

Pandemijska influenza: izvješće iz Osijeka

Pandemic Influenza: a Report from Osijek

Ljiljana Perić, Ivana Pavlović

Klinika za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku

KBC Osijek

31000 Osijek, J. Huttlera 4

Sažetak Retrospektivno smo analizirali povijesti bolesti hospitaliziranih bolesnika s influencom u Klinici za infektologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. studenog 2009. do 28. veljače 2011. godine. Analizirali smo dob, spol, mjesec prijma u bolnicu, trajanje bolesti u danima i trajanje hospitalizacije u danima s težištem na težinu bolesti, komplikacije, rizične čimbenike, laboratorijske nalaze i terapiju. Ambulantno je pregledano 279 bolesnika oboljelih od pandemijske influence. Od toga je hospitalizirano 139 bolesnika (49,8%), a virus pandemijske influence A(H1N1) dokazan je RT-PCR-metodom u 28 bolesnika (20,1%). Hospitalizirana su 54 djeteta (do 18 godina) (38,8%) i 85 odraslih (61,2%). Rizični čimbenici zabilježeni su kod 30,9% hospitaliziranih bolesnika, najzastupljenije su bile kronične srčane bolesti i hipertenzija, dok su kronične plućne bolesti na drugome mjestu. Od komplikacija se najčešće javlja pneumonija, registrirana je u 50 hospitaliziranih bolesnika (36%). U Jedinicu za intenzivno liječenje primljeno je 9 bolesnika, u svih je dokazan virus influence A(H1N1), a smrt je uslijedila u jednog bolesnika.

Ključne riječi: pandemijska influenza, epidemiologija, klinička slika, terapija, rizični čimbenici, komplikacije

Summary We conducted a retrospective study of the medical records of patients diagnosed with influenza and hospitalized at the Clinic for Infections of the Clinical Hospital Centre Osijek in the period from 1 November 2009 to 28 February 2011. Age, sex, month of admission, duration of the disease and of hospitalization in days, severity of illness, complications, risk factors, laboratory results and therapy were analyzed. We examined 279 patients at our Clinic, and hospitalized 139 (49.8%). Influenza A /H1N1 virus was detected in 28 patients (20.1%) by the RT-PCR method. Among hospitalized patients, there were 54 children (38.8%) and 85 adults (61.2%). Risk factors were found in 30.9% of hospitalized patients, and the most common were chronic cardiac diseases and hypertension followed by chronic pulmonary diseases. The most common complication was pneumonia, found in 50 (36%) of our hospitalized patients. The number of patients treated in our intensive care unit was 9, and influenza A(H1N1) virus was detected in all of them. One patient died.

Key words: pandemic influenza, epidemiology, clinical presentation, therapy, risk factors, complications

Znatnije promjene u genomu virusa influence dovode do pojave pandemije. U ožujku 2009. godine pojavio se novi virus influence A(H1N1), u Meksiku (1), koji se ponashao pandemijski, što je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) i potvrdila 11. lipnja 2009. godine.

Nazvan je virusom svinjske gripe, nastao je preslagivanjem genoma ranije cirkulirajućega sjevernoameričkog virusa svinjske gripe (koji je nastao preslagivanjem genoma jednoga svinjskog, ptičjeg i humanog virusa) i euroazijskoga svinjskog virusa (2, 3).

U Hrvatskoj je 2009/2010. godine registrirano 58.255 oboljelih, umrlo je 58. Godine 2010/2011. bilo je 55.713 oboljelih te 28 umrlih (4).

Cilj rada

Cilj je rada prikazati epidemiološke, kliničke i laboratorijske značajke pandemijske svinjske gripe u naših bolesni-

ka u razdoblju od studenoga 2009. do veljače 2011. godine s posebnim osvrtom na rizične čimbenike i komplikacije bolesti.

Bolesnici i metode

Retrospektivno smo analizirali povijesti bolesti hospitaliziranih bolesnika s influencom u Klinici za infektologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. studenoga 2009. do 28. veljače 2011. godine. Analizirali smo dob, spol, mjesec prijma u bolnicu, trajanje bolesti u danima i trajanje hospitalizacije u danima s težištem na težinu bolesti, komplikacije, rizične čimbenike, laboratorijske nalaze i terapiju.

Dijagnozu influence postavili smo na temelju kliničkih pokazatelja (visoke temperature, glavobolje, klonulosti, mialgije, artralgijske, kašlja i zaduhe) te laboratorijskih nalaza (leukocita, trombocita, C-reaktivnog proteina, kreatinin kinaze, sedimentacije eritrocita), u težih bolesnika uzimali

smo obrisak ždrijela za virološku obradu koja je učinjena u Nacionalnom centru za influencu pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, postupkom lančane reakcije polimerazom u stalnom vremenu (RT-PCR metodom).

Podaci su prikazani s pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije.

Rezultati

U razdoblju od 1. studenoga 2009. do 28. veljače 2011. godine ambulantno je pregledano 279 bolesnika oboljelih od pandemijske influenze. Od toga je hospitalizirano 139 bolesnika (49,8%), a virus pandemijske influenze A(H1N1) dokazan je u 28 bolesnika (20,1%).

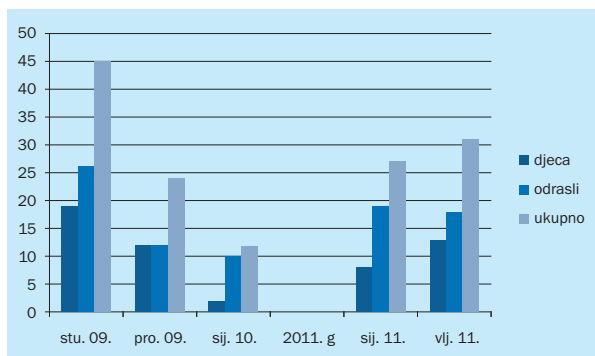
Hospitalizirana su 73 muškarca (52,5%) te 66 žena (47,5%).

Rezultati se odnose na dvije sezone influenze: prvu, pandemijsku 2009/2010. godine i sljedeću 2010/2011. godine u kojoj je također bio dominantan pandemijski virus A(H1N1).

Prvi oboljeli od pandemijskog virusa influenze javljaju se krajem kolovoza 2009. godine, srednjoškolci nakon povratka s maturalnih putovanja iz Španjolske. Hospitalizirana su 4 maturanta, a u jednog je izoliran virus influenze A(H1N1) iz obriska ždrijela.

Prva sezona influenze počinje u Osječko-baranjskoj županiji u studenome 2009. godine i traje do početka siječnja 2010. godine. U tom razdoblju ambulantno je pregledano 189 bolesnika, a hospitaliziran je 81 bolesnik (42,8%), od toga je 33-je djece do 18 godina (40,7%).

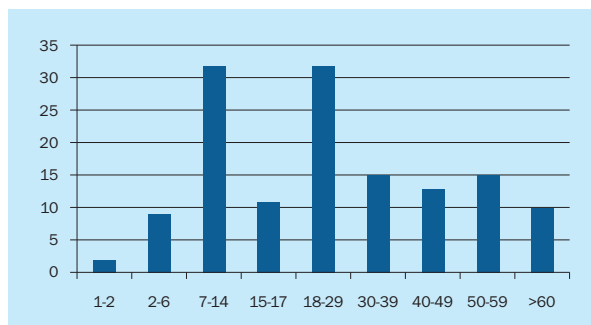
Druga sezona influenze počinje kasnije nego prva i traje od siječnja 2011. do veljače 2011. godine, ukupno je ambulantno pregledano 90, a hospitalizirano 58 bolesnika (64,4%), od toga je 21 dijete do 18 godina (34,5%). U obje sezone dominantan je virus pandemijske influenze A(H1N1) (slika 1).



Slika 1. Broj hospitaliziranih pacijenata u razdoblju 2009-2011. godine u odnosu prema mjesecu hospitalizacije

Od ukupnog broja hospitaliziranih (u dvije sezone influenze) hospitalizirana su 54 djeteta do 18 godina (38,8%) i 85 odraslih (61,2%).

Najveći broj hospitaliziranih bio je u grupi od 7 do 14 godina – 32 (23%) i od 18 do 29 godina – 32 (23%). Raspodjela prema dobnim skupinama prikazana je na slici 2.



Slika 2. Raspodjela hospitaliziranih prema dobnim skupinama

Od 139 hospitaliziranih bolesnika virus pandemijske influenze dokazan je u 28 bolesnika (20,1%). Prosječna dob bila je 30,4 godine, u rasponu od 2 do 83 godine.

Bolesnici su hospitalizirani od 1. do 10. dana od početka bolesti, prosjek je 4 dana. Prosječna duljina hospitalizacije bila je 6,5 dana u rasponu od 4 do 19 dana.

Tjelesna temperatura iznad 38 °C bila je u 98,5% hospitaliziranih bolesnika. Suhi, podražajni kašalj javljao se 2. i 3. dana bolesti u 71,2% bolesnika. Glavobolja je bila prisutna u 48,2% hospitaliziranih, a bol u mišićima i zglobovima u 46%. Zaduho pri prijmu imalo je 9,3% bolesnika (tablica 1).

Tablica 1. Simptomi bolesti 1. dana hospitalizacije

Simptomi	Broj bolesnika
Febrilitet iznad 38 °C	137 (98,5%)
Glavobolja	67 (48,2%)
Mialgije i artralgije	64 (46%)
Klonulost	60 (43,2%)
Kašalj	99 (71,2%)
Zaduha	13 (9,3%)

Prosječna vrijednost sedimentacije eritrocita bila je 18,2 mm/1 h (u rasponu od 5 do 88).

Srednja vrijednost leukocita tijekom hospitalizacije u bolesnika u prosjeku je iznosila $4,3 \times 10^9/L$ u rasponu od 0,9 do 17,8. U 61 bolesnika (43,9%) zabilježena je leukopenija. Najniža vrijednost trombocita tijekom hospitalizacije u bolesnika je iznosila $9 \times 10^9/L$, prosječna vrijednost $164,3 \times 10^9$ u rasponu od 9 do 334. U 45 bolesnika (32,3%) zabilježena je trombocitopenija, a u dva bolesnika vrijednosti trombocita bile su 9 i 12×10^9 te su primali nadoknadu trombocita.

Kreatinin kinaza određena je u 106 bolesnika, prosječna vrijednost bila je 313,4 U/L u rasponu od 46 do 8.249 U/L, povišenje vrijednosti zabilježeno je u 26 bolesnika (24,5%).

Prosječna vrijednost C-reaktivnog proteina bila je 35,8 od (0,4 do 382 mg/L) (tablica 2).

Rendgenska snimka pluća učinjena je u 111 bolesnika (79,8%), od kojih je 50 (45%) imalo upalni infiltrat na plućima, što je i najčešća komplikacija.

Čimbenici rizika uočeni su u 43 hospitalizirana bolesnika (30,9%), od toga najučestaliji rizični čimbenik bila je kronična bolest srca u 7 (16,2%), slijede astma u 6 (13,9%), pretilost u 5 (11,6%), zloćudne bolesti 4 (9,3%), KOPB 2 (4,6%), trudnoća 2 (4,6%) i drugo – vidi sliku 3. i tablicu 3.

Hospitalizirane su dvije trudnice s dokazanim pandemijskim virusom influence, od kojih je jedna imala virusnu pneumoniju (dijagnosticiranu auskultacijski), obje su izliječene, bez antivirusne terapije.

Oseltamivirom je liječeno 106 hospitaliziranih bolesnika (76,8%), a antibiotike je primalo 85,6%.

Komplikacije su zabilježene u 84 bolesnika (60,4%). U prethodno zdravih osoba komplikaciju su imale 53 (63,1%), dok je 31 (36,9%) imala neki od rizičnih čimbenika za poja-

vu komplikacija influence.

Najučestalija komplikacija bila je pneumonija s radiološkim nalazom intersticijskog zasjenjenja koja je registrirana u 50 bolesnika s komplikacijama (59,5%).

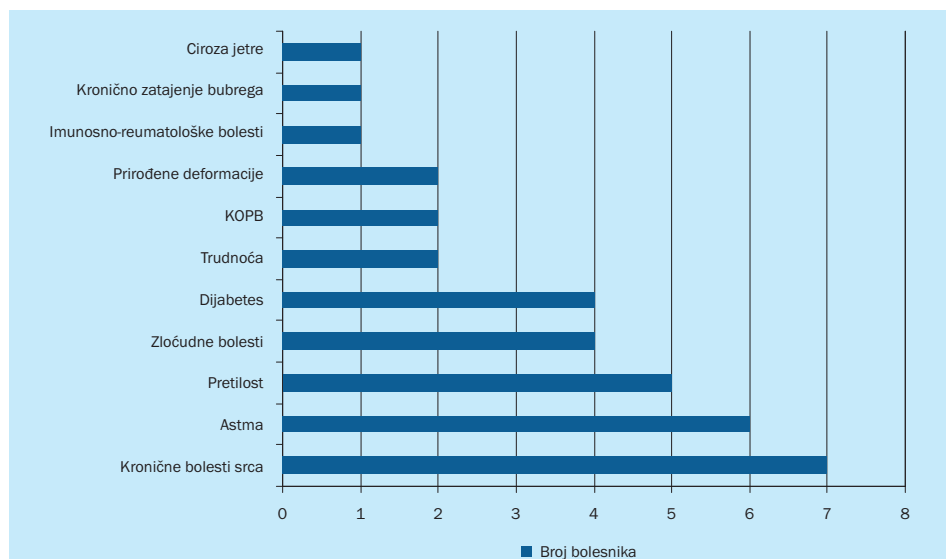
Sve osobe sa pneumonijom tijekom influence liječene su antibioticima. Djeca sa pneumonijom liječena su azitromicinom, a odrasli bolesnici s težom pneumonijom liječeni su moksifloksacinom parenteralno. Trudnice su bile na simptomatskoj terapiji.

Bronhitis se javio u 11 (13,1%), miozitis u 7 bolesnika (8,3%), a sinusitis u 4 bolesnika (4,8%) (slika 4, tablica 4).

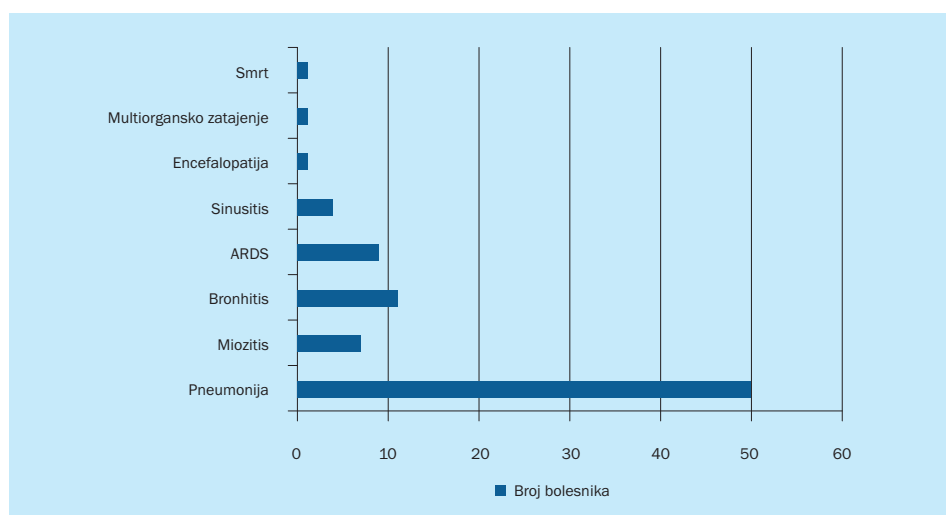
U Jedinici za intenzivno liječenje boravilo je 9 bolesnika (6,5%), u kojih se razvio ARDS te su mehanički ventilirani; 6 bolesnika prethodno su zdrave osobe mlađe od 50 godina, a dvije osobe su bile izrazito pretile. Bolesnik koji je umro imao je KOPB, dekompenziranu cirozu jetre s adipozitetom. U svih je dokazan virus influence A(H1N1), izoliran iz obriska ždrijela.

Tablica 2. Kliničke i laboratorijske značajke hospitaliziranih bolesnika

Kliničke i laboratorijske značajke hospitaliziranih bolesnika	2009/2010.	2011.	2009-2011.	
	Srednja vrijednost	Srednja vrijednost	Srednja vrijednost	RASPON
Ukupan broj hospitaliziranih bolesnika	81	58	139	
Bolesnici s dokazanim virusom H1N1	15	13	28	
Dob (godine)	29,9	31	30,4±16,2	(2-83)
Dan bolesti pri prijmu	3,6	4,4	4±2,2	(1-10)
Duljina hospitalizacije (dani)	7,2	5,9	6,5±4,5	(4-19)
Temperatura (°C)	39,1	39,1	39,1	(38,4-40,6)
Sedimentacija (mm/h)	18,8	16,6	18,2±15	(5-88)
C-reaktivni protein (mg/L)	33,7	39	35,8±56,3	(0,4-382)
Broj leukocita (x 10 ⁹ /L)	4,3	4,4	4,3±4,2	(0,9-17,8)
Broj trombocita (x 10 ⁹ /L)	167,6	159,9	164,3±59	(9-334)
Kreatin kinaza (U/L)	286,9	340	313,4±462,6	(46-8249)
Kliničke značajke hospitaliziranih bolesnika	Broj bolesnika	Broj bolesnika	Postotak (%)	
Bolesnici s čimbenicima rizika	18	25	30,9%	
Bolesnici s komplikacijama	48	32	60,4%	
Broj liječenih antivirusnim lijekovima	65	41	76,8%	
Broj bolesnika liječenih antibioticima	70	49	85,6%	
Broj bolesnika liječenih u Jedinici intenzivnog liječenja	7	2	6,5%	
Smrt		1 (1,7%)	0,72%	



Slika 3. Čimbenici rizika u hospitaliziranih bolesnika s pandemijskom influencom



Slika 4. Komplikacije u oboljelih od pandemijske influence

Tablica 3. Čimbenici rizika u hospitaliziranih bolesnika s pandemijskom influencom

Rizični čimbenici	Broj bolesnika	Postotak
Kronične bolesti srca	7	16,2%
Astma	6	13,9%
Pretilost	5	11,6%
Zloćudne bolesti	4	9,3%
Dijabetes	4	9,3%
Trudnoća	2	4,6%
KOPB	2	4,6%
Prirodne deformacije	2	4,6%
Imunosno-reumatske bolesti	1	2,3%
Kronično zatajenje bubrega	1	2,3%
Ciroza jetre	1	2,3%
Ukupno	43	

Tablica 4. Komplikacije u oboljelih od pandemijske influence

Komplikacije	Broj bolesnika	Postotak
Pneumonija	50	59,5 %
Miozitis	7	8,3%
Bronhitis	11	13,1%
ARDS	9	10,7%
Sinusitis	4	4,8%
Encefalopatija	1	1,1%
Multiorgansko zatajenje	1	1,1%
Smrt	1	1,1%
Ukupno	84	

Prema kliničkoj slici, pridruženim čimbenicima i komplikacijama kliničku smo težinu bolesti podijelili u četiri stupnja: laka (bez komplikacija i rizičnih čimbenika), srednje teška (komplikacije ili pogoršanje osnovne bolesti), teška (liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja) te vrlo teška (smrtni ishod bolesti) (tablica 5).

Najčešća klinička slika hospitaliziranih bolesnika bila je srednje teška u 52,5% bolesnika.

Tablica 5. Težina bolesti u hospitaliziranih bolesnika

Klinički oblik bolesti	Broj bolesnika	Postotak
Laka	60	43,2%
Srednje teška	69	49,6%
Teška	9	6,5%
Vrlo teška	1	0,7%

Rasprava

Bolest uzrokovana pandemijskim virusom influence A(H1N1) akutna je bolest koja se najčešće javlja u djece i mlađih odraslih i ne razlikuje se bitno od bolesti uzrokovane sezonskim virusom.

Razlike prema sezonskoj gripi odnose se na pojavnost pandemijske influence koja se u našim krajevima javila krajem ljeta i u jesen.

Češće se bolest javljala u mlađim dobnim skupinama, kao i smrtni ishodi.

Također su uočene komplikacije influence u prethodno zdravih, mlađih ljudi, bez rizičnih čimbenika (5-7).

Najčešća komplikacija i razlog prijama u bolnicu u naših je bolesnika pneumonija koja se razvijala u prvih 5 dana bolesti.

Povećano obolijevanje u mlađoj populaciji tumači se odsutnošću protutijela koja križno reagiraju s virusom pandemijske influence, a prisutna su u starijih od 60 godina i rezultat su kontakta s virusom H1N1 koji je cirkulirao do 1957. godine. U mlađih od 18 godina ta protutijela nisu pronađena (8). U Sjedinjenim Američkim Državama 32-45% hospitaliziranih bolesnika mlađe je od 18 godina (5, 9). Među našim hospitaliziranim bolesnicima samo je 7,2% starijih od 60 godina, a mlađe od 18 godina je 38,8%.

Za razliku od virusa sezonske influence, koji se javlja isključivo u zimskim mjesecima, pandemijski je virus uzro-

kovao pojavu bolesti i u ljetnim mjesecima. U nas su u ljetnim mjesecima zabilježeni sporadični slučajevi oboljelih od pandemijske influence kod srednjoškolaca nakon povratka s maturnog putovanja.

Kod nekih sjevernoameričkih i europskih centara 45-68% hospitaliziranih imalo je neki od rizičnih čimbenika za pojavu komplikacija influence (9), kod nas je taj broj nešto manji, 30,6%. Kao najvažnije čimbenike rizika većina centara spominje astmu i KOPB (10-12) te dijabetes i pretilost (11), no u naših bolesnika najzastupljeniji rizični čimbenici bile su kronične bolesti srca, zatim slijede kronične plućne bolesti.

Pretilost i trudnoća registrirane su kao novi čimbenici rizika za razvoj teškog oblika bolesti (10, 11, 13) te je u različitim izvješćima postotak trudnica u hospitaliziranih bolesnika 7,4-9,1%. Kod nas su liječene dvije trudnice, što čini 1,4% hospitaliziranih, jedna s lakim oblikom bolesti, jedna sa srednje teškim. Nisu liječene antivirusnim lijekovima. Imale su izraženiji elektrolitski disbalans (hiponatremiju i hipokalemiju) uz brzi oporavak nakon infuzijske korekcije.

Pretilost je kod naših bolesnika po učestalosti na petome mjestu čimbenika rizika te je bila prisutna u 2 od 9 bolesnika s akutnim respiratornim distres sindromom.

Vrlo brzo nakon pojave virusa pandemijske influence postalo je jasno da zahvaća mlađu populaciju te da su komplikacije bolesti češće u mlađih dobnih skupina, prethodno zdravih ljudi. Daleko najčešća komplikacija jest virusna pneumonija koja se javlja u prvim danima bolesti, za razliku od bakterijske pneumonije koja je najčešća komplikacija sezonske influence i javlja se u starijih od 65 godina, u drugom tjednu bolesti (14). I u naših bolesnika pneumonija je bila najčešća komplikacija pandemijske influence.

Prema različitim izvješćima iz različitih centara 9-31% hospitaliziranih pacijenata smješteno je u jedinice za intenzivno liječenje (4, 6, 8). Kod nas je 6,5% hospitaliziranih liječeno u Jedinici za intenzivno liječenje, svi su imali ARDS i potrebu za mehaničkom ventilacijom.

Bolest je smrću završila u jednog bolesnika (0,7%) koji je odranje imao KOPB i dekompenziranu cirozu jetre s adipozitetom.

Zaključak

Influenca uzrokovana pandemijskim virusom klinički je slična bolesti koju izaziva sezonski virus influence. Valja istaknuti sposobnost pandemijskog virusa da izaziva komplikacije u prethodno zdravih i mlađih osoba.

Literatura

1. ECHEVARRIA-ZUNO S, MEJIA-ARANGURE JM, MAROBESO AJ i sur. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009;374:2072-9.
2. SHINDE V, BRIDGES CB, UYEKI TM. Triple-reassortant swine influenza A in humans in United States 2005-2009. *N Engl J Med* 2009 Jun 18;360(25):2616-25.
3. Novel Swine Origin Influenza A(H1N1) Investigation Team, Emergence of novel swine-origin influenza A virus in Humans, *N Engl J Med* 2009 Jun 18;360(25):2605-15.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo Zagreb. Dostupno: <http://www.hzjz.hr>
5. BAUTISTA E, CHOTPITAYASUNONNDH T, GAO Z, HARPER SA, SHAW M, UYEKI TM i sur. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-19.
6. LEE N, CHAN PK, LUI GC, WONG BC i sur. Complications and outcomes of Pandemic influenza A(H1N1) Virus infection in hospitalized adults: How Do They Differ From Those in Seasonal influenza? *J Infect Dis* 2011 Jun;203(12):1739-47.
7. ČELJUSKA TOŠEV E, KUZMAN I, DRAŽENović V, KNEZOVIĆ I, ČIVLJAK R. Kliničke i epidemiološke značajke hospitaliziranih bolesnika s pandemijskom influencom A(H1N1)2009. *Infektološki glasnik* 30:4,149-59 (2010).
8. HANCKOK 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.
9. 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.
10. FALAGAS ME, KOLETIS PK, BASKOUTA E, RAFAILIDIS PI, DIMOPOULOS G, KARAGEORGOPOULOS DE. Pandemic A(H1N1) 2009 influenza: review of the Southern Hemisphere experience. *Epidemiology & Infection* 2011 Jan;139(1):27-40.
11. VAILLANT L, La RUCHE G, TARANTOLA A, BARBOZA P, for the epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill.* 2009 Aug 20;14(33). pii. 19009.
12. NGUYEN-VAN-TAM JS, OPENSHAW PJ i sur. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A(H1N1) influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009) *Thorax.* 2010;65(7):645-51.
13. LUI JK, ACOSTA M, SAMUEL MC. A novel risk factor for novel virus: Obesity and 2009 pandemic influenza A(H1N1). *Clin Infect Dis* 2011;52:1-12.
14. KUZMAN I. Virusi influenzae. U: Begovac J, Božinović D, Lišić M i sur. (ur.) *Infektologija*. Zagreb: Profil, 2006;490-6.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Ljiljana Perić, dr. med.
 Klinika za infektologiju Medicinskog fakulteta
 Sveučilišta u Osijeku
 KBC Osijek
 31000 Osijek, J. Huttlera 4
 e-mail: peric.ljiljana@kbo.hr

Primljeno/Received:

1. 6. 2011.
 June 1, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

4. 7. 2011.
 July 4, 2011