
Sladana Pavić¹, Jelena Raković-Radivojević², Radmila Sparić³,
Ivan Janković⁴, Aleksandra Andrić⁵, Aleksandra Pavić⁶

EPIDEMIJA INFLUENZE A H1N1 2019. GODINE U ZLATIBORSKOM OKRUGU

Abstract

Introduction: Influenza A H1N1 occurs worldwide sporadically or epidemically. There have been several epidemics of this disease in recent decades. Millions of people fell ill and hundreds of thousands died. The clinical picture varies from asymptomatic to lethal outcome. Older age, male gender and obesity are the most common risk factors for adverse disease.

The aim of the research was to examine the clinical course and outcome of the disease of patients with pneumonia during the epidemic of influenza A H1N1 in 2019 in the Zlatibor district.

Methods: Epidemiological, clinical, microbiological and radiographic data of patients with influenza A H1N1 treated at the Department of Infectious and Tropical Diseases and the Intensive Care Unit of the General Hospital of Užice were retrogradely collected and analyzed. Virological and serological analyzes were performed at the Institute of Immunology and Virology "Torlak" in Belgrade. The diagnosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) was made according to the Berlin definition. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences SPSS (version 16.0).

¹ Sladana Pavić, Odeljenje za infektivne i tropske bolesti Opšte bolnice Užice, Užice, Srbija, sladjanapj@gmail.com

² Odsek anestezije sa reanimatologijom sa intenzivnom negom Opšte bolnice Užice, Užice, Srbija

³ Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

⁴ Odsek za radiologiju Opšte bolnice Užice, Užice, Srbija

⁵ Institut za javno zdravlje, Užice, Srbija

⁶ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Results: Out of a total of 274 patients, women accounted for 52.9%. The most common age was 61 to 70 years. 55.4% of patients had comorbidities, 61.8% of that had cardiovascular disease. C reactive protein was elevated in 79.2% of patients. Pneumonia confirmed by radiographic findings was present in 82.8% of patients, 51.5% of that had bilateral pneumonia. Four patients were pregnant, GML 5–9. Two of them had a mild clinical course of infection, one moderate with unilateral pneumonia. All three had a favorable disease outcome. A fourth pregnant woman was admitted in a severe clinical condition and was immediately referred to a tertiary health institution where the disease ended in death. 10.2% of patients were treated in the intensive care unit. Complications occurred in 23.7% of patients, ARDS in 52.3% of that. 55.9% of patients with ARDS were aged 61 to 70 years, and 58.8% were male. Among patients with ARDS, 94.1% had associated diseases, most often CVD (85.3%). C reactive protein was elevated in 85.3% of patients with ARDS. In 8.4% of patients, the disease had an unfavorable course and ended in death. Among these patients, 65.2% were women, and 73.9% were over 65 years of age. Associated diseases were present in 95.6% of these patients, cardiovascular diseases was present in 87% of that.

Conclusion: During the influenza epidemic in 2019 in the Zlatibor district, pneumonia, most often bilateral, was most often in patients aged 61–70 with associated cardiovascular diseases. These were also the main risk factors for complications and adverse disease outcome. ARDS was the most common complication and risk factor for the lethal outcome of the diseases.

Key words: influenza A H1N1, epidemic 2019, Zlatibor district, clinical course, outcome of disease

Uvod

Influenza A H1N1 predstavlja ozbiljan problem u celom svetu. Osim sporadičnih slučajeva, poslednje decenije su obeležile i pandemije ove bolesti. U pandemiji 2009. u 208 zemalja od ove bolesti umrlo je skoro 400.000 ljudi. Pandemijom 2015/16. bilo je obuhvaćeno 17 zemalja sa oko 217.000 smrtnih ishoda. 2018/19. je zbog ove bolesti hospitalno lečeno više od 490.000 ljudi, a nepovoljan ishod bolesti imalo je oko 34.000 obolelih (1). Infekcija virusom influenze je u dijapazonu od asimptomatske do multiorganske uz respiratorne komplikacije (3). Upala pluća tokom gripa može biti primarna infekcija, ali i sekundarna bakterijska (3). Sepsa i akutni respiratorno distres sindrom (ARDS) moguće su komplikacije ove infekcije i važni faktori rizika za lošu prognozu. Osim njih, na nepovoljan ishod bolesti utiče stariji uzrast, muški pol i gojaznost, kao i kardiohirurške intervencije (4, 5).

Cilj ispitivanja

Cilj ispitivanja bio je da se analiziraju

- epidemiološki, klinički i biohemijski parametri bolesnika sa influenzom A H1N1,
- učestalost, vrste i tok komplikacija,
- epidemiološki, klinički i biohemijski podaci bolesnika sa ARDS-om i bolesnika sa letalnim ishodom bolesti.

Metodi

Retrogradno su ispitani bolesnici lečeni na Odeljenju za infektivne bolesti i Jedinici za intenzivnu negu Opšte bolnice Užice, u periodu od 15.01.2019. do 01.04.2019. godine.

Prikupljeni su epidemiološki, biohemijski i mikrobiološki podaci, prisustvo komorbiditeta i radiografski nalaz pluća.

Virus influenze A dokazivan je na Institutu za imunologiju i virusologiju „Torlak“ u Beogradu iz brisa ždrela reakcijom umnožavanja polimeraze (PCR) i određivanjem IgM titra antitela iz seruma.

Dijagnoza akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS) postavljena je prema berlinskoj definiciji koja podrazumeva:

- akutno kliničko stanje,
- kliničku sliku respiratornog oštećenja (tahipneja > 20 min),
- $PaO_2 < 6,6$ kPa (50 mmHg),
- bilateralni plućni infiltrati na rendgenogramu (6).

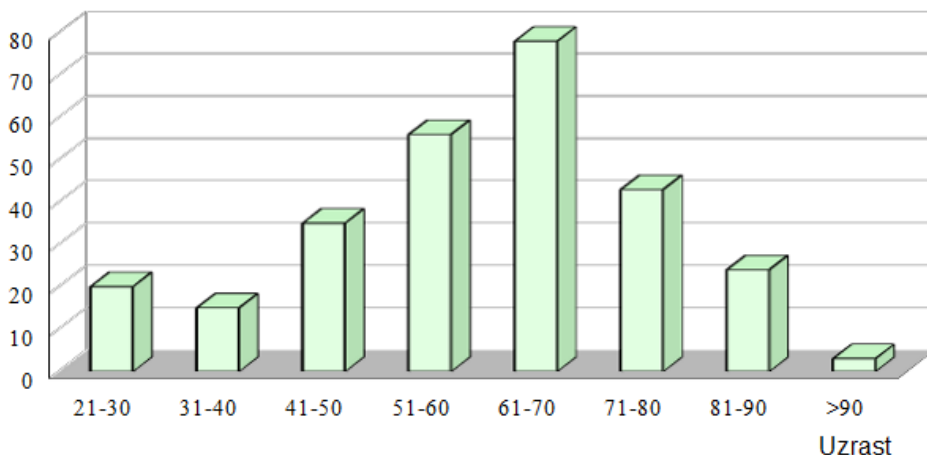
Hematološke i biohemijske analize iz krvi rađene su standardnim metodama koji se primenjuju u Republici Srbiji. Etiološka dijagnoza udruženih bakterijskih infekcija postavljena je identifikacijom uzročnika iz kulture sputuma/bronhijalnog lavata ili krvi. Ispitivanje minimalne inhibitorne koncentracije vršeno je E testom, prema CLSI smernicama (7).

Za statističku analizu korišćen je Statistički paket za društvene nauke SPSS (verzija 16.0). Značajnu razliku predstavljao je $P < 0.05$.

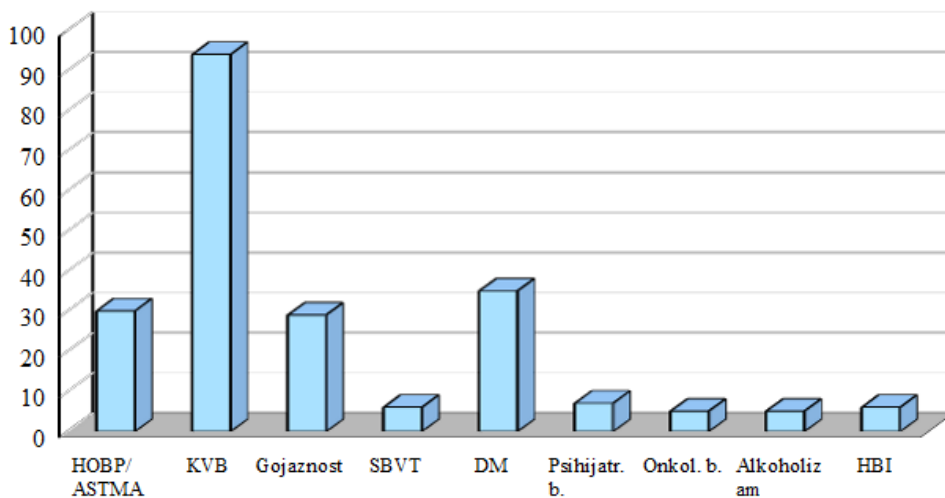
Rezultati

Ispitano je ukupno 274 bolesnika, 145 (52,9%) žena, 129 (47,1%) muškaraca, što nije ukazalo na statistički značajnu razliku u polu ($p > 0.05$).

Uzrast bolesnika bio je od 42 do 93 godine, prosečno $59,9 \pm 16,3$. Najveći broj bolesnika bio je uzrasta od 61 do 70 godina. Uzrast bolesnika prikazan je na grafikonu 1.

Grafikon 1. Uzrast bolesnika sa influenzom A H1N1

Komorbidityete je imalo 152 bolesnika (55.4%), od čega najčešće kardiovaskularne bolesti (KVB), (61.8%) ($p < 0.01$) (grafikon 2).

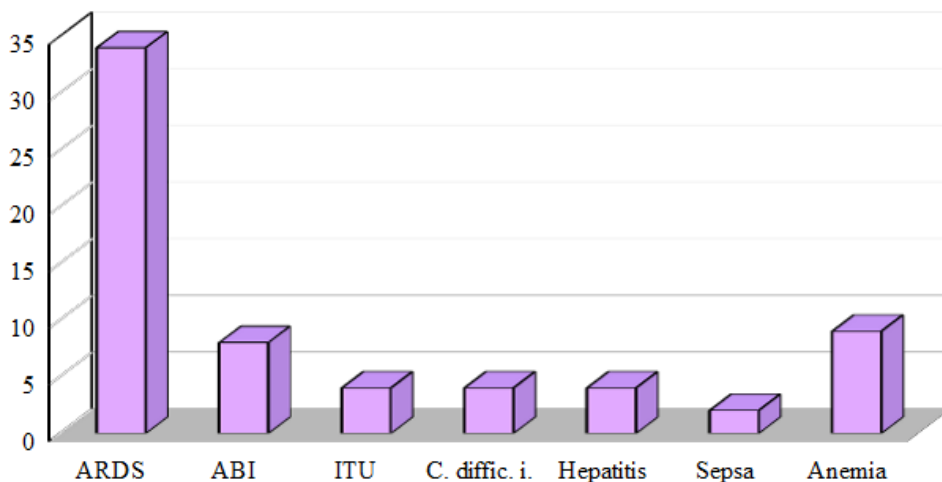
Grafikon 2. Komorbidityeti bolesnika sa influenzom A H1N1

Četvrtina pacijenata je imala leukocitozu, dok je leukopenija uočena kod 14,2%. C reaktivni protein (CRP) bio je povišen kod 217 (79,2%) bolesnika ($p < 0,01$). Vrednosti CRP bile su od 0,2 do 499 mg/L. Upalu pluća potvrđenu radiografskim nalazom imalo je 227 (82,8%) bolesnika ($p < 0.01$), najčešće obostranu (51,5%). Laboratorijski parametri i radiografski nalaz pluća prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1. Laboratorijski parametri i radiografski nalaz pluća bolesnika sa influenzom A H1N1

Parametri	Broj bolesnika No (%)	P
WBC > 11x10 ⁹ /L	70 (25.5)	0.00
WBC < 4.0x10 ⁹ /L	39 (14.2)	0.00
Hb < 120 g/L	80 (30.3)	<0.01
RBC < 4.0x10 ¹² /L	63 (23)	0.00
PLT < 150x10 ⁹ /L	69 (25.2)	0.00
CRP > 10 mg/L	217 (79.2)	<0.01
Rtg pneumonia levostrano	34 (12.4)	<0.01
Rtg pneumonia desnostrano	76 (27.7)	
Rtg pneumonia obostrano	117 (42.7)	

Komplikacije su nastale kod 65 (23,7%) bolesnika, pri čemu je signifikantno najčešći bio ARDS, kod 34 (52,3%) ($p < 0.01$) (grafikon 3).

Grafikon 3. Komplikacije kod bolesnika sa influenzom A H1N1

Dužina hospitalizacije bila je u proseku 8.5+/-5.2 dana (1–51 dan).

Od ukupnog broja, u jedinici intenzivne nege lečeno je 28 (10,2%) bolesnika.

Četiri bolesnice su bile trudne, GML 5–9. Dve od njih su imale lakši klinički tok infekcije, jedna srednje težak, sa jednostranom upalom pluća. Sve tri su imale povoljan ishod bolesti. Četvrta trudnica je primljena u teškom kliničkom stanju i odmah upućena u tercijernu zdravstvenu ustanovu, gde se bolest završila letalnim ishodom.

Dalji rezultati se odnose na bolesnike sa ARDS-om.

Najčešći uzrast bolesnika sa ARDS-om bio je od 61 do 70 godina ($p < 0.01$). Od svih bolesnika sa ARDS-om, 32 (94,1%) je imalo udružene bolesti, najčešće KVB (85,3%) ($p < 0.01$). Nije bilo značajne razlike u učestalosti leukopenije i leukocitoze. Značajna većina ovih bolesnika (85,3%) u fazi nastanka ARDS-a imala je povišen CRP ($p < 0.01$). Parametri bolesnika sa ARDS-om prikazani su u tabeli 2.

Tabela 2. Karakteristike bolesnika sa influenzom A H1N1 i ARDS-om

Karakteristike		No (%) (34)	*P
Uzrast	41-50	1	< 0.01
	51-60	4	
	61-70	19 (55.9)	
	71-80	4	
	81 -90	5 (14.7)	
	> 90	1	
Pol	Muškarci	20 (58.8)	0.078
	Žene	14 (41.2)	
Komorbiditeti	Astma/HOBP	11 (32.3)	0.00
	KVB	29 (85.3)	
	Gojaznost	12 (35.3)	
	Diabetes mellitus	13 (38.2)	
	Psihijatrijska ob.	2	
	Onkološke bolesti	2	
	Alkoholizam	3	
Ukupno	32 (94.1)	0.00	
Laboratorijski parametri	WBC > $11 \times 10^9/L$	16 (47.1)	0.016
	WBC < $4.0 \times 10^9/L$	9 (26.4)	
	Hb < 120 g/L	15 (44.1)	0.238
	RBC < $4.0 \times 10^{12}/L$	17 (50)	1.0
	PLT < $150 \times 10^9/L$	11 (32.4)	< 0.01
	CRP > 10mg/L	29 (85.3)	0.00

*P - statistička značajnost za uzorke ≥ 5

Kod 23 (8,4%) bolesnika bolest je imala nepovoljan tok i završila se letalnim ishodom. Analizom parametara bolesnika sa nepovoljnim tokom bolesti uočena je značajno veća učestalost žena. Ovi bolesnici su češće bili stariji od 65 godina (73,9%). Većina je imala komorbiditete (95,6%), najčešće KVB ($p < 0.01$).

Parametri bolesnika sa nepovoljnim tokom bolesti prikazani su u tabeli 3.

Tabela 3. Karakteristike bolesnika sa influenzom A H1N1 i letalnim ishodom

Karakteristike	No (%) (23)	*P
Uzrast	41-50	1
	51-60	2
	61-70	11 (47.8)
	71-80	3
	81 -90	5 (21.7)
	> 90	1
Pol	Muškarci	7 (34.8)
	Žene	15 (65.2)
Komorbiditeti	Astma/HOBP	8 (34.8)
	KVB	20 (87)
	Gojaznost	9 (39.1)
	Diabetes mellitus	10 (43.4)
	Psihijatrijske bolesti	1
	Onkološke bolesti	1
	Alkoholizam	2
	Ukupno	22 (95.7)

*P - statisticka značajnost za uzorke ≥ 5

Diskusija

Klinička slika i ishod influenze variraju u zavisnosti od mnogo faktora, među kojima su pol i uzras bolesnika, dužina trajanja simptoma, udružene bolesti, vakcinalni status obolelog i mnogi drugi (8). Naši pacijenti su bili prosečne starosti 59,9 godina, što je starije od opisane pakistanske, ili tajvanske populacije gde je prosečna starost bila 36,9, odnosno 52,4 godine (9, 10). Takođe, prosečna starost naših pacijenata sa letalnim ishodom bila je viša od pacijenata sa istim ishodom bolesti u pomenutim istraživanjima. Međutim, uzrast obolelih i preminulih pacijenata u Evropi i Americi najčešće je preko 60 godina što, očekivano, odgovara našim rezultatima (1, 11). Svakako da na ovakvu geografsku starosnu distribuciju utiču kulturološke razlike i način života, ali i vakcinalni status obolelih osoba (12).

U našem istraživanju nije uočena značajna razlika u polu, što je u skladu sa drugim rezultatima (11). Razliku u polu smo uočili među bolesnicima sa nepovoljnim ishodom bolesti gde su u većini bile žene. U literaturi su to češće osobe muškog pola (13). Treba uzeti u obzir da je naš uzorak ispitanika sa nepovoljnim ishodom bolesti mnogo manji od uzorka u pomenutom istraživanju.

Najčešći komorbiditeti naših bolesnika bile su kardiovaskularne bolesti, što je u skladu sa starosnom strukturom. Prisustvo drugih udruženih bolesti bilo je od zna-

čaja i kod bolesnika sa ARDS-om i nepovoljnim ishodom bolesti. I kod njih su bile najčešće udružene kardiovaskularne bolesti. Poznato je da virus influenze podstiče proupalne citokine koji dovode do endotelne disfunkcije, povećanog viskoziteta plazme i oslobađanja endogenih kateholamina.

Uz to, klinička slika gripa podrazumeva dehidrataciju koja dovodi do hipotenzije i hipoksemije. Ovaj virus ima i duboke prokoagulantne efekte (14). Logično je da će osobe sa hroničnim KVB mnogo teže podneti navedene efekte virusa i češće razviti komplikacije.

Otkrivena je replikacija virusa influenze A H1N1 u alveolarnim ćelijama. Visoka virulencija ovog virusa indukuje aberantni imuni odgovor i veliko oštećenje pluća. Ovaj proces utiče na progresiju respiratornih simptoma i nastanak ARDS-a (15). S obzirom na to, bilo je očekivano da bolesnici sa hroničnim bolestima pluća imaju težu kliničku sliku.

Međutim, naši bolesnici sa udruženom šećernom bolešću, više od bolesnika sa hroničnim plućnim bolestima, imali su ARDS i letalni ishod influenze. Sličan rezultat su objavili Mata-Marin i saradnici (16). Može se očekivati da „citokinska oluja” uzrokovana virusom influenze kod dijabetičara izazove veću deregulaciju imunološkog sistema (17).

Gojaznost je, takođe, opisana kao važan faktor za nastanak komplikacija kod bolesnika sa influenzom A. Uticaj gojaznosti se objašnjava izmenom celularnog imunog odgovora koji postoji kod ovih osoba, a ogleda se u smanjenom broju T limfocita. Posledica toga je disfunkcija celularnog imunog odgovora na virus influenze (18).

Upala pluća uzrokovana virusom A influenze česta je i kod mlađih osoba, kao i kod osoba bez komorbiditeta (19). Naši rezultati potvrđuju visok procenat upale pluća kod bolesnika sa influenzom koji je već uočen od strane drugih istraživača (20).

Letalni ishod kod naših bolesnika bio je veći od očekivanog za bolesnike sa pneumonijom kod sezonskog gripa (21). Veći letalitet, sličan našem rezultatu, opisan je u slučaju udružene bakterijske pneumonije (22). Učestalost dokazanih bakterijskih infekcija kod naših ispitanika bila je mala. Razlog može biti primena antibiotika širokog spektra od samog početka bolesti. U prilog tome je i nalaz značajne učestalosti povišenog C reaktivnog proteina kod naših bolesnika.

Trudnoću kao faktor rizika za nastanak ARDS-a kod influenze već su uočili drugi istraživači (20). To potvrđuje primer trudnice sa nepovoljnim kliničkim tokom u našem istraživanju.

Zaključak

Tokom epidemije influenze 2019. godine u Zlatiborskom okrugu faktor rizika za nastanak pneumonije bio je uzrast od 61 do 70 godina. Pneumonija je najčešće bila obostrana. Udružene kardiovaskularne bolesti bile su glavni faktor rizika za nastanak

komplikacija i nepovoljnog ishoda bolesti. Najčešća komplikacija je bio ARDS. Ova komplikacija je bila i najčešći uzrok nepovoljnog ishoda bolesti. Nastanak ARDS-a je bio praćen povišenim vrednostima C reaktivnog proteina, što može ukazati na sekundarnu bakterijsku pneumoniju. Ženski pol i uzrast preko 65 godina bili su faktori rizika za letalni ishod.