na pandemiju 2009.*

Zoran Radovanović
Predrag Kon



Zoran Radovanović i Predrag Kon:
GRIP: PROŠIRENO IZDANJE SA POSEBNIM
OSVRTOM NA PANDEMIJU 2009.

Copyright © 2019 Zoran Radovanović & Predrag Kon
Copyright © 2019. za ovo izdanje, Heliks

Izdavač
Heliks

Za izdavača
Brankica Stojanović

Urednik
Bojan Stojanović

Tehnički urednik
Dragana Mujezinović

Lektor
Aleksandra Dragosavljević

Dizajn korica
Goran Filipović

Štampa
Artprint Media, Novi Sad

Prvo Heliksovo izdanje

Knjiga je složena
tipografskim pismom
Warnock Pro

ISBN: 978-86-6024-028-8

Smederevo, 2019.

www.heliks.rs

Sva prava zadržana. Nije dozvoljeno da nijedan deo ove knjige bude reprodukovan ili emitovan na bilo koji način, elektronski ili mehanički, uključujući fotokopiranje, snimanje ili bilo koji drugi sistem za beleženje, bez prethodne pismene dozvole izdavača. Svi stavovi izneseni u ovoj knjizi isključiva su odgovornost autora.

Sadržaj

<i>Predgovor</i>	vii
<i>Predgovor prvom izdanju</i>	ix

KNJIGA I EPIDEMIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA I PREVENCIJA GRIPA

1	Uvod	5
	Život, njegovo trajanje i merenje	5
	Opšte teorije o bolesti i zdravlju	7
	Mikroorganizmi i čovek	9
	Stepeni učestalosti bolesti	12
	Naziv bolesti	13
	Grip kroz istoriju	13
2	Virus gripa	22
	Virusi kao izazivači zaraza	22
	Vrste i struktura virusa gripa	23
	Označavanje sojeva virusa gripa	25
	Razlozi za nastanak epidemija i pandemija: antigensko pomeranje i antigenski skok	25
	Specifičnost virusa gripa za vrstu domaćina	28
	Aktuelni sojevi virusa gripa	29
3	Epidemiološke karakteristike gripa	34
	Otpornost uzročnika u spoljašnjoj sredini	34
	Rezervoar i izvori zaraze	35
	Inkubacija u čoveku	37
	Period zaraznosti	38
	Putevi prenošenja	39
	Izlazna i ulazna mesta infekcije	41
	Broj virusa potreban za zaražavanje	42
	Osetljivost čoveka	42
	Sezonski karakter	44
	Koncept kolektivnog imuniteta	45
	Obolevanje i umiranje od gripa	47
	Dostizanje epidemijskog praga	53

4	Pandemija gripa 2009. godine	55
	U iščekivanju pandemije	55
	Hronologija događaja	57
	Obolevanje i umiranje	57
	Problem protoka informacija	66
	Optužbe	67
	Naša posla	80
	Gde je istina?	82
	Pouke	84
	Afera Insajder	86
5	Pandemijski potencijal gripa u XXI veku	92
	Organizacija borbe protiv pandemije	94
	Faze pandemije gripa	102
	Procena mogućih pandemijskih pretnji	105
	Opasnost od pandemije ptičjeg gripa	107
6	Epidemiološki nadzor	111
	Konceptualne osnove nadzora	111
	Međunarodni nadzor nad gripom	112
	Nadzor nad gripom u Srbiji	117
7	Epidemiološka dijagnoza	121
8	Laboratorijska dijagnoza	123
	Direktne metode	124
	Indirektne metode	129
	Izbor laboratorijskog testa	131
9	Klinička slika i klinička dijagnoza	132
	Tip virusa i klinička slika	132
	Rezultat zaražavanja virusom gripa	132
	Mogućnost postavljanja kliničke dijagnoze gripa	134
	Tipična klinička slika gripa	135
	Radna dijagnoza gripa	137
	Kriterijumi za dijagnozu gripa	138
	Znaci progresije bolesti	140
	Faktori rizika za nepovoljan ishod gripa	141
	Komplikacije gripa	143
	Razlozi za slanje u bolnicu	146
	Dijagnoza gripa u Srbiji	147
10	Lečenje gripa	152
	Antivirusni lekovi	152
	Ostali lekovi protiv gripa	163
	Lečenje gripa u siromašnim sredinama	166

11	Vakcinacija	168
	Teoretske osnove	168
	Vakcine protiv gripa	174
12	Ostale mere sprečavanja i suzbijanja gripa	197

**KNJIGA II PANDEMIJA GRIPA U SRBIJI
2009/10. GODINE: SVEDOČENJE UČESNIKA**

13	Uvodna reč	205
	Izjava zahvalnosti	206
14	Period pre pandemije	209
	Pripreme u Srbiji pre pojave pandemije gripa 2009/10.	210
	Pojava svinjskog gripa u svetu	211
	Neprekidno zasedanje Posebne radne grupe	214
15	Pandemija	220
	Pojava virusa svinjskog gripa u Srbiji	220
	Nabavka vakcina	221
	Prve manje epidemije svinjskog gripa u Srbiji u leto 2009.	228
	Procenjivanje epidemiološke situacije i proglašenje epidemije	231
	Vanredni epidemiološki nadzor i praćenje toka epidemije	235
	Analiza epidemije (skraćena analiza Posebne radne grupe)	238
	Hospitalizacije obolelih od gripa A(H1N1) na teritoriji Srbije u sezoni 2009/10. godine	240
	Analiza laboratorijski potvrđenih slučajeva	245
	Umrli kojima je prethodno laboratorijski potvrđen A(H1N1)v u sezoni 2009/10.	249
	Vanredna imunizacija	253
	Socijalno distanciranje	261
	Izostanak velikog talasa nakon početka drugog polugođa	265
	Seroepidemiološka analiza prisustva antitela protiv pandemijskog gripa A(H1N1) u proleće 2010. godine	266
	Ponašanje pojedinaca i medija u toku i posle epidemije pandemijskog gripa u Srbiji	270
16	Posle pandemije	275
	Kritička analiza	275
	Zaključak Epidemiološke sekcije Srpskog lekarskog društva, januar 2012. godine	281
	Lični stavovi	284
	<i>Literatura</i>	289
	<i>O autorima</i>	306

Predgovor

Prošlo je skoro deset godina od pojave monografije *Grip* u izdanju Arhipelaga. Protok vremena učinio je potrebnim da se prikažu u međuvremenu stečena saznanja o ovoj bolesti. Pristupajući tom poslu, autor prvog izdanja, Zoran Radovanović, postao je svestan da nigde nije javno dostupan detaljan pregled aktivnosti zdravstvene službe Srbije pre i tokom pandemije gripa 2009/10. godine. Obratio se najpozvanijoj osobi da osvetli taj period, svom kolegi Predragu Konu, rukovodiocu grupe stručnjaka zadužene u Srbiji za suzbijanje poslednje pandemije gripa. Ova knjiga je rezultat te saradnje.

Vraćanje na događaj od pre deset godina, što je predmet drugog dela naše monografije, nema samo istorijsko-medicinski značaj. Reč je o najobuhvatnijem angažovanju sektora zdravstva i, posebno, epidemiološke službe još od epidemije varirole 1972. godine. Elementi protiv epidemijske borbe, postavljeni u proleće, leto i jesen 2009. godine, predstavljaju model koji će biti znatno korišćen i u slučaju narednih vanrednih zdravstvenih situacija (u međuvremenu doneti zakonski propisi u dobroj meri se zasnivaju na navedenim iskustvima).

Imajući u vidu ove okolnosti, kao i informacije pružene u prvom delu knjige, ciljnu čitalačku populaciju ne čine samo epidemiolozi, poslenici u oblasti narodnog (javnog) zdravlja i drugi zdravstveni radnici, već i široki krug osoba drugih struka, zainteresovanih da bolje razumeju svet oko sebe. Njima su prilagođeni jezik i stil izlaganja.

Dva autora se nisu mešala jedan drugom u posao. Stavovi im se često podudaraju, jer su se držali iste, jedino relevantne naučne literature. Upravo ta vezanost za proverive i pouzdane izvore ostavljala im je malo prostora za originalne interpretacije. Mestimično je ipak moguće uočiti izvesne razlike u stavovima, a te nijanse nisu izravnavane, jer odražavaju neizbežni lični pečat.

Za razliku od prethodnog izdanja, kada je korišćen Harvardski sistem navođenja literature (prezime autora i godina izdanja u zagradi), sada se prešlo na Vankuverski stil (citiranje izvora prema rednom broju pojavljivanja).

Beograd, avgust 2019.

Zoran Radovanović

Predrag Kon

Predgovor prvom izdanju

U novijoj istoriji Srbije nije lako setiti se primera kada je podzrenje građanstva, uključujući i mnoge lekare, prema zdravstvenim vlastima bilo tako izraženo kao tokom epidemije novog gripa. Ta pojava bez presedana, koja je dobila razmere spontanog bojkota, zahteva nepristrasno tumačenje.

Ovom monografijom nudi se obrazovanim laicima, ali i zdravstvenim radnicima u čijem se užem polju interesovanja ne nalazi grip, uravnotežen izbor činjenica o ovoj bolesti. Na osnovu faktografskog prikaza, sami čitaoci mogu pouzdanije da donose odluke o sopstvenim stavovima i ponašanju.

Uložen je napor da jezik bude jednostavan i svima razumljiv, ali su često u zagradi ili kao dodatno objašnjenje navođeni stručni izrazi i „doktorski sleng“, jer ih je puno u medijima, pa čitaocu valja pružiti priliku da sebi razjasni takve dublete, čak i kada je „nobles“ varijanta puka egzibicija. Strane reči koje nisu fonetski transkribovane na srpski označene su *kurzivom* (*italics*).

Navođena je korišćena literatura (po skraćenom Harvardskom sistemu) kako bi znatizeljniji čitaoci mogli da dođu do dodatnih informacija. Kada sam prepričavao sopstvene stručne tekstove, pozivao sam se na njih u literaturi, za razliku od svojih priloga u medijima („Politika“, „Danas“, „NIN“) iz kojih sam povremeno preuzimao i slobodno obrađivao po neku misao.

Dragocenu stručnu i tehničku pomoć pružila mi je profesorka epidemiologije, dr Ivana Radovanović (ranije Jevremović).

Beograd, januar 2010.

Zoran Radovanović

GRIP

KNJIGA I*

Epidemiologija,
dijagnostika, terapija
i prevencija gripa

* Autor *Knjige I* je Zoran Radovanović

1

Uvod

Život, njegovo trajanje i merenje

Australijanac Makferlejn Barnet, dobitnik Nobelove nagrade za medicinu, definisao je život kao bolest stvari. Suština definicije je u poruci da je jedino neživa materija večna, a da se, pojednostavljenim biblijskim rečnikom kazano, prahu vraća sve što je iz njega poteklo. I u religijsko-mitskoj literaturi uvažava se ta istina, pa se, po predanju, ovozemaljski život najdugovečnijih ljudi, poput Metuzalema, Noja i Adama, ograničava na manje od jednog milenijuma. U stvarnom životu, izuzetno retko je zabeleženo da ljudski vek pređe, i to za malo, dvanaestu deceniju života. Biološki razlozi čine da se u Ginisovoj knjizi rekorda, ubrzo pošto dospeju na čelo liste, smenjuju imena „rekordera“, obično u vreme kada dostignu starost od oko 115 godina. (Za zabiti iz kojih stižu anegdotski podaci o pastirima starim 140 i više godina, zajedničko je da nemaju pouzdanu dokumentaciju i da postoji tradicija davanja deci imena roditelja.)

Neumitnost kraja je razlog što statistički podaci o umiranju, kada se izraze u odnosu na sve stanovnike, nemaju mnogo smisla. Primera radi, stope opšte smrtnosti (mortaliteta) mogu biti slične u skandinavskim i afričkim zemljama samo zato što je na severu populacija stara,

pa se građani pozne životne dobi, mada žive pod optimalnim uslovima, moraju na kraju suočiti sa prolaznošću života. S druge strane, takva stopa u tropima je znak da umiru mladi, kada im vreme nije.

Postoje brojni načini da se, radi sagledavanja stvarne situacije, prevaziđe taj problem, a jedno od mogućih rešenja predstavlja koncept prevremene smrti. Čuveni engleski epidemiolog Ričard Dol pošao je od pretpostavke da normalni ljudski vek, bez genetičkih opterećenja, traje 85 godina (pod uslovom da se čovek ne satire, tj. da ne puši, opasno vozi, nezdravo se hrani i sl.), pa je kao prevremenu označio samo smrt pre tog uzrasta. U nekim drugim zemljama kriterijum je drukčiji (npr. 80 ili 65 godina), ali je suština u tome da se smrti iznad određene uzrasne granice ne uzimaju u obzir.

Na tom principu se zasniva izračunavanje tzv. izgubljenih godina mogućeg života (engl. *potential years of life lost, PYLL*). Ovaj pokazatelj počiva na definisanju dužine normalnog ljudskog veka, pa se, za osobe koje ga nisu dočekale, sabiraju godine neproživljene zbog prevremene smrti. Ako se kao granica uzme 80 godina, svaki umrli dvadesetogodišnjak doprineo je zbiru ukupne smrtnosti 60 godina (za toliko mu je životni vek bio kraći od očekivanog), šezdesetogodišnjak – 20 godina, a osamdesetogodišnjak – ništa. Zbir se obično iskazuje kao procentualni udeo jedne bolesti ili grupe bolesti u strukturi obolevanja ili umiranja od svih posmatranih poremećaja zdravlja.

Nije, međutim, presudna samo dužina života, već i njegov kvalitet. Postoje različiti pokazatelji kojima se i to uzima u obzir. Jedan od najpoznatijih je DALI, fonetska transkripcija engleskog akronima za godine života korigovane u odnosu na nesposobnost (engl. *disability-adjusted life years, DALY*). Njime se broj godina života praćenih nesposobnošću umanjuje srazmerno njenoj težini, pa se, recimo, 10 godina života kakav je imao težak paraličar, poput Kristofera Riva, glumca koji je igrao Supermena (oduzetost od vrata naniže), računaju kao jedna godina zdravog života.

Mogućnost dugoročnih ili trajnih posledica, tj. ugrožen kvalitet predstojećeg života, razlog je straha (neopravdanog, kako ćemo videti) od vakcine protiv gripa. U tekstu koji sledi biće izostavljeni zamorni statističko-epidemiološki pokazatelji, ali je za razumevanje uticaja gripa na zdravlje korisno imati u vidu ove upravo objašnjene koncepte.

Opšte teorije o bolesti i zdravlju

Od kraja XIX veka, a naročito tokom poslednjih nekoliko decenija, načinjen je ogroman napredak u razumevanju bolesti i zdravlja, mnogostruko veći nego u celoj istoriji čovečanstva. Sva ta otkrića odnosila su se na određene poremećaje zdravlja, njihove uzroke i mere sprečavanja i suzbijanja. U sveobuhvatnom pristupu fenomenu održanja zdravlja i njegovog narušavanja, izdvajaju se samo dve teorije koje su već detaljno objašnjene na srpskom jeziku,^[1,2] pa ih ovom prilikom u znatno skraćenom obliku navodimo iz tih izvora.

Teorija zdravstvene ili epidemiološke tranzicije

Pojam zdravstvene ili epidemiološke tranzicije uveden je radi označavanja promena strukture obolevanja i umiranja tokom vremena.^[3,4] Te promene su se odigravale nejednakom brzinom u različitim delovima sveta, uz povremeno preklapanje faza, tj. istovremeno postojanje „starih“ i „novih“ bolesti. Proces tranzicije nije jednosmeran, kao što pokazuje primer Rusije, gde je, posle raspada SSSR-a, prosečan vek muškaraca skraćen za osam godina, uglavnom usled enormne potrošnje alkoholnih pića. Bar kada se za kriterijum uzme očekivano trajanje života, u Srbiji takva regresija na niže nivoe tranzicije u poslednje tri decenije nije uočena (stopa opšte smrtnosti je vrlo visoka jer je populacija sve starija).

Uobičajeno je da se zdravstvena (epidemiološka) tranzicija deli na sledeće četiri faze:

Doba pošasti i gladi Trajalo je milenijumima, uz vrlo visoke stope i rađanja i umiranja. Prosečan ljudski vek iznosi oko 20 godina, a svako četvrto odojče ne doživi svoj prvi rođendan. Vodeći uzroci smrti su zarazne bolesti, bilo u pandemijskom ili epidemijskom obliku, i glad. Decu odnosi trojstvo upala pluća, proliv i neuhranjenost, a žene tuberkuloza, stanja vezana za porođaj i neuhranjenost.

Doba povlačenja pandemija U skoro svim danas visokorazvijenim zemljama prelaz u drugu fazu naslućuje se tokom XVIII stoleća, a ubrzano se odvija u XIX stoleću. Na krivama smrtnosti preodeju se i otupljuju ranije česti i visoki „zupci“, pa se postepeno

produžava očekivano trajanje života, da bi na kraju dostiglo 30–40 godina. Kuga nestaje, a učestalost tuberkuloze se smanjuje. Velike boginje su i dalje tipična zaraza dečjeg uzrasta, ali vakcinacija čini da se vremenom i ta slika polako menja. Bolesti nedovoljne ishrane su prisutne, mada u sve manjoj meri, a umiranje od gladi postaje retkost. Sve niže stope smrtnosti, uz manje upadljiv pad stopa rađanja, dovode do eksplozivnog rasta populacije.

Doba degenerativnih i bihevioralnih (ponašajnih) bolesti

U Zapadnoj Evropi i SAD, prelaz u ovu fazu naslućuje se od kraja XIX veka, uočljiviji je tokom prve polovine XX veka, a potpuno izražen po okončanju Drugog svetskog rata. Stope rađanja i umiranja su niske, a broj stanovnika se blago povećava. Očekivano trajanje života prelazi 70 godina. Vodeći uzroci smrti su bolesti srca, rak i šlog. Sve je više mentalnih poremećaja, bolesti zavisnosti, povreda i poremećaja zdravlja uslovljenih zagađenjem životne sredine.

Doba odložene pojave degenerativnih bolesti U ovu fazu prve ulaze SAD, sredinom 60-ih godina prošlog veka. Snižavaju se stope smrtnosti od mnogih uzroka smrti, a naročito onih vodećih (koronarna bolest srca, mnoge vrste raka, šlog). Sve više dolaze do izražaja poremećaji zdravlja koji su povezani sa načinom života, uključujući sidu, kao jednu od novoiskrslih zaraza.

Pored upravo opisanog, klasičnog ili zapadnog, postoje i ubrzani model (primer je Japan) i tekući ili odloženi model (odvija se u nizu zemalja u razvoju, a naročito je uočljiv od kraja Drugog svetskog rata). Različiti modeli mogu istovremeno da postoje u istoj društvenoj zajednici, pa se na jednom polu uočavaju glad i zaraze, a na drugom – bolesti obilja. Takvu situaciju, naročito karakterističnu za nerazvijene zemlje, Svetska zdravstvena organizacija označava kao dvostruko opterećenje bolešću ili dvostruko breme bolesti.

Teorija o poreklu bolesti

U svom tumačenju razloga obolevanja i umiranja tokom različitih istorijskih epoha, britanski epidemiolog Tomas Makjoun^[5] polazi od toga da je čovek najbolje adaptiran na uslove kamenog doba, posebno u pogledu ishrane i fizičke aktivnosti, a da je posledica prelaza na

zemljoradnju osnivanje stalnih naselja, pripitomljavanje domaćih životinja i – širenje infektivnih bolesti. Makjoun, nadalje, smatra da je industrijska revolucija praćena opadanjem učestalosti infekcija (usled poboljšane ishrane) i porastom učestalosti nezaraznih bolesti (zbog izlaganja činiocima kojima čovek tokom evolucije nije prilagođen, kao što su prerađena hrana lišena važnih prirodnih sastojaka, pušenje i drugi rizici vezani za ponašanje, zagađenje životne sredine, sedeći način života i sl.).

Iz ovih konstatacija proizišla je podela na tri „fundamentalne“ grupe bolesti:

- ❖ prenatalne (urođene)
- ❖ bolesti siromaštva
- ❖ bolesti obilja

Prenatalne bolesti su ili genetički uslovljene ili su nastale tokom trudnoće, a bolesti siromaštva i obilja su rezultat spoljašnjih uticaja. Na bolesti siromaštva čovek je malo mogao da utiče, jer se radilo o datim životnim okolnostima (nedovoljna ishrana i sanitarno neobezbeđena životna sredina), dok bi bolesti obilja dobrim delom bile posledica načina života koji čovek sam odabira, a za koji tokom evolucije nije pripremljen (programiran je za stalno kretanje i ograničen kalorijski unos).

Prikazani teoretski modeli mogu da pomognu boljem shvatanju epidemija gripa i njegovih posledica. Rizik umiranja od gripa, osim u poznim godinama, veliki je među žrtvama „bolesti civilizacije“, bilo da su ekstremno gojazni, imaju s gojaznošću često povezanu šećernu bolest (dijabetes tipa II) ili pate od tzv. hronične opstruktivne bolesti pluća koja, ako nije posledica astme ili (retko) izloženosti na radnom mestu, po pravilu ukazuje na dugogodišnji pušački staž.

Mikroorganizmi i čovek

U dugoj istoriji čovečanstva, ratovi i glad su igrali mnogo manju ulogu u preživljavanju ljudi od golim okom nevidljivih zaraznih klica i zglavkara koji ih prenose. Kako je u svojoj nadahnuto pisanoj, danas klasičnoj monografiji ustvrdio Amerikanac Zinser,^[6] mačevi, koplja, strele,

puške i eksplozivni znatno su manje uticali na sudbinu naroda od vaši (pegavac), buva (kuga) i komaraca (žuta groznica). Prema istom, često citiranom izvoru, zarazne bolesti su se presudno odražavale na uspon i pad čitavih civilizacija (jedan od mnogih primera su malarični ciklusi i oscilacije u moći Rimskog carstva).

Za razumevanje međudnosa zaraznih klica i čoveka valja poći od osnovne ekološke istine: svi živi organizmi povezani su lancima ishrane. Sažeto rečeno,^[7] za preživljavanje živog bića je presudno da nađe sebi dovoljno hrane, a da pritom izbegne da bude pojedeno.

U tom procesu, čovek je samo prividno na kraju lanca ishrane. Doduše, danas je malo verovatno da ga, recimo, pojede lav, ali postoji kružni tok vezanosti živih bića za izvore hrane, pa se i u organizmu čoveka, kao gospodara živog i neživog sveta, množe sićušni mikrobi, razjedajući ga.

S evolucione tačke gledišta, za mikrobe nije celishodno da unište domaćina, jer to često predstavlja i njihov kraj. Recimo, govedo uginulo usled antraksa biva zakopano i preliveno krečom, što vodi prestanku razmnožavanja uzročnika. Biološki su uspešniji paraziti koji dovode do neprimetnih promena, jer je onda dobro i domaćinu (čovek ne zna da je inficiran, pa se ne leči) i parazitu (nesmetano se razmnožava i rasejava).

Parazitizam je prastar fenomen. Na fosilnim ostacima kostiju životinja iz davnih geoloških era mogu se uočiti tragovi infekcije. Za prvog čoveka nisu predstavljale poseban problem akutne zaraze koje se prenose kapljicama, jer je živeo u malim, međusobno odvojenim grupama, pa za trajno kruženje takvih uzročnika nije bilo uslova. Naime, i ako bi se uneli i napravili epidemiju, brzo bi nestali, jer bi došlo do prokužavanja, tj. ne bi više bilo osetljivih primalaca infekcije (za endemsko održavanje zaraze, potrebno je, zavisno od njene prirode, recimo 10.000 osoba, kako bi se rađanjem obezbedio stalni priliv osetljivih). Ni infekcije prenete stolicom nisu igrale veću ulogu zbog mobilnosti tih malih grupa koje su svoje izlučevine ostavljale za sobom. Mahom su se održavale zaraze koje se prenose direktnim kontaktom (vašljivost, dečja glista i sl.), mesnom ishranom (metilji i neke druge gliste) i putem krilatih insekata (malarija).

Pripitomljavanje životinja olakšalo je prenos njihove mikrobske flore na čoveka, a izgradnja gradova je pogodovala učestalosti crevnih

ili takozvanih fekalno-oralnih infekcija, jer kanalizacija nije postojala, odlaganje otpadaka se rešavalo njihovim bacanjem kroz vrata ili prozor, a voda je najčešće bila jako zagađena. Mada su bile prisutne i ranije, respiratorne zaraze naročiti značaj dobijaju povećanjem gustine stanovanja u sve većim urbanim sredinama, pa se nazivaju i bolestima civilizacije. Na njihovu rastuću ulogu u strukturi zaraznih bolesti posebno je uticalo potiskivanje crevnih bolesti usled uvođenja kanizacionog sistema, sanacije đubrišta i bezbednog vodosnabdevanja.

Pri razmatranju tih promena valja imati na umu da nisu u pitanju samo skupine ljudi u ograničenim urbanim sredinama, već populaciona eksplozija kao globalni fenomen (tabela 1.1). Tempo ubrzanja porasta populacije ilustruje podatak da su čovečanstvu bila potrebna skoro dva milenijuma (od prve do 1850. godine) da se uveća za jednu milijardu, a da je skok od tri milijarde do šest milijardi ostvaren za samo 39 godina, od 1960. do 1999. godine. Taj populacioni kovitlac u „vremenskoj mašini“ danas prevashodno izaziva bojazan zbog ekoloških posledica prenaseljenosti planete (narušavanje granica održivosti izvora opstanka i sl.), ali istovremeno olakšava prenošenje respiratornih zaraznih bolesti, među koje spada i grip.

Tabela 1.1. Populacija sveta tokom vremena

Godina	Broj stanovnika (u milionima)
40.000 p.n.e.	2
10.000 p.n.e.	4
1 n.e.	200
1000 n.e.	275
1500 n.e.	450
1850 n.e.	1200
1950 n.e.	2550
2000 n.e.	6150
2025 n.e.	8185
2050 n.e.	9771

Izvor: kombinovani podaci Svetske banke i Svetske zdravstvene organizacije^[8]

Američki Nobelovac Džoša Lederberg, poznat po merama preduzetim da astronauti ne donose iz svemira mikroorganizme koji bi mogli izazvati nesagledive posledice, rekao je jednom prilikom da je virus najveća pretnja opstanku čoveka na Zemlji. Njegova poruka je da se mikrobi stalno prilagođavaju („usavršavaju“), pa ljudi moraju uvek da budu na oprezu kako bi im parirali. Istina je da se stalno otkrivaju nove zarazne bolesti koje se završavaju fatalno uvek (sida, ako se ne leči), najčešće (ebola i slične hemoragijske groznice, čak i ako se leče) ili često (neke vrste ptičjeg gripa). Strah, dakle, nije neosnovan.

Stepeni učestalosti bolesti

Postoje četiri stepena učestalosti poremećaja zdravlja u populaciji. Pojednostavljenjem drugde datih detaljnijih objašnjenja,^[9] oni se svode na sledeće:

Sporadičnost Pojava jednog ili nekoliko međusobno nepovezanih slučajeva bolesti nekarakteristične za područje u kojem je uočena. To je neautohtono, ekdemsko (*ek* = van; *demos* = narod) ili egzotično oboljenje koje bilo kada može da se unese sa strane na do tada virginalnu teritoriju.

Endemija Stalno prisustvo oboljenja u populaciji određenog područja (*en* = u). Endemski poremećaj zdravlja ograničen je prostorno, ali ne i vremenski (može da traje milenijumima). Sve bolesti odomaćene među stanovništvom određenog područja, recimo dečje zaraze, imaju endemski karakter.

Epidemija Pojava bolesti ili drugih događaja vezanih za zdravlje (npr. pušenja) u broju koji prevazilazi njihovu uobičajenu učestalost u određenoj populaciji (*epi* = na).

Pandemija Širenje epidemije na ogromna prostranstva i ugrožavanje populacije više kontinenata (*pan* = sav). To je, u stvari, velika epidemija.

Odnosi između ova četiri pojma prikazani su u tabeli 1.2.

Tabela 1.2. Vremenske i prostorne odlike masovnih poremećaja zdravlja

		Vremenska ograničenost pojave	
		da	ne
Prostorna ograničenost pojave	da	epidemija	endemija
	ne	pandemija	sporadičnost

Naziv bolesti

U većini evropskih jezika izrazi *grip* i *influenca* koriste se kao sinonimi. Jedina razlika je u tome što se u laičkoj komunikaciji prednost daje reči grip, a stručnjaci češće govore o influenci. Etimološki, grip potiče od glagola ščepati, ophrvati (engl. *grip*, fr. *gripper*). I Nemci kažu *die Grippe*, a na engleskom je danas uobičajeni laički naziv za grip *flu*, jer je zadržan samo drugi od četiri sloga koji čine reč influenza.

Po nekim izvorima,^[10] izraz influenza nastao je u XV stoleću, kada je pojava jedne epidemije gripa u Italiji pripisana uticaju zvezda (ital. *influenza* = uticaj), a po drugima,^[11] u pitanju je uticaj hladnoće (*influenza di freddo*). Italijanska transkripcija je preuzeta i za latinski naziv bolesti, a zastarela je latinska sintagma koje se držao naš čuveni infektolog Kosta Todorović (*Grippus epidemicus*).

Po sada važećoj, 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, grip ima alfanumeričke šifre J10 i J11.

Grip kroz istoriju

Izučavajući istorijske izvore, jedan pedantan Nemač^[12] zapazio je da se u starim spisima mogu s velikom pouzdanošću uočiti epidemije gripa na osnovu opisa epidemioloških odlika te bolesti i njene kliničke slike. Udubio se u arhivsku građu i izračunao je da je tokom 702 godine, od treće četvrtine XII, do treće četvrtine XIX veka, izbilo 299 epidemija gripa. Proističe da su se takve epizode bolesti nizale s prosečnim razmakom od 2,35 godine, tj. dve godine i četiri meseca.

Prva pandemija o kojoj postoje jasni pisani tragovi pogodila je svet 1580. godine. Epidemije i pandemije postale su učestalije u XVIII i XIX veku nego tokom ranijih epoha, pa su tako u XIX veku zabeležene bar četiri velike pandemije, od kojih je poslednja, 1889/90. godine, po svojoj žestini označena kao najteža u prethodna tri veka.^[13]

Kako se javila u jeku tzv. bakteriološke ere, tokom njenog trajanja je tada vrlo ugledan nemački lekar, Rihard Fajfer, izolovao bakteriju za koju je bio uveren da je izazivač gripa, pa ju je označio kao *Bacillus influenzae*. Ona je danas poznata pod imenom *Haemophilus influenzae* i vrlo je verovatno da je često nalažena u disajnim organima gripoznih bolesnika, izazivajući bakterijsku upalu pluća, ali je za otkriće pravog uzroka trebalo čekati na razvoj tehničkih mogućnosti, tj. optičkih instrumenata koji omogućavaju uočavanje tako sitnih mikroorganizama kakvi su virusi.

Veća epidemijaska aktivnost gripa uoči i tokom industrijske revolucije nije rezultat ni izmena samog virusa, a ni postojanja pouzdanih istorijskih izvora. S jedne strane, trgovačke veze su postajale sve življe, a s druge strane, broj stanovnika planete se naglo povećavao (tabela 1.1), pa je i virusima gripa olakšano prenošenje.

Pandemija 1918/19. godine

Krajem Prvog svetskog rata, kao po udžbenički pripremljenom katastrofičnom scenariju, stekli su se uslovi za najtragičniju pandemiju gripa u istoriji čovečanstva – špansku groznicu (na taj naziv osvrnućemo se nešto kasnije). Milioni vojnika su bili zbijeni u rovovima, zemunicama ili drugim, ne mnogo udobnijim smeštajnim kapacitetima (šatori, kasarne), prebacivani su s fronta na front, putovali na odsustva, transportovani zbog ranjavanja i otpušteni iz bolnica kao invalidi, mešajući se tako i među sobom i sa svuda prisutnim lokalnim stanovništvom. S druge strane, i građani su vreme provodili u prenaseljenim skloništima i bombardovanjem nerazrušenim građevinama, proterivani su sa svojih ognjišta ili su bežali od ratnih dejstava, tumarali su u potrazi za bližnjima, hranom, odećom i ogrevom, stvarajući nepreglednu masu u stalnom pokretu. Povrh svega, i vojnici i civili bili su, kako fizički, tako i psihički, iscrpljeni višegodišnjim naporima, nedostatkom hrane, nedovoljnim snom, brigama i osećanjem beznađa.

Tada je, uz topove, grunula i pandemija. Broj umrlih je predmet nagađanja, a predstave o masovnosti pandemije i razlikama u proceni posledica mogu se steći iz sledećih navoda:

- ❖ U Evropi, koja je tada brojala 250 miliona stanovnika, procenjuje se da je od španske groznice umrlo 2.640.000 ljudi, što čini 1,1% ukupne populacije. Od 14 zemalja za koje postoje podaci (Srbija nije obuhvaćena analizom), najveća razlika između zapaženog i očekivanog broja umrlih bila je u Italiji (172%), a najmanja u Finskoj (33%).^[14]
- ❖ Na osnovu prvih američkih analiza, broj umrlih od gripa u svetu iznosio je 21 milion.^[15]
- ❖ Prema naknadnoj analizi iz 90-ih godina prošlog veka, kao verovatan je proizišao broj umrlih u rasponu od 25 do 39 miliona.^[16]
- ❖ Istoričari medicine naknadno koriguju procene za veliki deo sveta bez podataka i navode broj od 50 do 100 miliona.^[17]
- ❖ Odmah zatim, „lestvica se spušta“ na 40 miliona žrtava.^[18]
- ❖ I iz Svetske zdravstvene organizacije dolazi podatak o bar 40 miliona umrlih,^[19] što se skoro poklapa sa stavom ministra zdravlja SAD koji pominje 40–50 miliona.^[20]
- ❖ U obimnoj monografiji o toj tragediji odbacuje se procena iz 20-ih godina XX veka i kao donja granica pominje 50 miliona, a kao gornja – 100 miliona umrlih.^[13]
- ❖ Američki Centri za sprečavanje i suzbijanje bolesti pozvali su se u jednom trenutku na procenu svojih zemljaka iz 1927. godine o 21 milion umrlih u svetu,^[10] ali su kasnije, uvažavanjem obrađene istorijske građe, prihvatili procenu o bar 50 miliona umrlih.^[21]

Nagađanja o broju žrtava gripa u SAD kreću se u mnogo užem rasponu od 500.000^[22] do skoro 700.000^[18]. Nedavna dodatna oslanjanja na istorijske izvore dovela su do broja Amerikanaca pokošenih gripom od 675.000^[21].

Za sagledavanje razmera pustošenja španske groznice, koja god verzija o broju umrlih da se uzme u obzir, treba poći od broja stanovnika u svetu, koji je tada jedva prelazio dve milijarde, što znači da je bio oko tri i po puta manji nego danas. Proizlazi da je pri najkonzervativnijoj proceni umro svaki stoti, a pri najvišoj – skoro svaki dvadeseti

stanovnik planete. Sužavanje tog širokog raspona vodi cifri od 2,5%. Toliko su, posle brojnih provera, izračunali i američki istraživači za područje svoje zemlje.^[19]

Pandemijski udar je bio utoliko dramatičniji što se, mada su postojala bar tri velika talasa, gro umiranja u celom svetu odigrao za samo dva meseca, u oktobru i novembru 1918. godine.^[14]

Skorašnja ambiciozna ispitivanja arhivskih podataka ukazuju na to da je za najveći broj bolesnih od gripa uzrok smrti bila sekundarna upala pluća, tj. bakterijska infekcija koja se nadovezala na grip.^[23] U pitanju su bile bakterije koje se često nalaze u guši i nosu, a ogoljenost sluznice („sluzokože“) virusnom infekcijom olakšavala im je rasejavanje. Antonio Fosi, jedan od najproduktivnijih američkih autora i direktor njihove centralne ustanove za infektivne bolesti i alergiju, upotrebio je bokser-sku metaforu o virusu koji zadaje prvi udarac, i bakteriji kao nokauteru.

Virus koji je doveo do tog, kako se navodi, odlučujućeg događaja u istoriji narodnog zdravlja začetnik je „dinastije“ čiji potomci kruže u prirodi već punih 100 godina.^[24] To je, u osnovi svinjski virus, koji se neposredno pre pandemije spojio sa sojem ptičjeg porekla. Još uvek je nejasno kako je ta ptičja komponenta dospela među ljude i kako je novi virus stekao sposobnost lakog prenošenja. Moguće je da su jedna ili obe površne belančevine (hemaglutinin i/ili neuraminidaza) koje su bile prilagođene čoveku zamenjene belančevinama ptičjih sojeva putem preraspoređivanja (v. odeljak „Razlozi za nastanak epidemija i pandemija“), ali su ponuđena i dva drugačija objašnjenja.^[18] Prema prvom, virusni genski segment za hemaglutinin, različit od sojeva koji su kružili u to vreme, unet je među ljude direktno od ptica. Po drugom objašnjenju, ceo virus ili neki od njegovih genskih segmenata, razvijao se u prelaznom domaćinu pre nego što je postao zarazan za čoveka.

Smatra se da su svi virusi gripa koji su prilagođeni parazitiranju u čoveku direktni ili indirektni potomci tog osnivača dinastije.^[24] Štaviše, u pandemiji 1918/19. godine od čoveka su se zarazile i svinje (ta panzootija je ostala u zasenku pandemije), pa i ti virusi nastavljaju da se održavaju, naravno stalno se menjajući kako bi opstali. Ljudski i svinjski sojevi, potekli od istog pretka, menjali su se na različite načine i u različitim pravcima, ali su sledili pomenuto opšte evoluciono pravilo preživljavanja parazita, po kome veće šanse imaju ako

ne izazivaju burne reakcije u svom domaćinu, već mu omogućuju da prenosi zarazu.

Istovremeno javljanje gripa u različitim evropskim zemljama govori protiv hipoteze da je pandemija začeta na tom kontinentu,^[14] ukazujući i da je prisvojni pridev koji mu je pridodat nepravedno povezan sa Španijom (takvi netačni kvalifikativi bili su česti i u daljoj prošlosti, pa je, recimo, iz Novog sveta uneti sifilis dugo bio poznat kao francuska i napuljska bolest).

U pandemijama gripa obično najviše stradaju osobe na dva suprotna pola uzrasne skale – stari i deca. U pandemiji 1918/19. godine pomor je pogodio ljude u punoj snazi, u dvadesetim i tridesetim godinama života, za šta postoji nekoliko razloga. Naime, organizam najbolje pamti i najuspešnije se kasnije u životu brani od soja virusa gripa sa kojim je prvo došao u dodir, kao što se najviše pamti prva ljubav (to je tzv. prvobitni/primarni antigenski greh – v. kasnije). Mladi odrasli u vreme pandemije rađani su i zaražavani u periodu 1880–1900, kada su u svetu dominirali sojevi virusa gripa podgrupe A(H3), a oni su najdalji od soja A(H1N1) koji je doveo do pandemije. Stariji i mlađi stanovnici planete prvo su dolazili u dodir sa sojevima A(H1) virusa gripa, koji su kružili u vreme njihovog detinjstva. Zato je za njih pandemija bila manje pogubna.

Zbog povremenih paničnih predskazanja o ponavljanju katastrofe s kraja Prvog svetskog rata, valja na kraju istaći kako danas nije verovatno da se ponovi pandemija tako razorne snage. Razlog je to što imamo (ili možemo relativno brzo da pripremimo) vakcinu, i što raspoložemo antibioticima (a najčešći uzrok smrti u pandemiji 1918/19. bila je bakterijska upala pluća).

Kasnije pandemije

Posle španske groznice usledila je 1946. godine epizoda koju su neki stručnjaci bili skloni da proglase pandemijom, ali nije dobila taj status ne samo zato što je virus formalno ostao pripadnik istog podtipa, H1N1, već je bio i nedovoljno promenjen da bi bio klasifikovan kao pandemijski soj. Tek 1957. godine, 39 godina posle španske groznice, pojavio se podtip H2N2 (azijski grip), a 11 godina nakon toga podtip H3N2 (hongkonški grip). Od ove dve pandemije potonja je usmrtila manje ljudi (tabela 1.3).

Tabela 1.3. Pandemije gripa 1957/58. i 1968/69. godine

Godina	Podtip	Broj umrlih u svetu	Ugrožene uzrasne grupe
1957/58	H2N2	1–3 miliona	Odojčad, mala deca i stari
1968/69	H3N2	0,8–2 miliona	Odojčad, mala deca i stari

Za uzročnike obe pandemije veruje se da su nastali preraspoređivanjem, tako što su površne belančevine, hemaglutinin i/ili neuraminidaza, na koje je čovek bio prilagođen, zamenjene različitim belančevinama ptičjeg porekla.^[18] Preraspoređivanje je odgovorno i za pandemiju 2009, ali je „krivac“ tada bila svinja.

U hronološkom nizu pretnji koje su mogle dovesti do pandemija u drugoj polovini XX veka kao nerazjašnjena upamćena je epizoda iz 1976. godine, kada se u američkoj vojnoj bazi Fort Diks javio novi soj svinjskog gripa, te ona iz 1977. godine, kada je tzv. ruski grip zahvatio jedan deo sveta i ostao upamćen kao (polu)nepriznata pandemija. Izostavljajući ove dve pretnje koje se nisu ostvarile, razmak između početka pretposlednje (1968) i poslednje (2009) pandemije gripa iznosi 41 godinu, što je najduži očekivani interval, imajući u vidu iskustvo da se pandemije javljaju svakih 11–39 godina.

To je ciklus potreban da se novi pandemijski soj raseje u populaciji, što može da se razvuče na dve-tri sezone, a da zatim svake jeseni pravi sve manji epidemijski talas među ranije neinficiranim osobama, mahom u međuvremenu rođenom decom. Dodatak samo tog ljudskog „pogonskog goriva“ činio bi da epidemijska vatrice tek tinja, ali je raspaljuju povremene mutacije samog virusa (antigeno pomeraње), zbog čega i deo ranije obolelih podleže izmenjenom virusu, skoro kao da se radi o novoj klici. Posle jedne ili nekoliko decenija, iscrpljuje se i potencijal mutacijskog menjanja istog virusa, pa sazrevaju uslovi za pojavu novog, znatnije strukturno izmenjenog virusa (antigeni skok) koji će otvoriti novi krug pandemijskog javljanja gripa.

Naknadne analize antitela pokazuju da je u pandemijama nastalim 1957. i 1968. godine zaražavano 40–60% stanovnika, a da je 40–60% zaraženih imalo klinički ispoljenu bolest.^[25,26] To znači da je jedna četvrtina ljudi mogla da pruži podatak da se nekoliko dana osećala loše, a oni među njima koji su se javljali lekaru dobijali su dijagnozu

gripa ili sličnog oboljenja. I jedni i drugi činili su bedem od oko 50% stanovnika između kojih virus više nije mogao da se probije do osetljivih, pa se povlačio. Stručnim jezikom, stopa reprodukcije je pala ispod jedan, što znači da je svaki bolesnik u proseku zaražavao manje od jedne osetljive osobe.

Podaci prikazani u tabeli 1.3 otkrivaju razmere neizvesnosti procene umiranja u svetu tokom dve prikazane pandemije gripa. Trostruki (1957/58), odnosno dvoipostruki raspon (1968/69) izraz je nepoznavanja situacije u zemljama u razvoju. Pouzdaniji podaci potiču iz industrijski razvijenog sveta, pre svega iz SAD (tabela 1.4).

Tabela 1.4. Smrtnost tokom pandemija gripa u SAD

Godina pandemije	Broj umrlih	Populacija	Broj umrlih na 100.000 stanovnika
1918/19.	500.000	104.000.000	481
1957/58.	70.000	172.000.000	41
1968/69.	34.000	201.000.000	17
2009/10.	12.500	307.000.000	4

Izvor: [27,28,29]

Osim pomora tokom španske groznice krajem Prvog svetskog rata, brojevi u tabeli 1.4 ne deluju impresivno, jer se u poslednje vreme procenjuje da tokom normalnih sezona u SAD 42.000 građana umre godišnje od gripa i njegovih posledica.^[30] Mora se, međutim, imati na umu da je 50-ih i 60-ih godina XX veka populacija SAD bila i znatno malobrojnija (tabela 1.4) i mlađa, pa broj umrlih od gripa van pandemija verovatno nije prelazio 10–15.000.

Postavlja se jedino pitanje kako je u pandemijskoj 2009/10. godini u SAD umrlo od gripa čak trostruko manje ljudi nego što je prosek tokom sezona označenih kao obične (tabela 1.5). Tačno je da se tada umiralo od gripa manje nego što se strahovalo, uprkos većem oboljevanju (kako se može izračunati, većem za 24% do 654%). Međutim, važna odlika pandemijskog soja virusa gripa bio je njen poguban uticaj na mlade. Dok tokom uobičajenih sezona u Kanadi, recimo, preko 95% umrlih od gripa ima više od 65 godina,^[31] a sličan, samo malo

niži procenat saopštavan je iz ostatka razvijenog sveta, kao i iz SAD, u pandemijskoj godini odnos je bio obrnut: 87% umrlih Amerikanaca bilo je u uzrasnoj grupi 0–64 godine.^[27]

Tabela 1.5. Grip tokom pandemije 2009/10. i narednih sezona u SAD (brojevi u hiljadama)

Sezona	Oboleli	Hospitalizovani	Umrli	Izvor
2009/10.	60.800	274	12,5	[27]
2010/18.	9300–49.000	140–960	12,0–79,0	[30]

Kada se posmatra globalna slika, razlika u procentima je nešto manje frapantna, jer u zemljama u razvoju, čije stanovništvo čini veliku većinu svetske populacije, dominiraju deca i adolescenti, dok je pripadnika „trećeg doba“ relativno malo. Ipak, razlike su impresivne (tabela 1.6). Dakle, okolnost koja je krajem 2009. godine najviše usplahirila stručnjake, ali i široko javno mnjenje celog sveta predstavljalo je umiranje mladih osoba, tj. prevremena smrtnost.

Tabela 1.6. Uzrasna struktura umrlih (u procentima) tokom prosečne sezone i tokom poslednje pandemije gripa

Uzrast (godine)	Prosečna sezona	Pandemija gripa 2009/10.
0–64	20	80
65 i više	80*	20

* To je najniži procenat navođen u literaturi, a raspon obično ide do 90% i više

Izvor: modifikovano prema [32]

Ako ostavimo po strani ekscesne situacije kao što su pandemije, procenjuje se da u svetu svake godine od gripa i sa njim udruženim oboljenjima disajnih organa umre 291.243–646.832 osobe.^[33] Taj broj bi svakako bio veći kada bi se uključile nerespiratorne komplikacije gripa, recimo činjenica da mnogom bolesniku od srca ili šećerne bolesti grip skрати život, a u potvrdi o smrti nema traga o gripu kao „okidaču“ nepovoljnog ishoda.^[34]

Prema proceni za 92 najugroženije zemlje, godišnji broj dece umrle od ovih uzroka kreće se u rasponu od 9243 do 105.690.^[33]

Od „običnog“ ili sezonskog gripa najviše se umire na dva kraja uzrasne skale, s tim što kriva ima oblik iskošenog slova J. U tabeli 1.7 se ne vidi nešto veći rizik odojčadi i male dece u odnosu na decu školskog uzrasta, mlade i sredovečne osobe, ali je upadljivo da su, za razliku od situacije tokom nekih pandemija, daleko najugroženiji građani trećeg doba.

Tabela 1.7. Procenjena godišnja smrtnost od gripa i njegovih komplikacija u svetu

Uzrast (godine)	Stopa umiranja na 100.000 stanovnika
0–64	0,1–6,4
65–74	2,9–44,0
75 i više	17,9–233,5
Svi uzrasti	4,0–8,8

Izvor: [33]

Pojedini autori^[23] smatraju da je pronalazak antibiotika ključni činilac koji je učinio da smrtnost u današnje vreme bude mnogo manja nego 1918/19. godine. To je, bez sumnje, tačno ukoliko se ne zapostave ostali činioči, poput osobina samog virusa, stanja opšte otpornosti populacije i sl.

2

Virus gripa

Virusi kao izazivači zaraza

Virusi i njima srodne strukture su smatrane najsitnijim uzročnicima prenosivih bolesti sve do pronalaska *priona*, zaraznih belančevina sposobnih da u nervnim ćelijama pretvaraju normalne belančevine u njihov patološki oblik, što dovodi do stvaranja amiloidnih ploča i neizlečivih stanja, poput bolesti ludih krava. Osim u veličini, razlika između njih je u tome što je prion opasna, ali samo neobična hemijska struktura, dok se virusi smatraju česticama na granici između neživog i živog sveta.

S mineralima i sličnim oblicima mrtve prirode viruse povezuje sposobnost kristalizacije u spoljnoj sredini. Uz to, oni ne poseduju ćelijsku strukturu, kao odliku svih živih bića, a nisu u stanju ni da obavljaju razmenu materija. Nasuprot tome, sadrže nukleinske kiseline – ribonukleinsku (RNK) ili dezoksiribonukleinsku (DNK), što je zajedničko za sva živa bića. Zahvaljujući tim kiselinama, kao nosiocima naslednih osobina, virusi mogu da se menjaju (v. odeljak „Razlozi za nastanak epidemija i pandemija“), predstavljajući stalnu opasnost za svoje domaćine.

Najsitniji virusi u prečniku mere samo oko 10 nanometara, tj. milijonitih delova milimetra. To znači da je potrebno da ih se 100.000 naređa u gustom nizu kako bi dostigli dužinu od 1 mm. Najkrupniji su tridesetak (i više) puta veći, ali i takvih „gromada“ u svojoj vrsti treba da bude oko 1000 u prečniku da bi se približili granici vidljivosti golim okom. To je razlog što se, do pronalaska elektronskog mikroskopa, o njihovom postojanju sudilo samo indirektno, na osnovu saznanja da prolaze kroz bakterijske filtere (supstrat u kojem nije bilo bakterija dovodio je do obolevanja).

Jednostavnost njihove građe ispoljava se svedenošću na (obično) samo dve osnovne strukture: pretežno belančevinski spoljni sloj (kapsid) i nukleinsku kiselinu, bilo DNK ili RNK, koja predstavlja genom, tj. skup virusnih gena. Složeniji virusi imaju i dodatne spoljne omotače sastavljene od kombinacije belančevina (proteina) sa mastima (lipidima) ili složenim šećerima (polisaharidima). Kada prodre u ćeliju domaćina, virus tera ćelijske strukture da ga umnožavaju, umesto da obavljaju svoju normalnu funkciju. Taj parazitski mehanizam ne pogađa samo ljude i životinje, već i biljke, pa čak i bakterije (njihovi virusi se zovu bakteriofagi, što znači žderači bakterija).

Vrste i struktura virusa gripa

Postoje četiri tipa virusa gripa. Tip A izolovan je početkom 30-ih godina prošlog veka, a s više godina zakašnjenja otkriveni su tip B i, u pogledu značaja mnogo manje važan, tip C, dok je tip D opisan relativno nedavno.^[35] Njihov uticaj na čoveka prikazan je u tabeli 2.1.

Tabela 2.1. Epidemijski potencijal virusa gripa

Tip virusa	Efekat na ljudsku populaciju
A	Pandemije i epidemije
B	Epidemije
C	Sporadično javljanje
D	Ne izaziva bolest kod ljudi*

* Može, međutim, da dovede do neprimetne infekcije

Razlika između tipova počiva na njihovom nukleinskom sadržaju. U njemu se nalaze nasledne informacije grupisane u osam genskih segmenata (kod tipa C i D u sedam). Za detaljno izučavanje ovog mikroorganizma i pripremu vakcine bilo je važno saznanje da može da se gaji u oplodjenim kokošjim jajima.

Prečnik virusa gripa je 80–120 nanometara, što znači da bi bilo potrebno 10.000 u liniji nanizanih virusa da bi se dostigao jedan milimetar. Obično su loptastog oblika i sadrže jednolančanu spiralnu RNK. U svom spoljnom sloju tip A ima oko 550 izbočina karakterističnog oblika. Štapičaste ili bodljaste strukture se označavaju kao hemaglutinin (H), dok neuraminidaza (N) ima pečurkast oblik.^[36] Njihova zastupljenost je u odnosu od oko 4:1. Uloga ovih belančevina je složena,^[37] ali se pojednostavljeno može reći da je hemaglutinin značajan za prijanjanje virusa uz ćeliju i prodor u nju, a neuraminidaza za oslobađanje novostvorenih virusa iz inficirane ćelije.

U nizu drugih supstancija sa sličnim dejstvom, hemaglutinin i neuraminidaza imaju najveći značaj za izazivanje bolesti i podsticanje imunog odgovora domaćina na njihovo prisustvo. Drugim rečima, oni su snažni antigeni, tj. činioци koji nagone organizam na stvaranje odbrambenog odgovora oličenog, između ostalog, pojavom antitela.

Danas se razlikuje 18 H i 11 N antigena, što daje teoretsku mogućnost za 198 različitih kombinacija. U praksi se, međutim, zna da se ti antigeni međusobno kombinuju na mnogo manje načina. Sa dva izuzetka, nađena među slepim miševima – H17N10 i H18N11^[38] – svi ti virusi izolovani su iz divljih barskih ptica, kao prirodnih rezervoara, a samo neki od njih nalaženi su i među ljudima ili drugim sisarima.

Detaljnija klasifikacija četiri tipa virusa gripa zavisi od njihove stabilnosti. Tipovi C i D ne menjaju (bar ne znatno) svoju strukturu tokom vremena, pa se ne granaju u podtipove. Ni tip B nema podtipove, već mu se određuje pripadnost lozi, pa su, recimo, poslednjih godina aktuelni B/*Yamagata* i B/*Victoria*, sa svojim mnogim varijetetima. Najnestabilniji tip A deli se u brojne podtipove prema kombinaciji H i N antigena, od kojih su u današnje vreme za ljude važni H1N1 i H3N2.

Označavanje sojeva virusa gripa

Postoji standardizovan postupak označavanja svakog od mnogih sojeva virusa gripa, pa su, recimo, svi lični podaci virusa odgovornog za poslednju pandemiju gripa sadržani u izrazu A/California/7/2009 (H1N1). Značenje svakog od pet navedenih segmenata objašnjeno je u tabeli 2.2.

Tabela 2.2. Primer označavanja virusa: uzročnik novog gripa

Tip virusa	Mesto prve izolacije	Broj soja	Godina izolacije	Podtip virusa
A	Kalifornija	7	2009	H1N1pdm09*

* Skraćenica pdm09 (*Pandemic Disease Mexico* 2009) znači meksička pandemijska bolest iz 2009. godine

Kada je u pitanju animalni soj, između tipa virusa i mesta gde je prvo izolovan umeće se naziv životinjske vrste. Primer je soj virusa A izolovan iz pilića (engl. *chicken* = pile) u Hong Kongu 1997. godine: A/Chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1).

Razlozi za nastanak epidemija i pandemija: antigeno pomeranje i antigeni skok

Virusi gripa A i B spadaju među najnepostojanije mikroorganizme. Poseban epidemiološki značaj tipa A proističe iz osobine da menja svoje dve, na spoljnim izbočenjima smeštene belančevine, hemaglutinin i neuraminidazu.^[39,40] Kako odbrambene snage ljudi i životinja mahom po tim jedinjenjima prepoznaju podtipove virusa gripa A, stvarajući otpornost prema njima, promene ova dva antigena čine da se organizam domaćina iznova suočava sa manje ili više nepoznatim uzročnikom prema kome poseduje samo delimičnu ili, čak, nikakvu zaštitu.

Male izmene strukture hemaglutinina ili neuraminidaze nazivaju se *antigenim pomeranjem* (engl. *antigenic drift*). Do njih dolazi usled tačkaste mutacije, tj. izmene na jednom određenom mestu virusne

nasledne osnove (njegov genoma). Takav, mada samo lako izmenjen soj virusa lakše nalazi nove domaćine, pa potiskuje svoje nepromenjene srodnike prema kojima već postoji visok nivo kolektivnog imuniteta. Kako je podtip virusa ostao isti, npr. H1 ili N1, potencijalne žrtve poseduju izvestan stepen zaštite, te mnoge od njih ne obolevaju. Rezultat je epidemija, a ne pandemija.

Antigensko pomeranje je razlog što se i sastav vakcine protiv sezonskog gripa često menja. Krajem svake zime se procenjuje koji će sojevi virusa kružiti naredne sezone, pa se pristupa izradi vakcine od dva soja tipa A i jednog soja B (za ovaj deo sveta), odnosno dva soja B (uglavnom za SAD). U odnosu na prethodnu sezonu, za leto 2019. na južnoj hemisferi i zimu 2019/20. na severnoj hemisferi promenjeni su sojevi H1N1 i H3N2, a desilo se da su ostali isti sojevi virusa B (tabela 2.3).

Tabela 2.3. Sastav sezonske vakcine protiv gripa u dve uzastopne sezone

Sezona	Tip	Podtip virusa	Sojevi virusa
2018/19	A	H1N1	A/Michigan/45/2015 pdm09
	A	H3N2	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016
	B	-	B/Colorado/06/2017
	B	-	B/Phuket/3073/2013*
2019/20	A	H1N1	A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09
	A	H3N2	A/Kansas/14/2017 (H3N2)
	B	-	B/Colorado/06/2017
	B	-	B/Phuket/3073/2013*

* Odnosi se na tzv. četvorovalentnu ili četvorokomponentnu vakcinu (koje kod nas nema)
Izvor: [41]

Za razliku od delimičnih izmena H i N antigena, karakterističnih za antigensko pomeranje, moguća je i njihova potpuna zamena, što se označava *antigenskim skokom* (engl. *antigenic shift*). Do tako radikalne izmene strukture dolazi kada se domaćin istovremeno zarazi dvoma različitim virusima gripa. Posledicu takve jednovremene infekcije („koinfekcije“) predstavlja susret, recimo, humanog i animalnog virusa u istoj ćeliji, pri čemu dolazi do *preraspoređivanja* (engl. *reassortment*) njihovog genskog materijala, što znači da se razmenjuju čitavi segmenti gena. Ukoliko je tom prilikom nastala za takav hibrid

srećna, a za čoveka pogubna kombinacija lake prenosivosti i visoke sposobnosti izazivanja bolesti, sledi pandemija. Razlog je neotpornost ljudi prema uzročnicima sa kojima se nikada ranije nisu sreli. U svim tim slučajevima, po pravilu je (znači, ne obavezno) promenjen podtip virusa, tj. cela H i/ili N komponenta (tabela 2.4).

Tabela 2.4. Pandemije gripa tokom poslednjih 130 godina*

Godina	Podtip	Težina pandemije
1889	H3N2	Umereno teška
1918	N1N1 (španski)	Teška
1957	H2N2 (azijski)	Teška
1968	H3N2 (hongkonški)	Umereno teška
1977	N1N1 (ruski)*	Blaga
2009	N1N1 (meksički)	Blaga

* Ruski grip iz 1977. godine obično se ne smatra pandemijom

Od pravila o izmeni podtipa, tj. antigenskom skoku, može da izgleda da ima izuzetaka. Izazivači pandemija iz 1889. i 1968, kao i iz 1918. i 1977. godine, nose istu oznaku podtipa, ali su tokom decenija brojnim mutacijama (antigeno pomeranje) dosta izmenjeni. Mnogo je važnije što je između tih pandemija proteklo 79, odnosno 59 godina, tako da se izmenila populacija. Stasale su u međuvremenu generacije za koje je imunsko iskustvo sa nekada kružećim tipovima virusa bilo nepoznato.

Kao stvarni izuzetak mogao bi se smatrati virus poslednjeg pandemijskog gripa iz 2009, A(H1N1)pdm09, jer se već mnogo godina u sezonskoj vakcini nalazila komponenta sačinjena od podtipa koji nosi istu oznaku (H1N1). Razlika između ranijeg sezonskog i ovog novog virusa gripa u belančevinskom (aminokiselinskom) nizu koji čini H1 iznosi oko 25% (za N1 je nešto manja), a između H1 i H2, kao njegovog najbližeg „srodnika“, oko 45%, tako da se H1 novog gripa nalazi na pola puta ka novom podtipu.^[42,43] I u evolucionom pogledu virus novog pandemijskog gripa pokazao je gensku posebnost.^[44] Argument Svetske zdravstvene organizacije da je reč o pandemiji počivala je na tim korenitim razlikama.

Specifičnost virusa gripa za vrstu domaćina

Za prodor virusa gripa u ćeliju domaćina potrebna su „vrata“ kroz koja će proći. Ključ za njih predstavlja hemaglutinin, kao izbočina (štapić, bodlja) na virusnom omotaču, a brava je receptor ili primalac, tj. mesto na zidu ćelije uz koje hemaglutinin prijanja, kao što su brodu potrebni dok i vez za pristajanje. Bez odgovarajućeg receptora, ćelija je za viruse hermetički zatvoren sklop. Čovek, recimo, nema receptore za uzročnike kokošje kuge ili svinjske kolere, pa je potpuno bezbedan dok haraju ove zaraze, dovodeći do pomora peradi i svinja.

Ptice, kao istorijski glavni domaćini virusa gripa, imaju receptore za primarno ptičje sojeve i varijante koje se od njih bitno ne razlikuju. S druge strane, čovek poseduje receptore za sojeve koji su njemu prilagođeni. U načelu, ptičji sojevi ne mogu direktno da se prenesu na čoveka, kao ni čovečji na ptice. Neposredno zaražavanje ljudi ptičjim virusima, kao što je slučaj sa H5N1 u Hong Kongu, Kini i drugde od 1997. godine, sa H7N7 u Holandiji 2003. godine itd., predstavlja izuzetke koji još uvek ne ruše to opšte pravilo.

Tu se sada umeću svinje kao gostoljubivi opšti primalac infekcije, jer imaju univerzalnu bravu ne samo za sopstvene, već i za ptičje i čovečije sojeve virusa gripa. Otuda one igraju važnu posredničku ulogu u prenošenju virusa između različitih predstavnika životinjskog carstva, pa se nazivaju i virusnom „mešalicom“. U njima se ptičji sojevi prilagođavaju parazitiranju na sisarima, uključujući i čoveka.

U svom antropocentričnom poimanju odnosa u prirodi ljudi su skloni da svinje vide isključivo kao opasnost za sopstvenu vrstu, a gube iz vida da i oni sami prenose grip, ali u suprotnom smeru. Tačno je da ptičji i svinjski virusi gripa sa preraspoređenim genima izazivaju velike epidemije i pandemije kada se preko svinja prenesu na čoveka, ali je to „put kojim se ređe ide“: tokom više od četiri godine, od početka 2005. do januara 2009. godine, u SAD je samo 12 puta uočen takav smer prenošenja infekcije, i to među ljudima koji su bili u vrlo bliskom kontaktu sa svinjama.^[45] S druge strane, hroničar svinjske populacije bi s ogorčenjem zapazio da različiti podtipovi virusa gripa od kojih obolevaju svinje (H3N2, H1N2, H1N1) sadrže gene čovečjih sojeva.

Stočar ili veterinar koji kija, kašlje ili pljuje po svinjcu veća je opasnost za životinje o kojima brine nego što su one za njega.^[46]

Verovatnoća prenošenja virusa sa svinja na različite vrste ptica nije podjednaka. Najvećem riziku obolevanja izložene su ćurke, a znatno manjem pilići, guske i patke, kao i divlje vrste ptica, recimo divlje patke. Slično važi i kada je reč o suprotno usmerenom procesu.

Aktuelni sojevi virusa gripa

Danas se u svetu endemski, dakle među ljudima (za razliku od enzo-otske pojave, koja karakteriše životinje), održavaju dva podtipa virusa A: A(H1N1)pdm09 i A(H3N2), a samo se menjaju njihove varijante (sojevi, loze) koje prevladavaju u određenom periodu. U jednoj sezoni među ljudima obično ne dominira više od jednog ili, maksimalno, dva soja virusa gripa tipa A. Tokom pandemijske 2009/10. godine u velikom delu sveta preko 99% izolovanih sojeva predstavljao je virus A(H1N1)pdm09, dok je ostatak uglavnom činio tip B.

Devet godina kasnije, u sezoni 2018/19, postojale su znatne varijacije, zavisno od regiona i vremenskog perioda. Tako su, recimo, u Evropi cirkulisala oba podtipa virusa A, a dominacija A(H1N1)pdm09 ili A(H3N2) razlikovala se od zemlje do zemlje, dok bolničke statistike pokazuju da učestalost virusa B nije znatnije prelazila 1%. U celini uzev, za 53 zemlje Evropskog regiona SZO došlo se do sledećih rezultata (u procentima): tip B – 1,2, tip A bez bližeg određenja – 23,8, podtip A(H3) – 34,0 i podtip A(H1) – 41,0.^[47,48]

I u SAD su u istom periodu beležene razlike između pojedinih saveznih država, a u celini uzev, odnos A(H1N1)pdm09 i A(H3N2) bio je 57% prema 43%. Prema izveštajima narodnozdravstvenih laboratorija te zemlje, učešće tipa B u strukturi svih infekcija virusom influente iznosilo je 3,6%.^[49]

Približavanjem zime kraju i, posebno, dolaskom proleća 2019, odnos podtipova A menjao se u korist A(H3N2), kako u SAD,^[49] tako i globalno. Primera radi, u prvoj polovini aprila u laboratorijama 122 zemlje, uključene u nadzor nad gripom u svetu, u okviru tipa A dvostruko češće izolovan je A(H3N2) nego A(H1N1)pdm09 (67 prema 33%), dok je tip B činio 16% svih izolata.^[50]

U Srbiji je A(H3N2) preuzeo primat od A(H1N1)pdm09 tek u poslednjoj, 15. sedmici 2019, do kada smo Evropi i svetu slali podatke o aktivnosti virusa gripa.^[47]

Virus A(H1N1)pdm09

Postoje tri soja virusa A(H1N1) – svinjski, ljudski i ptičji. Jedna od varijanti ptičjeg soja bila je odgovorna za špansku groznicu 1918/19. godine. Daleki potomci tog virusa kružili su u životnoj sredini sve do proleća 2009, kada je svet saznao za novi, svinjski ili meksički grip. On pripada istom podtipu (H1N1) kao i jedan od sezonskih sojeva do tada prisutnih u svetu, ali se od njega znatno razlikovao, ne samo zato što su komponente H1N1, koje ga čine, u novom virusu pretežno svinjskog, a u prethodnom su bile mahom ljudskog porekla, već i što su dugo kružile u različitim biološkim vrstama, pa su i antigen-ska pomeranja tokom vremena učinila svoje. Da bi se istakle razlike, ovom novom virusu se dodaje akronim pdm09, što znači, kako je objašnjeno u tabeli 2.2, meksička pandemijska bolest iz 2009. godine (engl. *Pandemic Disease Mexico 2009*).

Novi soj predstavlja rezultat četvorostruke preraspodele genskog materijala virusa tipa A. To znači da su u pitanju četiri različita soja koja su kružila među svinjama. Jedan od njih je prisutan u populaciji svinja još od pandemije iz 1918. godine. Po svom poreklu, dva soja – po jedan azijski i evropski – potiču od svinja, jedan od ptica, a jedan od čoveka.^[51]

Saznanja o efektu ovog virusa na ljudski organizam, kao i eksperimenti na pacovima, pokazali su da se, u odnosu na svog sezonskog H1N1 srodnika, lakše umnožavao u plućnom tkivu i izazivao je drugačiji imunski odgovor domaćina (u pitanju su tzv. proinformatorni citokini), dovodeći do većih oštećenja i, kako se u prvi mah činilo, više smrtnosti.^[52]

Dosadašnja iskustva ukazala su da ljudi, uopšte uzev, od njega umiru čak ređe nego od sezonskog gripa (v. „Grip kroz istoriju – kasnije pandemije“), ali je kod jednog broja obolelih, posebno mladih, prethodno zdravih osoba, bolest imala izuzetno buran i fatalan ishod. Pritom je, za razliku od ranijih pandemija, svu štetu obično pravio sam virus, a ne naknadna bakterijska superinfekcija. Preterano burna reakcija na izazov ogleдалa se u nakupljanju odbrambenih ćelija, limfocita, u tolikoj

koncentraciji da su ometali funkcionisanje organizma. Rezultat su bila začepljenja – tromboze^[53] i embolije krvnih sudova^[54].

Sudbina originalnog pandemijskog soja A(H1N1)pdm09 iz 2009. bila je ista kao i svih prethodnih izazivača pandemija gripa – vremenom se menjao, tako da se u izvesnoj, mada ne bitnoj meri, razlikuje od svojih potomaka koji su danas aktuelni.

Virus A(H3N2)

Jedan soj virusa A(H3N2) bio je odgovoran još za pandemiju gripa 1889/90. godine, a sličan, mada neuporedivo blaži efekat izazvala je varijanta ovog podtipa virusa gripa skoro 80 godina kasnije, 1968/69. godine. Međutim, virus istih oznaka koji danas kruži planetom znatno se razlikuje od svojih predaka prisutnih pre oko 130 i 50 godina. U svojim najčešćim domaćinima – pticama, svinjama i ljudima – javlja se u mnogim varijantama.

O pandemiji s kraja XIX veka malo se zna, ali je soj podtipa A(H3N2), izazivač pandemije 1968/69. godine, nastao na tipičan način – istovremenim zaražavanjem svinje ptičjim i ljudskim sojevima virusa gripa. Novonastala varijanta, lako prenosiva među ljudima, javila se u epidemijskom obliku u Hong Kongu jula 1968. (otuda naziv hongkonški grip). Krajem leta zahvaćena je Indija, a potom Australija, Evropa i Severna Amerika. Pandemijski talas je pogodio Afriku i Latinsku Ameriku naredne godine.

Tokom mnogih sezona krajem prošlog i početkom ovog veka A(H3N2) bio je dominantan podtip sezonskog gripa. Poput H1N1, pritom se stalno menjao, o čemu govore i dileme stručnjaka koji soj A(H3N2) da uključe u vakcinu. Kako je pokazano u tabeli 2.3, za sezonu 2019/20. očekuje se A/Kansas/14/2017 (H3N2), a 2018/19. to je bio A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016. Ranijih godina izbor je padao na A/Hong Kong/4801/2014 (2017/18. i 2016/17), A/Switzerland/9715293/2013 (2015/16), A/Texas/50/2012 (2014/15), A/Victoria/361/2011(2012/13), A/Victoria/210/2009 (2011/12), A/Perth/16/2009 (2010/11), A/Brisbane/10/2007 (2009/10) itd.

Navedeno nabranje svih ovih teško pamtljivih oznaka ima za cilj da ukaže na raznolikost pejzaža cirkulišućih varijanti virusa, ali i da skrene pažnju na okolnost da određeni soj često postaje dominantan dve-tri godine posle prve izolacije (to se uočava poređenjem godine kada je

izolovan i kada je uključen u vakcinu). Inače, zajednička odlika svih njih je da obično izazivaju težu kliničku sliku nego podtip A(H1N1).

Ptičji grip

Mnogi sojevi virusa gripa sadrže u svojoj naslednoj materiji elemente primarno potekle od ptica. Međutim, pridev ptičji vezuje se za one viruse gripa koji se isključivo ili skoro isključivo prenose među pticama. Povremeno se dešava da se od ptica zaraze ljudi (tabela 2.5) ili da se, čak, bolest prenese sa čoveka na čoveka.

Tabela 2.5. Epizode ptičjeg gripa među ljudima

Godina	Podtip virusa gripa tipa A
1997	H5N1
1999	H9N2
2002	H7N2
2003	H7N7
2006	H5N6
2013	H7N9
2013	H10N8

Izvor: [22,55]

Dva ptičja podtipa (sa više sojeva) posebno su aktuelna. Za H5N1 se 1997. godine prvi put pokazalo da se direktno sa ptica, bez svinja ili drugih životinja kao posrednika, prenosi na čoveka. Tada je umrlo šestoro od 18 obolelih ljudi u Hong Kongu. Tokom narednih godina više puta se javljao među ljudima, a svaka takva, srećom ograničena, epidemija bila je praćena angažovanjem veterinarske službe i masovnim klanjem mnogih miliona grla živine. Upravo tako radikalnim, do tada nezabeleženim postupkom po razmerama žrtvovane živine, zaustavljano je dalje prenošenje bolesti. Prema sumarnim statističkim podacima o prijavljivanju zaraznih bolesti, manje od polovine ljudi preživi obolevanje izazvano podtipom H5N1.^[56]

Podtip A(H7N9) otkriven je u ljudskoj populaciji u Kini 2013. godine. Samo u pretposljednjoj od šest epidemija, tokom sezone

2016/17, zaraza je ustanovljena kod 766 osoba. Do sada je umiralo dvoje od petoro bolesnika sa gripom izazvanim ovim podtipom.^[40]

Gro obolelih zarazio se od ptica, ali je bilo slučajeva prenosa bolesti sa čoveka na čoveka. Srećom, virus se nije dalje prenosio na bližnje, dakle nije bilo, kako se stručno kaže, „održive interhumane transmisije“. No, to može da bude samo pitanje vremena. Podtip A(H7N9) označava se kao potencijalno najverovatniji izazivač buduće pandemije gripa.^[57]

Relativno davno je pokazano da hemaglutininski geni visoko patogenih podgrupa H5 i H7 ne predstavljaju jedinstvenu lozu, već da dele zajedničke pretke sa nepatogenim sojevima istih tih podgrupa virusa gripa. Iz tog saznanja proističe zaključak da će visokopatogeni sojevi H5 i H7 virusa nastaviti da se javljaju iz nepreglednog rezervoara divljih ptica u svetu.^[58]

Ostali aktuelni sojevi

Ostali sojevi virusa gripa, koji se danas mogu izolovati iz organizma ljudi i životinja, imaju mali ili nemaju nikakav narodnozdravstveni značaj za čoveka. Mada kruži u ljudskoj populaciji, u tu kategoriju spada i tip C, jer nije čest i obično dovodi do besimptomnih ili blagih infekcija.^[32]

Nalaz antitela protiv tipa D kod stočara i drugih osoba koje su u kontaktu sa govedima ukazuje da su i ljudi podložni infekciji.^[59] Postoje, međutim, dva osnovna razloga zašto ovaj virus, kada se posmatraju njegove sadašnje karakteristike, ne predstavlja narodnozdravstvenu pretnju.^[60] Prvo, slabo je patogen, tj. ograničenog je potencijala da izazove bolest (bez obzira na neke osobine koje bi ukazivale na suprotno). Drugo, za razliku od tipa A, a poput tipa C, stabilne je strukture, tako da su zanemarive šanse da svojom promenom napravi iznenađenje.

Pre 20 godina u SAD se konjski virus gripa, podtip H3N8, preneo na pse i ustalio se u toj populaciji. Šest-sedam godina kasnije, soj ptičjeg virusa srodan podtipu H3N2 takođe se zapatio među psima, prvo u Aziji, pa zatim i šire. Ne isključuje se mogućnost da ljudi postanu prijemčivi za ove pseće viruse gripa.^[61]

Među slepim miševima su relativno nedavno opisani tipovi H17N10 i H18N11.^[38] Tek će biti sagleđan njihov značaj za ljude.