

Kliničke i epidemiološke značajke hospitaliziranih bolesnika s pandemijskom influencom A (H1N1) 2009

*Elvira ČELJUSKA-TOŠEV¹⁾, dr. med.,
specijalist infektolog
Ilija KUZMAN^{1), 2)}, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Vladimir DRAŽENOVIC³⁾, dr. med.,
specijalist mikrobiolog
Ivica KNEZOVIC¹⁾, primarijus, dr. med.,
specijalist infektolog
Rok ČIVLJAK^{1), 2)}, dr. med.,
specijalist infektolog*

¹⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

²⁾Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb

³⁾Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

Ključne riječi

*influenca - pandemijska
epidemiologija
klinička slika
rizični čimbenici
komplikacije*

Key words

*influenza - pandemic
epidemiology
clinical manifestation
risk factors
complications*

Primljeno: 2010-11-11

Received: 2010-11-11

Prihvaćeno: 2010-12-29

Accepted: 2010-12-29

Znanstveni članak

Pandemijski virus influenza A (H1N1) 2009 u nas se pojavio u srpnju, intenzivniji val bolesti zabilježen je u listopadu, studenome i prosincu 2009. godine, a bolest se pojavljivala sve do ožujka 2010. godine. U Hrvatskoj je registrirano 58 255 oboljelih od pandemijske gripe, a umrlo ih je 58, od toga 32 s laboratorijski dokazanim virusom. U razdoblju od 1. srpnja 2009. do 31. ožujka 2010. godine u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu pregledano je 3 856 bolesnika s dijagnozom influenza i/ili komplikacija. Od toga broja hospitalizirana su 562 (14,6 %) bolesnika. Od ukupnog broja hospitaliziranih, djece do 14 godina bilo je 140 (24,9 %), do 18 godina 154 (27,4 %), a odraslih gotovo triput više, odnosno 408 (72,6 %). U jedinicama intenzivne skrbi liječeno je 68 (12,1 %) bolesnika. Umrlo je 15 odraslih bolesnika, od kojih je 14 liječeno u jedinici intenzivnog liječenja. Stopa smrtnosti za sve hospitalizirane bolesnike (562) iznosi 2,7 %, za hospitalizirane odrasle (408) 3,7 %, a za odrasle liječene u jedinici intenzivne skrbi 26,4 %. Nije umrlo niti jedno dijete. Od 562 hospitalizirana bolesnika, virus pandemijske influenza A (H1N1) 2009 dokazan je PCR metodom u njih 169 (30,1 %). Pandemijski virus influenza otkriven je u 41,6 % hospitalizirane djece i u 25,7 % odraslih. U jedinicama intenzivne skrbi s dokazanim virusom liječeno je 35 (20,7 %) bolesnika, 22 odrasla i 13 djece. Prosječna dob svih bolesnika s dokazanim pandemijskim virusom (169) iznosila je 30,2 godina. U dječjoj skupini prosječna je dob bila 5,6 godina, a kod odraslih 45,2 godina. U odnosu na odrasle, djeca su prije dolazila i imala su znatno kraći boravak u bolnici, a u njih su zabilježene statistički značajno niže vrijednosti CRP-a, CK i sedimentacije eritrocita. U 169 bolesnika s dokazanim pandemijskim virusom influenza ukupno je registrirano 227 rizičnih čimbenika, a zabilježeni su kod 95 (56,2 %) bolesnika. U odraslih su rizični čimbenici zabilježeni znatno češće i u većem broju nego u djece. Najučestaliji rizični čimbenici bile su kronične plućne bolesti: astma u 29 (17,2 %) bolesnika i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) u 27 (15,9 %) bolesnika. Registrirano je 240 komplikacija bolesti u 117 (69,2 %) bolesnika. Komplikacije su se češće pojavljivale i prosječno su bile teže u odraslih nego u djece. Pneumonija je bila najučestalija komplikacija, a registrirana je u 84/169 bolesnika, odnosno u svakog drugog hospitaliziranog bolesnika s dokazanim virusom pandemijske influenza. Pneumonija je bila mnogo češća komplikacija u odraslih (66/105 ili 62,9 %) nego u djece (18/64 ili 28,1 %). Primarna virusna pneumonija registrirana je dvaput češće od sekundarne bakterijske (55:29 bolesnika). Zbog pandemijske influenza 2009/10. godine hospitalizirano je 2,7 puta više odraslih nego djece (408:154), za razliku od deset prethodnih sezona influenza kada su djeca bila 1,2 puta češće hospitalizirana od odraslih (759:656). Nameće se zaključak da je pandemijska influenza bila znatno teža i smrtonosnija bolest u usporedbi sa sezonskom, posebno u dobnim skupinama mlađih odraslih ljudi, iako pandemijom nije bio zahvaćen veći postotak pučanstva.

Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with pandemic A (H1N1) 2009 influenza

Scientific paper

Pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus was first recorded in Croatia in July, and a more intense wave was recorded in October, November and December 2009, with the disease occurring throughout March 2010. A total of 58.255 pandemic influenza cases were recorded in Croatia, with 58 deaths, of whom 32 patients with laboratory confirmed virus. In the period from July 1, 2009 until March 31, 2010, a total of 3.856 patients with diagnosed influenza and/or com-

plications were examined at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević", Zagreb. Altogether 562 (14,6 %) patients were hospitalized, of whom 140 (24,9 %) children under 14 years of age, 154 (27,4 %) children aged between 14–18 years, with three times more adults hospitalized – 408 (72,6 %) in total. A total of 68 (12,1 %) patients were treated at intensive care unit (ICU). Fifteen adult patients died, of whom 14 treated in ICU. The mortality rate for all 562 hospitalized patients was 2,7 %, for 408 hospitalized adults 3,7 %, and for adults treated in ICU 26,4 %. No deaths were recorded among children. Out of 562 hospitalized patients, pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus was detected by PCR method in 169 (30,1 %) patients. Pandemic influenza virus was detected in 41,6 % of hospitalized children and in 25,7 % of adults. In total, 35 (20,7 %) patients with confirmed virus were treated in ICU (22 adults and 13 children). The average age of all 169 patients with confirmed pandemic virus was 30,2 years. The average age of children was 5,6 years, and of adults 45,2 years. Compared to adults, children reported to hospital sooner and had a significantly shorter hospital stay, with recorded statistically significant lower values of CRP, CK and erythrocyte sedimentation rate. Out of 169 cases

with confirmed pandemic influenza virus, altogether 227 risk factors were recorded in 95 (56,2 %) patients. Risk factors were more frequent and more numerous in adults than in children. The most commonly recorded risk factors were chronic pulmonary diseases – asthma in 29 patients (17,2 %) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 27 (15,9 %). We also recorded 240 disease complications in 117 (69,2 %) patients. Complications were more common and, on average, more severe in adults than in children. Pneumonia was the most frequent complication, and was recorded in 84/169 patients, i.e. in every second hospitalized patient with confirmed pandemic influenza virus. Pneumonia was more frequent complication in adults (66/105 or 62,9 %) than in children (18/64 or 28,1 %). Primary viral pneumonia was twice more frequent than secondary bacterial (55:29 patients). Due to pandemic 2009/10 influenza, 2,7 times more adults than children were hospitalized (408:154), while in ten previous influenza seasons, children were 1,2 times more often hospitalized than adults (759:656). A conclusion is imposed that pandemic influenza was more severe and lethal disease compared to seasonal influenza, especially among younger adults, although the pandemic did not affect a higher percentage of the population.

Uvod

U ožujku 2009. godine, dakle, 40 godina nakon posljednje pandemije influence (hongkoška gripa 1968. godine), dijagnosticiran je novi virus influence u bolesnika u Meksiku i Kaliforniji [1, 2]. U sljedećih nekoliko mjeseci novi virus influence A/H1N1 brzo se proširio na sve kontinente. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je 11. lipnja 2009. godine šesti (najviši) stupanj pandemije influence u svijetu [3]. Tada se počeo koristiti naziv svinjska gripa, budući da je novi virus nastao kao rezultat preslagivanja (engl. *reassortment*) čak četiri tipa virusa influence A/H1N1 (dva svinjska soja, jedan ptičji i jedan humani) u organizmu svinje. Naime, svinja je vrlo prijemčljiva za viruse influence jer na svojim stanicama posjeduje receptore za svinjske, ptičje i ljudske viruse [4]. Prema preporuci SZO-a, od 15. lipnja 2009. godine novi virus influence A/H1N1 (svinjska gripa, nova gripa) sada nosi službenu oznaku pandemijski A (H1N1) 2009 [5].

Bolest koju uzrokuje pandemijski virus influence A (H1N1) 2009 klinički se bitno ne razlikuje od sezonske gripe. Zapravo, dva različita virusa uzrokuju sličnu bolest, pa se samo laboratorijskim testiranjem može odrediti uzročni virus. No, u odnosu na vrijeme pojavnosti (ljetno i jesen), proširenost, te dobnu raspodjelu, rizične skupine i komplikacije, ipak postoje razlike. Najvažnija se razlika ogleda u češćem obolijevanju, pa i većem broju komplikacija, a time i smrtnosti u mlađih od 60 godina, dok se u sezonskoj gripi većina komplikacija i smrtnih ishoda registrira u bolesnika starijih od 65 godina. Zabrinjavajuća je, i za sada bez objašnjenja, pojava komplikacija u prethodno zdravih i mladih ljudi bez bilo kojih rizičnih čimbenika. Među bolesnicima sa smrtnih ishodom takvih je čak 30–45 % [6, 7].

U ovoj pandemiji bilježe se razne komplikacije. Primarna virusna pneumonija je relativno česta komplikacija bolesti koja se otkriva na početku bolesti, a za sezonsku influencu su karakteristične sekundarne bakterijske pneumonije koje se pojavljuju kasnije, poglavito u starijih ljudi i kroničnih bolesnika. Rizičnim skupinama u pandemijskoj influenci smatraju se također kronični bolesnici (mlađi i stariji), osobe s oštećenim imunološkim sustavom te trudnice i izrazito pretile osobe, a najčešća teška komplikacija jest primarna virusna pneumonija, nerijetko s razvojem akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). Sekundarne bakterijske infekcije pojavljivale su se vrlo rijetko [8, 9].

Virus influence A (H1N1) 2009 ne pokazuje rezistenciju prema inhibitorima neuraminidaze. Ovi lijekovi (zanamivir, oseltamivir) skraćuju trajanje bolesti i ublažuju simptome, a u velikom postotku smanjuju broj i težinu komplikacija, potrošnju antibiotika i potrebu hospitalizacije bolesnika, ako se primijene u prvih 48 sati od početka bolesti [10, 11].

Sezonska influenza se u nas uvijek pojavljuje u zimskim mjesecima s prosječnim trajanjem od 8 do 10 tjedana. Pandemijski virus se pojavio već u srpnju, intenzivniji pandemijski val bilježi se u listopadu, studenome i prosincu 2009. godine, a završava u ožujku 2010. godine. U Hrvatskoj je registrirano 58 255 oboljelih od pandemijske gripe, a umrlo ih je 58, od toga 32 s laboratorijski dokazanim virusom A (H1N1) 2009. Prosječan godišnji broj oboljelih od sezonske influence u Hrvatskoj iznosi oko 100 000 [12].

Cilj rada

Osnovni cilj ovoga rada jest prikazati i analizirati temeljne epidemiološke i kliničke karakteristike pandemij-

ske influence u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Posebno se analiziraju rizični čimbenici, težina bolesti i komplikacije, liječenje u jedinici intenzivne skrbi te smrtni ishodi bolesti u 169 bolesnika s laboratorijski dokazanim virusom A (H1N1) 2009. Isto tako, uspoređeni su neki klinički i epidemiološki parametri hospitaliziranih bolesnika sa sezonskom influencom s karakteristikama pandemijske influence.

Bolesnici i metode

Retrospektivno su prikupljeni i analizirani demografski, epidemiološki, klinički i osnovni laboratorijski pokazatelji za sve bolesnike koji su s dijagnozom influence hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu (dalje Klinika) u razdoblju od 1. srpnja 2009. do 31. ožujka 2010. godine. Podatci o bolesnicima prikupljeni su iz bolničke medicinske dokumentacije. U pretraživanju smo koristili bazu podataka „Evidencija hospitaliziranih bolesnika“ Odjela za medicinsku dokumentaciju Klinike. Bolesnici su razvrstani prema dobi, spolu, mjesecu primitka u bolnicu, trajanju bolesti pri hospitalizaciji (u danima) i duljini bolničkog liječenja (u danima). U dječju skupinu uključeni su svi bolesnici mlađi od 18 godina. Analizirani su simptomi bolesti s težinom, komplikacijama i ishodom, rizični čimbenici, osnovni laboratorijski nalazi (uključujući rendgenske slike pluća) te liječenje.

Klinički kriterij za postavljanje dijagnoze influence bili su prezentirajući simptomi (visoka temperatura, glavobolja, klonulost, bolovi u mišićima i zglobovima, kašalj) s indikativnim laboratorijskim nalazima [C-reaktivni protein (CRP), sedimentacija eritrocita, broj leukocita] i epidemiološkim podacima. Navedene laboratorijske pretrage s osnovnim biokemijskim nalazima (šećer, urea, kreatinin, hepatogram) učinjene su u svih bolesnika, a

kreatinin-kinaza (CK) u polovice. Rendgenska slika pluća učinjena je u gotovo svih bolesnika (osim djece koja nisu imala kliničku sumnju na pneumoniju), a elektrokardiografski zapis (EKG) u 85 %.

Prema kliničkoj slici, pridruženim kroničnim bolestima, te komplikacijama s ishodom bolesti, klinički smo težinu bolesti podijelili u četiri stupnja: 1. laka (u pravilu bez komplikacija i kroničnih bolesti), 2. srednje teška (komplikacije i/ili pogoršanje kroničnih bolesti), 3. teška (liječeni u jedinicama intenzivne skrbi) i 4. vrlo teška (bolesnici sa smrtnim ishodom).

U tri četvrtine bolesnika uzet je obrisak ždrijela i/ili bronhoalveolarni aspirat za virološku obradu koja je učinjena u Nacionalnom centru za influencu pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Uzorci su obrađeni i testirani postupkom lančane reakcije polimeraze u realnom vremenu (RT-PCR) [13].

Statistička obrada napravljena je uporabom programa *MedCalc*, verzija 7.0.1.0. (*MedCalc Software, Mariakerke, Belgium*) [14]. Podatci su prikazani pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije. Statistička značajnost razlika između skupina bolesnika (djeca: 0–17 godina, odrasli: ≥18 godina) za određene parametre testirana je Studentovim t-testom. Vrijednost $p < 0,05$ smatra se statistički značajnom [15].

Rezultati

Svi hospitalizirani bolesnici

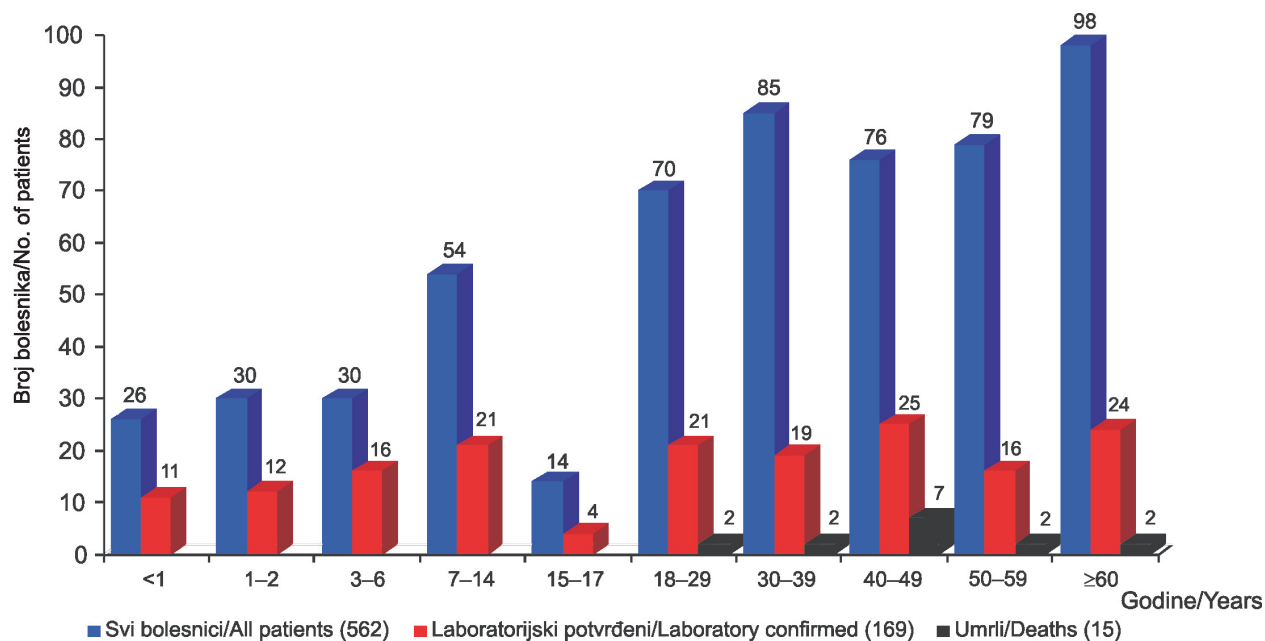
U razdoblju od 1. srpnja 2009. do 31. ožujka 2010. godine u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pregledano je 3 856 bolesnika s dijagnozom influence i/ili komplikacija. Od tog broja hospitalizirana su 562

Tablica 1. Raspodjela bolesnika s pandemijskom influencom pregledanih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu tijekom sezone 2009./2010., po mjesecima i načinu zbrinjavanja

Table 1. Distribution of patients with pandemic influenza examined at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljevic", Zagreb, during 2009/2010 season according to period and type of treatment

Mjesec/Month	Broj bolesnika / Number of patients		
	Ambulantni/Outpatients	Hospitalizirani/Hospitalized	JIL*/ICU**
Srpanj/July	33	1	0
Kolovoz/August	44	2	0
Rujan/September	177	5	0
Listopad/October	227	25	4
Studeni/November	2035	336	42
Prosinac/December	506	123	11
Siječanj/January	212	54	9
Veljača/February	48	11	2
Ožujak/March	12	5	0
Ukupno/Total	3294	562	68

*Jedinica intenzivnog liječenja/**Intensive care unit



Slika 1. Raspodjela hospitaliziranih bolesnika s influencom, bolesnika s laboratorijski dokazanim virusom influence A (H1N1) 2009 i umrlih po dobnim skupinama

Figure 1. Distribution of hospitalized patients with influenza, patients with laboratory confirmed influenza A (H1N1) 2009 virus and number of deaths by age groups

(14,6 %) bolesnika. Evidencija bolesnika vođena je prema datumu primitka u bolnicu. Pri otpustu iz bolnice influenza je bila prva dijagnoza u 517 bolesnika, a u ostalih 45 na prvom je mjestu navedena neka komplikacija bolesti (najčešće pneumonija) dok dijagnoza influence zauzima drugo ili treće mjesto.

U ljetnim mjesecima (srpanj, kolovoz, ruj) hospitalizirano je samo osam bolesnika, a intenzivniji pandemijski val započinje krajem listopada 2009. i traje do polovice siječnja 2010. godine. Vrhunac je zabilježen u studenome kada je pregledan 2 371 bolesnik (61,5 % od ukupnog broja pregledanih bolesnika), hospitalizirano ih je 336 (59,8 % od ukupnog broja), a u jedinicama intenzivnog liječenja zbrinuta su 42/68 (61,8 %) bolesnika (Tablica 1).

Muškaraca je bilo znatno više, odnosno 329 (58,5 %) i 233 (41,5 %) žena. Od ukupnog broja hospitaliziranih djece do 14 godina je bilo 140 (24,9 %), a do 18 godina 154 (27,4 %), a odraslih gotovo triput više, odnosno 408 (72,6 %). Raspodjelu bolesnika prema uobičajenim dobnim skupinama prikazuje slika 1.

U jedinicama intenzivne skrbi liječeno je 68/562 (12,1 %) bolesnika. Od toga broja, odraslih je bilo 53 (13,0 % svih odraslih hospitaliziranih bolesnika), a djece 15 (9,7 % hospitalizirane djece). Umrlo je 15 odraslih bolesnika, od kojih je 14 liječeno u jedinici intenzivne skrbi. Stopa smrtnosti za sve hospitalizirane bolesnike (562) iznosi 2,7 %, za hospitalizirane odrasle (408) 3,7 %, a za odrasle liječene u jedinici intenzivne skrbi 26,4 %. Nije umrlo niti jedno dijete.

Bolesnici s dokazanim virusom influence A (H1N1) 2009

Od 562 hospitalizirana bolesnika, virus pandemijske influence dokazan je RT-PCR metodom u njih 169 (30,1 %). U nastavku su detaljnije prikazane demografske, epidemiološke i kliničke značajke za ovu skupinu bolesnika. Pandemijski virus influence češće je dijagnosticiran u djece nego u odraslih. Otkriven je u 64/154 (41,6 %) hospitalizirane djece i u 105/408 (25,7 %) hospitaliziranih odraslih. Muškaraca je bilo 96 (56,8 %), a žena 73 (43,2 %). U jedinicama intenzivne skrbi liječeno je 35 (20,7 %) hospitaliziranih bolesnika s dokazanim virusom od čega 22 odrasla i 13 djece. Dakle, virus je mnogo uspješnije dokazivan u teških bolesnika liječenih u jedinicama intenzivne skrbi (35/68) nego u ostalih (134/494). Dobnu raspodjelu svih bolesnika s pandemijskom influencom s laboratorijski dokazanim virusom i smrtnim ishodima bolesti prikazuje slika 1.

Prosječna dob bolesnika s dokazanim pandemijskim virusom (169) iznosila je 30,2 godina. Najmlađi je bolesnik pri hospitalizaciji imao samo četiri dana, a najstariji 83 godine. U dječjoj skupini (0–17 godina) prosječna je dob bila 5,6 godina, a kod odraslih 45,2 godina.

Bolesnici su uglavnom hospitalizirani prvih nekoliko dana nakon pojave simptoma bolesti, a u rasponu od prvog do 12. dana trajanja bolesti. Prosječno trajanje bolesti prije hospitalizacije za sve bolesnike iznosilo je 3,8 dana, za djecu 2,9, a za odrasle 4,4 dana.

Ukupni broj dana provedenih na bolničkom liječenju iznosio je 1 674, s prosječnim trajanjem hospitalizacije od

9,9 dana (raspon 1–119 dana). Kod djece je trajanje hospitalizacije bilo znatno kraće i prosječno je iznosilo 5,6 dana, a kod odraslih 12,4 dana.

Prosječna najviša tjelesna temperatura koja je zabilježena tijekom bolesti iznosila je kod djece i odraslih 39,2 °C (raspon 37,0 – 41,2 °C). Najviša tjelesna temperatura zabilježena je najčešće u trećem danu trajanja bolesti.

Prosječna vrijednost sedimentacije eritrocita iznosila je 34,0 mm/1. sat s rasponom od 2 – 130. Kod djece je zabilježena niža vrijednost, prosječno 26,3 mm/1. sat, a kod odraslih viša, prosječno 38,5 mm/1. sat. Broj leukocita kod prijema u bolnicu prosječno je iznosio $8,7 \times 10^9/L$ s rasponom od 0,9 – $55,7 \times 10^9/L$. Djeca su imala nešto više prosječne vrijednosti od odraslih (9,4 : $8,3 \times 10^9/L$). Vrijednost CRP-a prosječno je iznosila 61,0 mg/L (raspon: 0,3 – 496,0), a kod djece je bila znatno niža (46,6 mg/L) nego u odraslih (69,7 mg/L). Vrijednost CK je određena u 58/169 bolesnika, a prosječno je iznosila 317,6 U/L (raspon 5 – 2 733). Prosječna vrijednost za 14/64 djece iznosila je 156,1 U/L i bila je znatno niža od prosječne vrijednosti u odraslih (368,9 U/L). Zaključno, u odnosu na odrasle, djeca su prije dolazila u bolnicu i imala su znatno kraći boravak u bolnici, a u njih su zabilježene statistički

značajno niže vrijednosti CRP-a, CK i sedimentacije eritrocita (Tablica 2).

EKG je učinjen u 144/169 bolesnika, a patološki nalaz opisan je u njih 77 (53,4 %). Oseltamivirom je liječeno 135/169 (79,9 %) bolesnika, a u većine je primjena započeta nakon 48 sati od pojave prvih simptoma bolesti. Liječenje antibioticima provedeno je u 100 (59,2 %) bolesnika. Znatno je veći postotak odraslih liječenih oseltamivirom i antibioticima nego djece (Tablica 2).

Rizični čimbenici

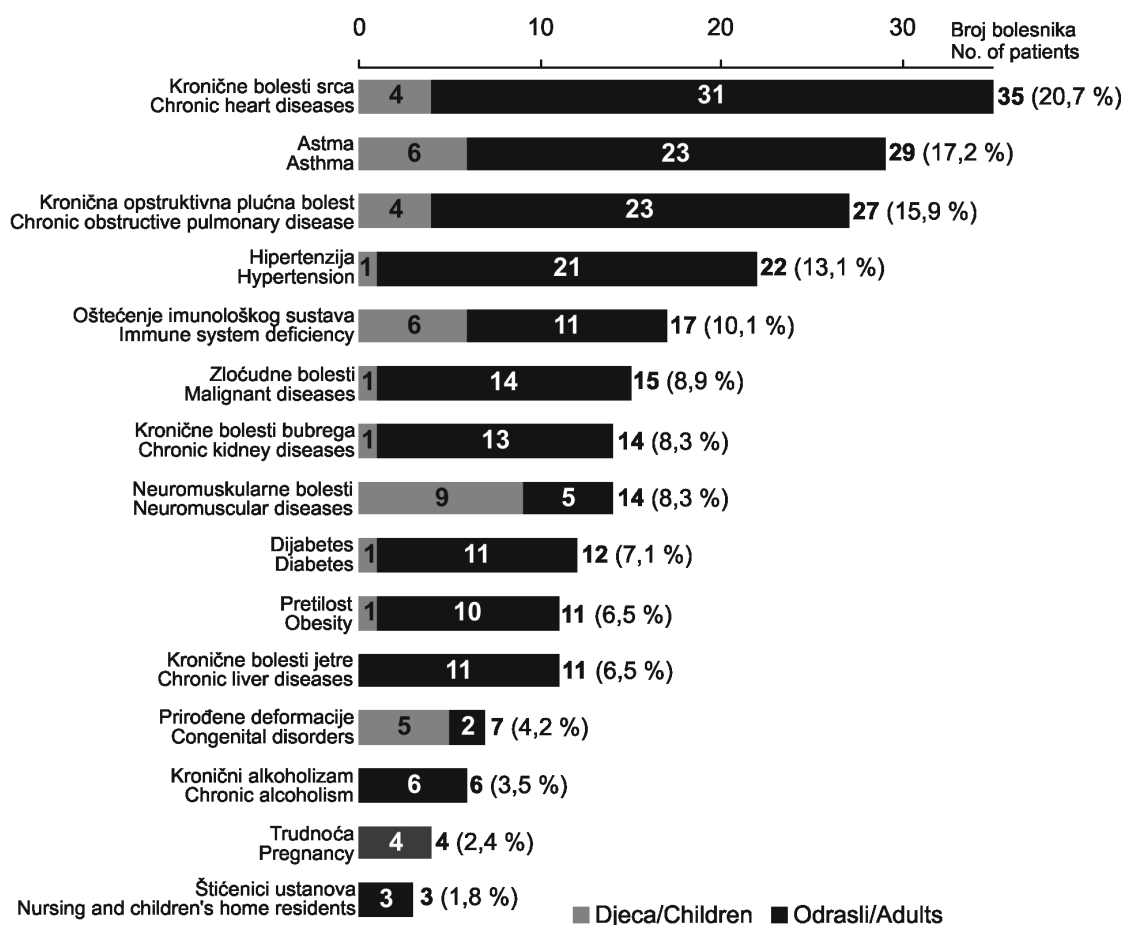
U svih 169 bolesnika s dokazanim A (H1N1) pandemijskim virusom influence ukupno je registrirano 227 rizičnih čimbenika (kronične bolesti i druga poticajna stanja). Rizični čimbenici zabilježeni su kod 95 (56,2 %) bolesnika (prosječno 2,4 rizična čimbenika po bolesniku), dok 74 bolesnika nisu imala niti jedan rizični čimbenik. U odraslih su rizični čimbenici zabilježeni znatno češće i u većem broju nego u djece. U 68/105 (64,8 %) odraslih bolesnika ukupno je registrirano 188 rizičnih čimbenika, prosječno 2,8. U 27/64 (42,2 %) djece zabilježeno je samo 39 ili prosječno 1,4 rizična čimbenika po bolesniku što je dvaput manje nego u odraslih.

Tablica 2. Kliničke i laboratorijske značajke hospitaliziranih bolesnika (djeca i odrasli) s dokazanim virusom influence A (H1N1) 2009
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of hospitalized patients (children and adults) with confirmed influenza A (H1N1) 2009 virus

Kliničke i laboratorijske značajke / Clinical and laboratory characteristics	Ukupno / Total	Djeca /Children (0–17 g./yrs)	Odrasli/Adults (≥18 g./yrs)	p
Ukupan broj hospitaliziranih bolesnika / Total number of hospitalized patients	562	154	408	
Bolesnici s dokazanim pandemijskim virusom / Patients with confirmed pandemic virus	169 (30,1 %)	64 (41,6 %)	105 (25,7 %)	0,0004*
Dob (godine) /Age (years)	30,2 ± 23,1	5,6 ± 5,1	45,2 ± 15,9	
Dan bolesti pri prijemu / Day of illness on admission	3,8 ± 2,1	2,9 ± 1,4	4,4 ± 2,3	<0,0001*
Duljina hospitalizacije (dani) / Duration of hospitalization (days)	9,9 ± 14,5	5,6 ± 5,7	12,4 ± 17,4	0,0371*
Temperatura / Temperature (°C)	39,2 ± 0,7	39,2 ± 0,7	39,2 ± 0,7	0,5883
Sedimentacija eritrocita (mm/1. sat) / Erythrocyte sedimentation rate (mm/1 hour)	34,0 ± 27,0	26,3 ± 23,3	38,5 ± 28,1	0,0051*
Broj leukocita / Number of leukocytes ($\times 10^9/L$)	8,7 ± 5,7	9,4 ± 7,1	8,3 ± 4,5	0,2321
C-reaktivni protein / C-reactive protein (mg/L)	61,0 ± 73,1	46,6 ± 76,2	69,7 ± 70,1	0,0461*
Kreatin-kinaza / Creatine kinase (U/L)	317,6 ± 452,0	156,1 ± 202,3	368,9 ± 497,5	0,0131*
Bolesnici s čimbenicima rizika / Patients with risk factors	95 (56,2 %)	27 (42,2 %)	68 (64,8 %)	0,0067*
Bolesnici s komplikacijama / Patients with complications	117 (69,2 %)	35 (54,7 %)	82 (78,1 %)	0,0025*
Broj bolesnika liječenih antivirusnim lijekovima / Number of patients treated with antiviral drugs	137 (81,1 %)	43 (67,2 %)	94 (89,5 %)	0,0007*
Broj bolesnika liječenih antibioticima / Number of patients treated with antibiotic drugs	102 (60,4 %)	23 (35,9 %)	79 (75,2 %)	<0,0001*
Broj umrlih / Lethal outcome	4 (2,4 %)	0	4 (3,8 %)	

p – statistička značajnost/statistical significance

*Statistički značajna razlika između djece i odraslih / Statistically significant difference between children and adults (p<0,05)



Slika 2. Čimbenici rizika u hospitaliziranih bolesnika s laboratorijski dokazanim virusom influenza A (H1N1) 2009
Figure 2. Risk factors in hospitalized patients with laboratory confirmed influenza A (H1N1) 2009 virus

Najučestalije prisutni rizični čimbenici (slika 2) bile su kronične plućne bolesti – astma u 29 (17,2 %) bolesnika i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) u 27 (15,9 %) bolesnika. Dakle, u 56/169 (33,1 %) bolesnika, odnosno u čak 43,8 % odraslih i 15,6 % djece zabilježena je jedna od ovih bolesti. Po učestalosti slijede kronične bolesti srca (bez hipertenzije) u 35 (20,7 %) bolesnika. U djece su u većem postotku nego u odraslih zabilježene neuromuskularne bolesti 9/64 (14,0 %) i prirodne deformacije 5/64 (7,8 %), a svi ostali rizični čimbenici bili su češći u odraslih bolesnika. Hospitalizirane su četiri trudnice s dokazanim pandemijskim virusom influence, od kojih je jedna umrla.

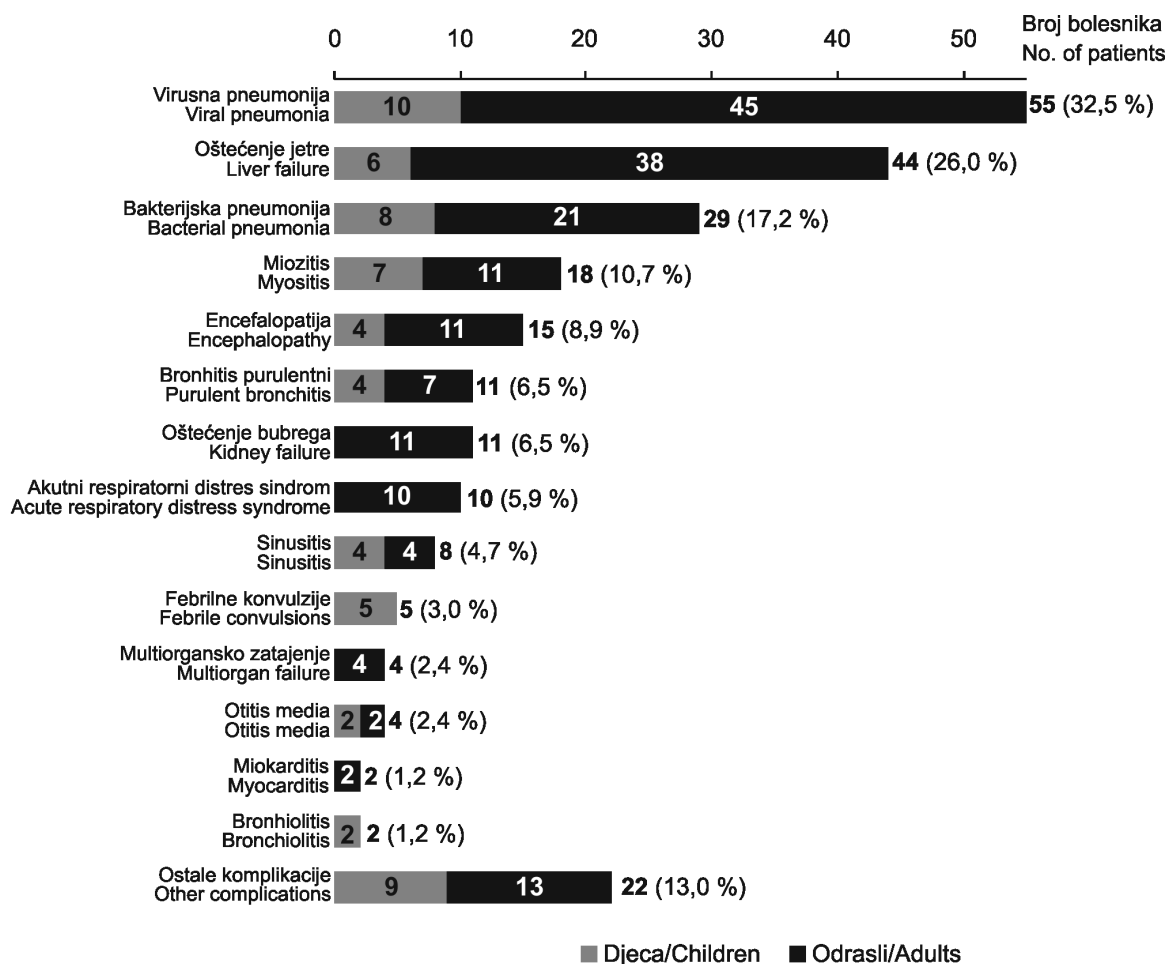
Komplikacije

U svih 169 bolesnika s dokazanim A (H1N1) pandemijskim virusom influence ukupno je registrirano 240 komplikacija bolesti. Različite komplikacije registrirane su u 117 (69,2 %) bolesnika, a 52 (30,8 %) bolesnika nisu imala komplikacija. Dakle, u 117 bolesnika s komplikacijama prosječno je zabilježeno 2,1 komplikacija po bolesniku.

Komplikacije su se češće pojavljivale i prosječno su bile teže u odraslih nego u djece. U 82/105 (78,1 %) odraslih ukupno je registrirano 179 rizičnih komplikacija, prosječno 2,2 po bolesniku. U 35/64 (54,7 %) djece zabilježena je 61 komplikacija, prosječno 1,7 po bolesniku.

Pneumonija je bila najučestalija komplikacija, a registrirana je u 84/169, odnosno u svakog drugog hospitaliziranog bolesnika s dokazanim virusom. Pneumonija je bila mnogo češća komplikacija u odraslih nego u djece (62,9 % : 28,1 %). Primarna virusna pneumonija registrirana je dvaput češće od sekundarne bakterijske (55:29 bolesnika). U djece je zabilježeno gotovo jednako virusnih i bakterijskih pneumonija (10:8), a u odraslih je virusnih bilo dva puta više (45:21).

Iza pneumonije, druga po učestalosti komplikacija bilo je oštećenje jetre koje je registrirano na osnovi povišenih vrijednosti serumskih aminotransferaza: aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) i gama-glutamil-transferaze (GGT), što je registrirano u 44 (26,0 %) bolesnika. Ova je komplikacija zabilježena u 6 (9,4 %) djece i 38 (36,2 %) odraslih. Ako se od ukupno 38



Slika 3. Komplikacije u hospitaliziranih bolesnika s laboratorijski dokazanim virusom influence A (H1N1) 2009

Figure 3. Complications in hospitalized patients with laboratory confirmed influenza A (H1N1) 2009 virus

odraslih bolesnika s oštećenjem jetre oduzme 11 bolesnika koji u anamnezi imaju kroničnu bolest jetre kao čimbenik rizika, preostalih 27/105 komplikacija čini 25,7 %.

Značajnije oštećenje bubrežne funkcije, ARDS te multiorgansko zatajenje registrirani su samo u odraslih bolesnika. U djece su u većem postotku nego u odraslih zabilježeni sinusitis i otitis, a febrilne konvulzije i bronhiolitis, naravno, samo u djece (Slika 3).

Najteže komplikacije zabilježene su u četiri bolesnika sa smrtnim ishodom u kojih je laboratorijski dokazan virus influence A (H1N1) 2009. Svi su oni imali bilateralnu virusnu pneumoniju s ARDS-om i multiorgansko zatajenje, a neposredni uzrok smrti bili su u jednog bolesnika plućna embolija, u drugog intrakranijsko krvarenje, dok su dva bolesnika umrla od septičkog šoka.

Tablica 3. Težina bolesti u hospitaliziranih bolesnika (djeca i odrasli) s dokazanim virusom pandemijske influence

Table 3. Severity of illness in hospitalized patients (children and adults) with confirmed pandemic influenza virus

Klinički oblik bolesti / Severity of illness	Broj bolesnika / Number of patients			p
	Ukupno / Total	Djeca / Children (0–17 g./yrs)	Odrasli / Adults (≥18 g./yrs)	
Laka / Minor	25 (14,8 %)	19 (29,7 %)	6 (5,7 %)	0,0164*
Srednje teška / Moderately severe	105 (62,1 %)	32 (50,0 %)	73 (69,5 %)	0,0001*
Teška / Severe	35 (20,7 %)	13 (20,3 %)	22 (21,0 %)	0,173
Vrlo teška / Very severe	4 (2,4 %)	0	4 (3,8 %)	
Ukupno / Total	169	64	105	

p – statistička značajnost/statistical significance

*Statistički značajna razlika između djece i odraslih / Statistically significant difference between children and adults ($p < 0,05$)

Osim manjeg broja rizičnih čimbenika i komplikacija bez smrtnog ishoda, te kraćeg boravka u bolnici, djeca su u prosjeku u odnosu na odrasle bolesnike imala znatno blaži oblik bolesti (Tablica 3).

Smrtni ishod bolesti

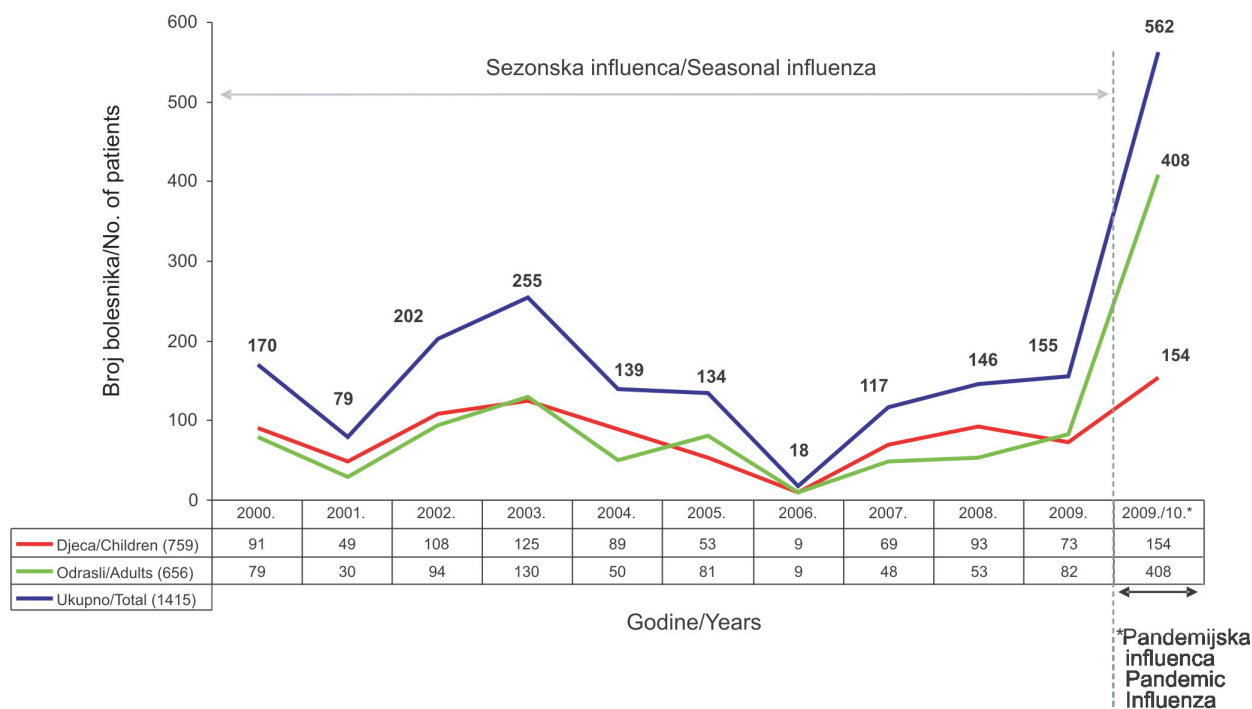
U sezoni pandemijske influence 2009./2010. umrlo je 15 odraslih bolesnika od kojih 13 muškaraca i dvije žene. Virus A (H1N1) 2009 dokazan je u četvero umrlih. U jedinici intenzivne skrbi odraslih liječeno je 14/15 umrlih bolesnika. Prosječna dob umrlih iznosila je 45,6 godina (raspon 23 – 79 godina). Najviše smrtnih ishoda bolesti (7/15) bilo je u dobnoj skupini 40–49 godina (Slika 1). Dvije trećine (10/15) bolesnika koji su umrli hospitalizirani su u studenome (Tablica 1).

Bolesnici sa smrtnim ishodom u prosjeku nisu imali veći broj ili izraženiju težinu rizičnih čimbenika od bolesnika koji su izliječeni. Na osnovu anamnestičkih i kliničkih podataka najčešće su kao rizični čimbenici zabilježeni alkoholizam, kronična bolest jetre, dijabetes i kardiomiopatija. Umrlo je jedna trudnica te po jedan bolesnik s Downovim sindromom, stenozom aorte, KOPB, hipertenzijom i patološkom debljinom. Samo su tri bolesnika imala po dva rizična čimbenika. U četiri umrla bolesnika nije registriran niti jedan rizični čimbenik, a svi su bili mlađi od 50 godina.

Bolesnici sa smrtnim ishodom imali su brojne i različite komplikacije. Primarna virusna pneumonija registrirana je u 13/15 bolesnika, a u svih se razvio ARDS s potrebom mehaničke ventilacije. U dva starija bolesnika registrirana je sekundarna bakterijska pneumonija. Infarkt miokarda registriran je u tri, a akutni miokarditis i plućna embolija u jednog bolesnika. Svi bolesnici liječeni u jedinici intenzivne skrbi bili su na mehaničkoj ventilaciji, dok je izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO, engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) primijenjena u njih pet, hemodijaliza u sedam, te postupak hipotermije u jednoga bolesnika.

Usporedba pandemijske i sezonske influence

Odjel za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Zagrebu registrirao je 58 255 oboljelih od pandemijske influence, dok je prosječan broj oboljelih od sezonske influence iznosio oko 100 000 godišnje. Unatoč tomu, broj hospitaliziranih bolesnika u pandemijskoj sezoni 2009./2010. u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu četverostruko (562:141) je veći od desetogodišnjeg prosjeka. U razdoblju od 1. siječnja 2000. do 30. lipnja 2009. godine bolnički je liječeno 1 415 bolesnika sa sezonskom influencom. Smrtni ishod zabilježen je u 22 (1,5 %) bolesnika, a od pandemijske influence umrlo je 15 (2,7 %) hospitaliziranih bolesnika. Prosječna životna dob umrlih od sezonske influence bila je 77,3 godine, a umrlih od pandemijske influence 45,6 godina.



Slika 4. Hospitalizirani bolesnici (djeca i odrasli) s influencom liječeni u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u razdoblju od 2000. do 2010. godine

Figure 4. Patients (children and adults) with influenza hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević" in Zagreb in the period from 2000 until 2010

Istodobno, tijekom ranijih epidemija sezonske influenze hospitalizirano je više djece do 18 godina (53,6 %) nego odraslih (46,4 %). Dakle, u pandemijskoj je influenci 2,7 puta više hospitalizirano odraslih nego djece (408 : 154), dok su u ranijim sezonama zbog sezonske influenze djeca bila 1,2 puta više hospitalizirana od odraslih (759 : 656) (Slika 4). Muški spol bio je zastupljeniji i u sezonskoj (56,2 %) i u pandemijskoj influenci (58,5 %).

Nameće se zaključak da je pandemijska influenza u hospitaliziranih bolesnika bila znatno teža i smrtonosnija bolest u usporedbi sa sezonskom, posebno u dobnoj skupinama mlađih odraslih bolesnika, iako pandemijom nije bio zahvaćen veći postotak pučanstva.

Rasprava

Nakon dugog iščekivanja nove pandemije influenze i zastrašujuće prijetnje da bi virus ptičje gripe A (H5N1) mogao poprimiti pandemijske osobine, u proljeće 2009. godine pojavljuje se novi virus influenze A (H1N1) s pandemijskim značajkama. Bolest se najprije, već u proljeće, pojavljuje u Meksiku i Kaliforniji, a potom se u ljetnim mjesecima proširuje diljem svijeta [1, 3]. Osim netipične izvansezonske pojavnosti i brzog širenja (što je značajka pandemijskog virusa), intenzitet zahvaćenosti pučanstva i klinička prezentacija bolesti bitno se ne razlikuju od sezonske influenze [16, 17]. Kao i kod sezonske influenze, golema većina ljudi inficiranih pandemijskim virusom influenze ima vrlo blagi oblik bolesti [18–20].

No, virus katkad uzrokuje i teške, odnosno vrlo teške i pogibeljne oblike bolesti sa zahvaćenošću i slomom funkcije brojnih organskih sustava [7, 8, 17, 21]. Ubrzo se iskustveno spoznaje da pandemijski virus influenze A (H1N1) 2009 ipak ima i druge epidemiološke i kliničke posebnosti, uključujući učestaliju pojavu u mlađih nego u stariji, proporcionalno više teških i smrtonosnih oblika bolesti u mlađim dobnoj skupinama, neke nove rizične čimbenike i komplikacije [5–8, 22]. Svakako treba spomenuti i do sada nerazjašnjenu činjenicu o relativno učestalom teškom obliku bolesti, pa i sa smrtnim ishodom, u mlađih i prethodno zdravih ljudi. U izvješćima iz pojedinih centara, među umrlima je 20–45 % bolesnika mlađih od 50 godina koji nisu imali niti jedan poznati rizični čimbenik [8, 17, 22–25]. Većina naših umrlih bolesnika (13/15) bili su mlađi od 55 godina, nisu imali veći broj rizičnih čimbenika od preživjelih, a u tri bolesnika nije zabilježen niti jedan čimbenik rizika.

Stariji od 60 godina rjeđe su oboljevali od mlađih, a to se tumači postojanjem određene imunosti u njih, odnosno prisutnošću protutijela s velikim stupnjem podudarnosti prema antigenima pandemijskog virusa. Takva protutijela otkrivena su u više od trećine starijih koji su došli u kontakt s prvobitnom formom sezonskog virusa A (H1N1) koji je cirkulirao do 1957. godine, kada ga je potisnuo virus A

(H2N2), uzročnik azijske pandemije. Zaštitna protutijela nisu otkrivena u mlađih od 18 godina, a u dobnoj skupini 18–60 godina otkrivena su u niskom postotku [26].

Najvažniji čimbenici rizika u pandemijskoj influenci jesu kronične plućne bolesti: astma i KOPB. Gotovo polovica hospitaliziranih bolesnika, poglavito kada je riječ o djeci, u kliničkim izvješćima iz SAD-a i Velike Britanije ima astmu kao rizični čimbenik težeg oblika bolesti, a u odraslih je to vrlo često KOPB [7, 8, 17, 20, 27]. Ove kronične bolesti zabilježene su u 44 % naših odraslih bolesnika, a u djece znatno rjeđe.

Prema sjevernoameričkim i nekim europskim izvješćima u važne čimbenike rizika ubrajaju se patološka pretilost [6, 8, 23, 28] i trudnoća [9, 29, 30]. Od naših 105 odraslih bolesnika s dokazanim pandemijskim virusom bile su četiri trudnice od kojih je jedna umrla. Patološka pretilost zabilježena je u 11/169 bolesnika. Dakle, u nas ovi rizični čimbenici nisu visoko rangirani po učestalosti.

Posebna je karakteristika pandemijskog A (H1N1) 2009 virusa povezanost s velikim brojem primarnih virusnih pneumonija u mlađih bolesnika, koje se registriraju već na samom početku bolesti, za razliku od sezonske influenze koja je praćena sekundarnom bakterijskom pneumonijom kao najčešćom komplikacijom, koja se pojavljuje poglavito u starijih ljudi i kroničnih bolesnika, obično u drugom tjednu bolesti [18, 19, 25]. Pandemijski virus A (H1N1) putem sijalične kiseline ima sposobnost vezanja na stanice površinskog epitela u donjem dijelu dišnog sustava, a sezonski virusi se vežu na stanice u gornjem dijelu dišnog sustava [31]. Time se objašnjava mnogo češća zahvaćenost pluća s teškim oblicima bolesti, uključujući ARDS, respiratornu insuficijenciju i multiorgansko zatajenje [7, 8, 17, 25].

U naših bolesnika pneumonija je bila najučestalija komplikacija, a dvaput je češće registrirana u odraslih nego u djece, kao i u svih bolesnika sa smrtnim ishodom bolesti. ARDS je bio česta pridružena komplikacija virusne pneumonije, temeljni razlog respiratorne insuficijencije i potrebe za mehaničkom ventilacijom [21]. U razvijenim centrima tvrdokorni ARDS u najtežih bolesnika s djelomičnim je uspjehom razrješavan kompliciranim postupkom ECMO [6–8, 20, 24]. Kao i u ostalim centrima, sličan je postotak naših odraslih bolesnika liječen u jedinici intenzivne skrbi. Unatoč primjeni svih raspoloživih metoda liječenja, smrtnost je iznosila 26 %.

Za razliku od američkih i nekih europskih izvješća [8, 19, 20, 22, 27], u nas je hospitaliziran manji broj djece, ona su u prosjeku imala znatno manji broj rizičnih čimbenika i komplikacija u usporedbi s odraslima, a nije umrlo niti jedno dijete. Relativno mali broj djece s upalom uha, kao inače najčešćom komplikacijom influenze u djece, može se protumačiti činjenicom da su se u pandemijskoj influenci općenito mnogo rjeđe pojavljivale bakterijske komplikacije. Zato podatak o relativno čestom smještaju djece

u jedinicu intenzivne skrbi, indirektno više govori o vrlo strogim kriterijima za smještaj odraslih bolesnika u jedinicu intenzivne skrbi. Naime, u studenome i prvog polovici prosinca u bolnici je hospitaliziran veliki broj bolesnika s respiratornom insuficijencijom i drugim komplikacijama koji zbog zauzetosti kapaciteta nisu mogli biti liječeni u jedinici intenzivne skrbi.

Pandemijski virus influenza A (H1N1) 2009 u nas je uspješnije dijagnosticiran u djece (prije su hospitalizirana, dulje izlučuju virus) i u teških bolesnika, jer je bronhoalveolarni lavat bolji uzorak.

Iako je broj prijavljenih bolesnika s pandemijskom influencom u Hrvatskoj iznosio samo polovicu prosječnog broja bolesnika sa sezonskom influencom [12, 18], broj bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu četverostruko je veći od desetogodišnjeg prosjeka. Od pandemijske influenzae umrlo je dvaput više hospitaliziranih bolesnika nego od sezonske, a u prosjeku su bili mlađi 28 godina.

Zaključak

Iako pandemijom nije bio zahvaćen veći postotak pučanstva, u usporedbi sa sezonskom influencom, pandemijski je virus influenza A (H1N1) 2009 u sezoni 2009./2010. godine uzrokovao mnogo težu bolest s višestrukim povećanjem broja hospitaliziranih i umrlih bolesnika. U našoj dječjoj populaciji nije bilo bitnih razlika između kliničke prezentacije sezonske i pandemijske influenzae. No, u odraslih je pandemijska influenza bila znatno teža i smrtonosnija bolest, posebno u skupini mladih odraslih bolesnika u dobi od 20–50 godina.

Literatura

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children – Southern California, March–April 2009. *MMWR* 2009;58:400–2.
- [2] Scalera NM, Mossad SB. The first pandemic of the 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A (H1N1) virus. *Postgrad Med* 2009;121:43–7.
- [3] Svjetska zdravstvena organizacija. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Statement to the press by WHO Director-General Dr Margaret Chan. 11 June 2009. Dostupno: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic-phase6-20090611/en/index.html
- [4] Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 2009;45:169–73.
- [5] McLean E, Pebody RG, Campbell C, i sur. Pandemic (H1N1) 2009 influenza in the UK: clinical and epidemiological findings from the first few hundred (FF100) cases. *Epidemiol Infect* 2010;138:1531–41.
- [6] Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, i sur. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935–44.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) – New York City, May 2009. *MMWR* 2010;58:1436–40.
- [8] Louie JK, Acosta M, Winter K, i sur. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896–902.
- [9] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, i sur. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451–8.
- [10] Kuzman I, Francetić I. Mjesto i uloga oseltamivira – danas. *Pharmaca* 2006;44:1–13.
- [11] Uyeki T. Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A(H1N1). *N Engl J Med* 2009;361:110.
- [12] Hrvatski zavod za javno zdravstvo Zagreb. Dostupno: <http://www.hzjz.hr>
- [13] Svjetska zdravstvena organizacija. Viral gene sequences to assist update diagnostics for swine influenza A(H1N1). Geneva: WHO;2009 April 25. Dostupno: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/swineflu_genesequences_20090425.pdf
- [14] Petrovečki M. Uzorak i populacija. U: Marušić M, ur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2008;50–9.
- [15] Petrovečki M. Obradba podataka. U: Marušić M, ur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2008;97–115.
- [16] Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708–19.
- [17] Girard MP, Tam JS, Assossou OM, i sur. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine* 2010;28:4895–902.
- [18] Kuzman I. Virusi influenzae. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, i sur. *Infektologija*. Zagreb: Profil, 2006;490–6.
- [19] Fisher MC. Novel H1N1 pandemic. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:911–4.
- [20] Belongia EA, Irving SA, Waring SC, i sur. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009(H1N1), 2008–2009 (H1N1), and 2007–2008 (H3N2) infections. *JAMA* 2010;304:1091–8.
- [21] Kutleša M, Santini M, Krajinović V, i sur. Novel observations during extracorporeal membrane oxygenation in patients with ARDS duo to H1N1 pandemic influenza. *Wien Klin Wochenschr* 2011. – u tisku.
- [22] Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJM, Hashim A, i sur. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax* 2010;65:645–51.
- [23] Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, i sur. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872–9.
- [24] Bishop JP, Murnane MP, Owen R. Australia's winter with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009;361:2591–4.
- [25] Patel M, Dennis A, Flutter C, i sur. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth* 2010;104(2):128–42.
- [26] Hancock K, Veguilla V, Lu X, i sur. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361(20):1945–52.

- [27] Jain R, Goldman RD. Novel influenza A(H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care* 2009;25:791–6.
- [28] Louie JK, Acosta M, Samuel MC. A novel risk factor for a novel virus: Obesity and 2009 pandemic influenza A(H1N1). *Clin Infect Dis* 2011;52:1–12.
- [29] Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, i sur. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517–25.
- [31] Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, i sur. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010;362:27–35.
- [31] Childs RA, Palma AS, Wharton S, i sur. Receptor-binding specificity pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009;27:797–9.