

**VIRUS INFLUENCE A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) NOVI PANDEMIJSKI PODTIP VIRUSA  
INFLUENCE A**

**Prof. dr Vera Jerant- Patić**

**VITALNO UGROŽENA DECA OBOLELA OD INFLUENCE A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)**

**Aleksandra Doronjski, Vesna Stojanović i Slobodan Spasojević**

**MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE PLUĆA KOD OBOLELIH OD VIRUSA  
INFLUENCE A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>**

**Dejan Vučković**

**KLINIČKE KARAKTERISTIKE TEŠKE FORME H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> INFEKCIJE**

**Ilija Andrijević, Marija Kojičić, Ljiljana Andrijević, Jovan Matijašević, Dušanka  
Obradović, Blagica Mihajlović, Miloš Stojanović**

**PRINCIPI LEČENJA BOLESNIKA SA TEŠKOM FORMOM H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> INFEKCIJE  
NA ODELJENJU POLUINTENZIVNE NEGE**

**Obradović Dušanka, Sević-Joveš Biljana, Gmizić-Sovilj Stanislava, Andrijević Ilija,  
Kojičić Marija, Gavrilović Srđan, Stojanović Miloš**

**(NE) SPECIFIČNOSTI RADIOLOŠKOG NALAZA KOD BOLESNIKA SA  
TEŠKOM FORMOM H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> INFEKCIJE**

**Miloš Stojanović, Dušanka Obradović, Tatjana Bošković, Ilija Andrijević**

**Karakteristike i ishod lečenja obolelih od influence A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> u Jedinici intenzivne  
nege Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici**

**Uroš Batranović, Srđan Gavrilović, Marija Kojičić, Branislav Kovačević, Saša  
Milić, Jovan Matijašević, Srđan Stefanović, Marijela Potić, Čaba Šanta**

**Teško pogoršanje astme uzrokovano infekcijom virusom influence A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> -Prikaz  
slučaja-**

**Marija Kojičić, Ilija Andrijević, Dušanka Obradović, Uroš Batranović, Ivan  
Kopitović, Stanislava Sovilj, Biljana Joveš-Sević, Srđan Gavrilović, Miloš  
Stojanović**

**TEŠKA FORMA PNEUMONIJE IZAZAVANE INFLUENZA A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> VIRUSOM**

**KOD HRONIČNOG PLUĆNOG BOLESNIKA - PRIKAZ SLUČAJA**

**Biljana Joveš Sević, Dušanka Obradović, Stanislava Sovilj-Gmizić, Ilija Andrijević,  
Aleksandra Ćirić, Marija Kojičić**

**AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM UZROKOVAN H1N1  
INFLUENCOM A PRIKAZ SLUČAJA**

**Stanislava Sovilj- Gmizić, Dušanka Obradović, Biljana Joveš Sević, Ilija  
Andrijević,, Aleksandra Ćirić,, Marija Kojičić, Srđan Gavrilović, Dejan Vučković**

**TEŠKA FORMA PNEUMONIJE IZAZAVANE INFLUENZA A H1N1 VIRUSOM  
KOD TRUDNICE U 33 NEDELJI TRUDNOĆE - PRIKAZ SLUČAJA**

**Srđan Gavrilović, Branislav Kovačević, Jovan Matijašević, Uroš Batranović, Čaba  
Šanta, Srđan Stefanović, Bojan Zarić**

## UVODNIK

### VIRUS INFLUENCE A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) NOVI PANDEMIJSKI PODTIP VIRUSA INFLUENCE A

**Prof. dr Vera Jerant- Patić, Medicinski fakultet Novi Sad, Institut za javno zdravlje Vojvodine, Centar za virusologiju**

#### Saznanja o virusu i njegovom pandemijskom potencijalu

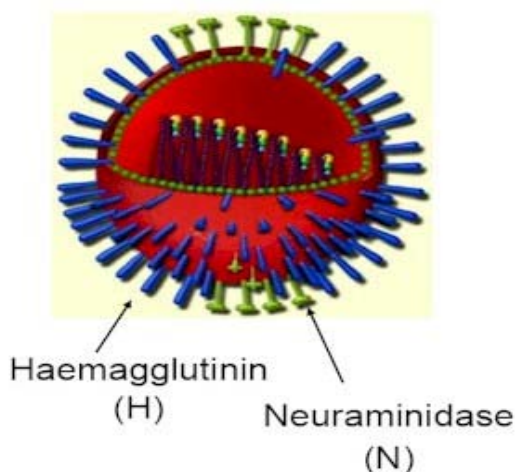
Virus influenzae iz porodice *Orthomyxoviridae* spada u grupu V po najnovijoj klasifikaciji virusa. U grupi V se nalaze jednolančani RNK virusi sa negativnim lancem RNK kao virusnim genomom. Takvi virusi moraju u svom jezgru (core) da poseduju enzim RNK- polimerazu, kako bi se, nakon ulaska virusnog genoma u prijemčivu ćeliju, uz pomoć ovog enzima, prepisala komplementarna RNK (virusnom genomu) i da bi ova komplementarna RNK imala ulogu “*mesenger*” RNK, započinjući replikaciju virusa u ćeliji domaćina.

Dok se virus influenza C (koji izaziva sporadična oboljenja u ljudi) i virus influenza B (uzročnik manjih ili većih epidemija gripe u populaciji) mogu naći samo kod čoveka, virus influenza A izaziva oboljenja i u ljudi i u životinja i u ptica.

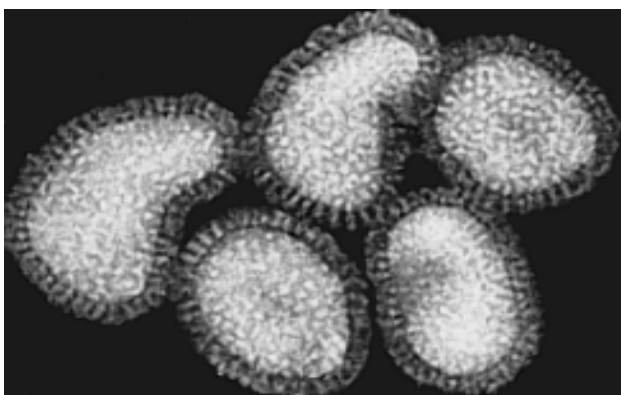
RNK virusi, pogotovo RNK virusi sa segmentiranim genomom (a virusi influenza A i B imaju 8 segmenata u svom genomu) spadaju u veoma promenljive (varijabilne) viruse. Povremenim mutacijama mogu se izmeniti podjedinice na površinskim antigenima virusa influenza A i B (tj. na H i N glikoproteinima virusa što se naziva antigenskim “*driftom*”). Pri tome nastaju nove varijante virusa A i B. Virus influenza A može da doživi još veće antigenske promene, pri čemu nastane novi podtip virusa influenza A, na koji nema imuniteta u populaciji. Ovakve promene (antigenski “*shift*”) posledica su rekombinacije 2 virusa influenza A (humanog i životinjskog ili ptičijeg), koji se istovremeno razmnožavaju u istoj zaraženoj ćeliji. Ta ćelija može biti ili ćelija čoveka, ili svinje (jer se svinja može zaraziti i humanim i ptičijim i životinjskim virusom influenza A). Ovakvim rekombinacijama 2 virusa (dakle, humanog i životinjskog ili ptičijeg) nastaje novi podtip virusa influenza A. Pošto prema ovako izmenjenom virusu nema imuniteta u populaciji, započinje pandemija gripe u svetu. U XX veku, pojavom novog podtipa virusa influenza A, konstantovane su 3 pandemije gripa. Prva je bila 1918. godine. Izazivač pandemije je bio virus A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>. Zatim, 1957. godine uzročnik pandemije je bio virus influenza A/ H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, a 1968. godine pandemiju gripe je izazvao virus influenza A/ H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Osim ova 3 podtipa humanog virusa influenza A, od kojih su poslednjih godina tzv. “sezonski grip” u našoj sredini obično izazivale varijante virusa H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> i/ ili H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, postojao je još jedan humani podtip virusa influenza A/H<sub>0</sub>N<sub>1</sub>, koji je iščezao iz populacije 1947. godine (postojao je u populaciji od 1929. do 1947. godine). U Vojvodini, ispitivanja su pokazala da postoji veoma dobar imunitet na viruse H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> i H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, pogotovo kod mladih osoba. Virus influenza A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> (uzročnik pandemije gripe 1918. godine, u kojoj je, od sekundarnih komplikacija, umrlo preko 20 miliona ljudi u svetu) iščezao je iz populacije 1957. godine, da bi se opet pojavio 1977. godine, izazvavši veću epidemiju gripe tzv. “Ruski grip”. Ovo nije bila pandemija, jer se radilo o već poznatom podtipu A/ H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>. Obojevali su pretežno oni koji su se rodili posle 1957. godine, jer su stariji imali izvestan imunitet od ranijeg kontakta sa virusom (dok se on nije izgubio iz populacije

1957. godine).

Interesantno je da od 1968. godine do sada nije došlo do pojave novog podtipa virusa influence A, pa ni do pojave pandemije gripe u svetu. Od nedavno postojao je strah da mutirani ptičiji virus influence A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, koji je po genomu ostao ptičiji virus i koji se prenosi sa ptica na čoveka, ali ne i sa čoveka na čoveka (što je potvrda da je to još uvek ptičiji virus), ne doživi iznenadnu rekombinaciju sa nekim poznatim humanim virusom influence A i da tako ne nastane novi podtip humanog virusa, koji bi započeo pandemiju gripe u svetu. Naime, potvrda da su rekombinacije 2 virusa odgovorne za pojavu novog podtipa i za početak pandemije jeste činjenica da virus influence A/ H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> (uzročnik pandemije 1918.) ima u svom genomu i deo genoma svinjskog virusa influence A, a da podtipovi H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> i H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> virusa influence A imaju u svom genomu i deo genoma ptičijeg virusa influence A.



Slika 1. Model virusa influence



Slika 2. Virus influence- elektronskim mikroskopom\_

### **Novi virus influence H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>**

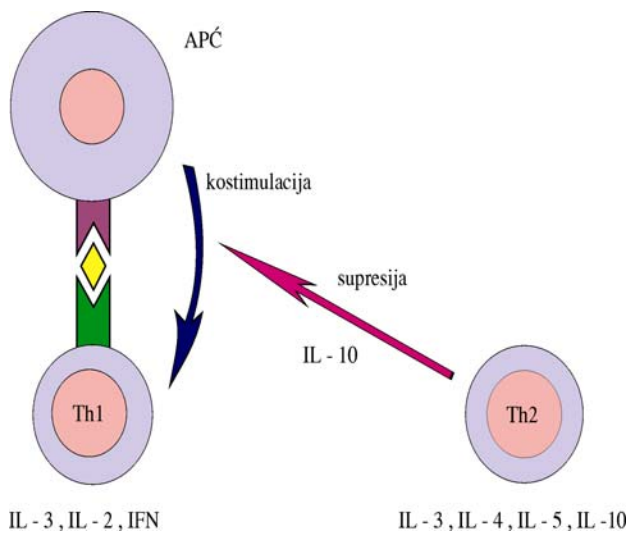
Kada su stigle vesti iz Meksika o epidemiji gripe, koja je sa svinja prešla na ljude, a zatim se brzo širila (van epidemijskog talasa sezonske gripe), bilo je jasno da se radi o novom podtipu humanog virusa influence A, koji se, očigledno, širi sa čoveka na čoveka. Brže komunikacije među kontinentima i prenošenje sa čoveka na čoveka uskoro su rezultirali proglašavanjem pandemije gripe, izazvane novim virusom influence A/ H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>. Vrlo je neobično bilo saznanje da je novi virus rekombinovan od 4 virusa, a ne od 2, kao što je to bivalo do sada, a da, pri tome, nije došlo do promene ni jednog od 2 površinska glikoproteina virusa, tj površinskih antigena H<sub>1</sub> i N<sub>1</sub>. Uvek su do sada, nakon rekombinacije, bili promenjeni ili H ili N antigen, ili oba ova antigena, koji su najodgovorniji za imunitet u populaciji. Ispitivanje virusnog genoma novog virusa influence A nedvosmisleno je pokazalo da je rekombinacija nastala genetskim ukrštanjem 2 svinjska virusa, jednog ptičijeg i jednog humanog. Dakle, genom je znatno izmenjen. Između ostalog, ovaj novi virus nema sposobnost da produkuje neke proteine, koji su do sada poznatom virusu H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> omogućavali invazivnost u organizmu, tj brži prelazak sa ćelije na susednu ćeliju. Ovo, inače, potpomaže i virusna neuraminidaza (N-glikoprotein na površini virusa). Zbog toga se u terapiji gripe i koriste inhibitori neuraminidaze. Sudeći po genomu novog virusa H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, to je rekombinacijom znatno izmenjen virus. Pri tome je neobično da se nisu promenili površinski antigeni virusa (koji su najodgovorniji za imunitet). Ostali su H<sub>1</sub> i N<sub>1</sub>. Nije navedeno da postoji bilo kakav unakrsni imunitet između ovog novog virusa A/ H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> i do sada poznatog virusa A/ H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>. Ukoliko ovo do sada nije moglo imunološki da se potvrdi ili opovrgne (serološkim testovima na većem uzorku), poznato je da 4 i 5 segment virusnog genoma kodiraju površinske anrtigene H i N, pa je procena mogla da bude izvršena i na osnovu njihove genetske izmenjenosti.

Za novi, pandemijski virus influence navedeno je da, šireći se u niže partije respiratornog trakta (*per continuitatem*), češće izaziva primarne virusne pneumonije, nego sekundarne bakterijske (koje je izazivao virus influence A/ H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, pandemijski virus iz 1918. godine). Teške pneumonije su često opisane kao uzrok smrtnog ishoda. Obično kod bolesnika koji su imali prateće teže i hronične bolesti. Ali ne samo kod njih.

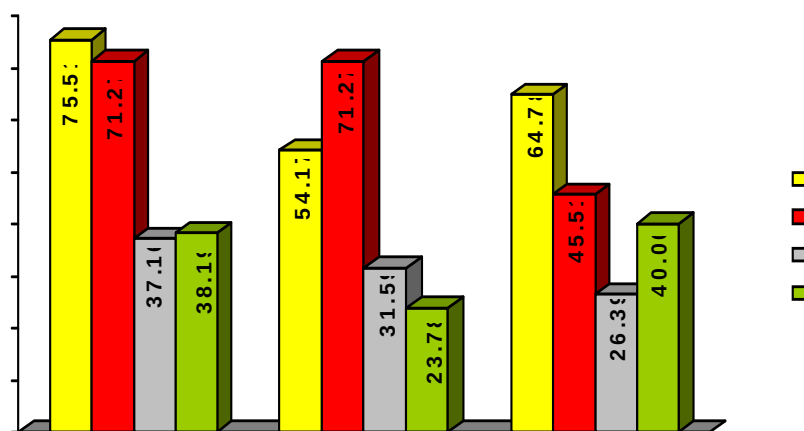
### **Imunološki aspekti infekcije virusom influence**

Ono što je takođe interesantno u vezi sa virusom influence jeste činjenica da virus ne izaziva viremiju. Klinička slika na početku bolesti (jeza, groznica, visoka temperatura), koja podseća na febrilno- septično stanje, nije posledica viremije, nego izlučenih inflamatornih citokina pod dejstvom virusa ("oluja citokina"). To su inflamatorni citokini, pre svega interleukin 1 (IL-1). IL-1 je kofaktor klonske proliferacije limfocita, pošto povećava broj receptora za IL-2 na CD<sub>4</sub> T- limfocitima, a IL-2 je glavni citokin, koji izaziva klonsku prioliferaciju, kako CD<sub>4</sub>, tako i CD<sub>8</sub> T- limfocita specifičnih za antigen, zatim, B- limfocita antigen- specifičnih, a podstiče i nespecifično citotoksično delovanje NK- ćelija na ćelije zaražene virusom. Drugi od izlučenih inflamatornih citokina tokom opisane "citokinske oluje" je tumor- nekrozis faktor TNF, a zatim i IL-6. Ovi izlučeni inflamatorni citokini izazovu pomenutu kliničku

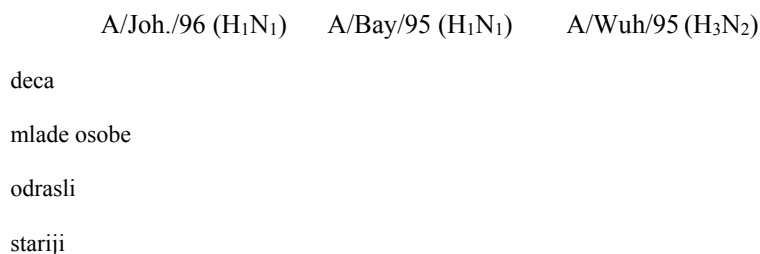
sliku na početku bolesti. Ali, naknadno izlučen IL-10 suprimira lučenje IL-2 i gama interferona, od kojih je prvi, kao što je rečeno, odgovoran za klonsku proliferaciju limfocita i za efekat citotoksičnih T- limfocita ( $CD_8$ ) i NK- ćelija u smislu ubijanja virusom zaraženih ćelija i brže eliminacije virusa. Gama interferon je neophodan, između ostalog, i za aktiviranje antigen- prezentujućih ćelija, kao i za povećanje broja HLA molekula klase I i II na površini ćelija, a zna se da se na ovim molekulima prikazuju T- limfocitima strani antigeni (na HLA molekulima klase II bakterijski tj. ekstracelularni antigeni, a na HLA molekulima klase I virusni tj. intracelularni antigeni). Tako ova tzv. ” citokinska oluja” nema odgovarajući pozitivan efekat u smislu brzog prepoznavanja i eliminacije virusa. Takođe se smatra da neki od virusnih proteina sprečavaju određene kostimulatorne adhezivne efekte, što sve rezultira lakšim prodorom virusa u niže partije respiratornog trakta, uprkos odbrambenim mehanizmima organizma domaćina.



Slika 3. Th1 i Th2 profili citokina u T-B kooperaciji



Postoje i određeni nagoveštaji da se u toku T-B kooperacije ćelija u imunom odgovoru, umesto TH<sub>1</sub> profila citokina (koji je najbolji kao odgovor na virusnu infekciju), luči TH<sub>2</sub> profil citokina, koji potencira neadekvatan i neefikasan, pretežno humoralni imuni odgovor (što je opisano i kod *corona* virusa, uzročnika SARS-a). Ovo bi moglo da bude objašnjenje za pojavu veoma teških virusnih pneumonija, često sa fatalnim ishodom.



Slika 4. Imunitet protiv najčešćih podtipova i varijanti virusa influence A u Vojvodini prema starosti ispitanika

## **Virusološka dijagnoza**

U proglašenoj pandemiji preporučeno je da se dijagnoza postavlja samo PCR testom, kojim se otkriva čak i minimalna količina virusnog genoma u bolesničkom materijalu. Postupci izolacije virusa (na embrionozanim kokošijim jajima, ili u kulturi ćelija bubrega psa) mogli bi, u ovom trenutku, da doprinesu širenju pandemije, ukoliko ne postoji poseban- najviši nivo zaštite. Serološka potvrda dijagnoze ima niz nedostataka, pa se ne preporučuje u ovom trenutku kada postoji pandemija, pošto je neodgovarajuća za brzo postavljanje virusološke dijagnoze pandemijskog virusa influence.

## **Zaključak**

Nade se polažu u mogućnost postavljanja brze i tačne dijagnoze i u brzu i adekvatnu terapiju obolelih, kao i u adekvatnu i sveobuhvatnu prevenciju širenja pandemije u svetu.

## **LITERATURA**

1. Wright PF, Neumann G and Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In Fields Virology, Fifth Ed, 2007, Philadelphia, 1691-740.
2. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Ann Rev Med* 2000;51:407-21.
3. De Jong MD, Hien TT. Avian influenza A (H5N1). *J Clin Virol* 2006;35:2-13.
4. Blumenshine P, Reingold A, Eggerter S, Mockenhaupt R, Braveman P and Marks J. Pandemic Influenza planning in the United States from a health disparities perspective. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:5:709-19.
5. Beigel JH, Farrar J, Han AM et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353:1374-85.
6. Wagner R, Matrosovich M, Klenk HD. Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections. *Rev Med Virol* 2002;12:159-66.
7. Monto AS. The treat of an avian influenza pandemic. *N Engl J Med* 2005;352:323-5.
8. Ito T, Suzuki T, Takada A et al. Differences in sialic acid-galactose linages in the chicken virus receptor specificity and variant selection. *J Virol* 1997;71:3357-62.
9. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DC. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006;442:448-52.
10. Belshe RB. The origins of pandemic influenza-lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005;353:2209-11.
11. Horimoto T and Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nature Rev. Microbiol*; 2005; 3, 591-600.



12. Allwinn R, Preiser W, Rabenau H, Buxbaum S, Stürmer M, Doerr HW. Laboratory diagnosis of influenza-virology or serology? *Med Microbiol Immunol* 2002; 191:157-60.
13. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363-73.
14. Fedson DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development. *J public Health Policy* 2005;26:4-29.
15. Blendon RJ, Koonin LM, Cetron MS, Pollard WE, Mitchell EW, Weldon KJ,
16. Herrmann MJ. Public response to community mitigation measures for pandemic influenza *Emerg infect Dis* 2008; 14:5:778-86.
17. Johnson PR, Feldman S, Thompson JM, Mahoney JD, Wright PF. Immunity to influenza A virus infection in young children: a comparison of natural infection, live cold-adapted vaccine, and inactivated vaccine. *J Infect Dis* 1986;154:121-7.

## **VITALNO UGROŽENA DECA OBOLELA OD INFLUENCE A (H1N1)**

**Aleksandra Doronjski, Vesna Stojanović i Slobodan Spasojević**

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi sad

### **SAŽETAK**

**UVOD** - Poznato je da virus Influenca A (H1N1) uzrokuje spektar bolesti koje su slične onima koje su uzrokovane virusom sezonskog gripa. Neke obolele osobe imaju vrlo blage simptome, a drugi teže, ponekad i fatalne.

**CILJ RADA** - Utvrđivanje strukture uzrasta, morbiditeta i mortaliteta hospitalizovane životno ugrožene dece, a čije je oboljenje bilo vezano za infekciju virusom novog gripa.

**MATERIJAL I METODE** - Retrospektivna analiza je obuhvatila 10 pacijenata (6 novorođenčadi i 4 dece starijeg uzrasta) čije je teško kliničko stanje bilo vezano za Influncu A H1N1 a koji su bili hospitalizovani na Odeljenju intenzivne nege i terapije. Antivirusna terapija je sprovođenja preparatom za enteralnu primenu – Oseltamivir (3mg/kgTT dva puta dnevno tokom 5 dana).

**REZULTATI** - Sva hospitalizovana novorođenčad su bila prevremeno rođena. Kod dva pacijenta iz ove grupe je analiziran bris nazofaringealnog sekreta na virus Influenca A (H1N1) i u oba slučaja nalaz je bio negativan. Smrtni ishod kod dva pacijenta može se povezati sa njihovom niskom gestacijskom starošću, niskim Apgar skorom i porođajnom težinom, što su i glavni uzroci ranog neonatalnog mortaliteta prevremeno rođene novorođenčadi. Sva obolela deca starijeg uzrasta imala su u pozadini neko hronično

oboljenje. Kod dva pacijenta koja su preminula antivirusna terapija je započela kasno (nakon 7. dana od početka bolesti). Takođe, su ova dva pacijenta imala teške forme ARDS-a komplikovanog infekcijom plućnog parenhima.

**ZAKLJUČAK** - Za prethodnu godinu, nijedan smrtni slučaj nije registrovan u dečjem uzrastu, a u vezi sa sezonskim gripom. Sva deca starijeg uzrasta obolela od novog gripa su u pozadini imala hroničnu bolest.

**Ključne reči:** Influenza A (H1N1); akutni respiratorni distres sindrom, deca

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION** - Clinical signs of Influenza A H1N1 virus infection are similar to those ones caused by seasonal influenza virus. Course of illness varies significantly, from mild to severe and occasionally even fatal outcome.

**AIM** - To determine main demographic parameters, morbidity and mortality in the group of hospitalized critically ill children in relation to Influenza A H1N1 infection.

**MATERIAL AND METHOD** - Retrospective analysis of medical charts of 10 children (6 newborns and 4 older ones) treated at the Pediatric Intensive Care Unit whose illness was related to Influenza A H1N1 infection. Antiviral therapy was conducted with oseltamivir in dosage of 3mg/kg, twice daily during 5 days.

**RESIULTS** - All of treated newborns were born prematurely. In two cases nasopharyngeal swab was taken and came out negative to Influenza A H1N1 virus. Fatal outcome in two cases can be related to low gestational age, birth weight and Apgar score as in the general group of premature newborns. All critically ill older children had some

previous chronically condition. In two cases with fatal outcome antiviral therapy was initiated late in the course of illness (more than 7 days after first symptoms). Also, severe forms of ARDS complicated with lung infection developed in those tho cases.

CONCLUSION - No fatal outcome was registered in pediatric population in relation to seasonal flu during last year. All children beyond neonatal period affected by influenza A (H1N1) had history of chronic medical conditions.

**Key words:** Influenca A (H1N1); acute respiratory distress syndrome; children

**Prof. Dr Aleksandra Doronjski, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine  
Vojvodine, Hajduk Veljkova 10, 21000 Novi Sad**

## **UVOD**

Infekcija izazvana virusom Influenca A (H1N1) (svinjski grip ili novi grip) je visoko kontagiozna respiratorna infekcija svinja, koja sporadično zahvata i humanu populaciju. Virus se nakon naseljavanja gornjeg respiratornog trakta brzo širi respiratornim stablom. Bolest je po pravilu blagog toka, ali su mogući i komplikovani slučajevi. Pandemija izazvana ovim virusom počela je u proleće 2009. godine u Meksiku.

Poznato je da virus uzrokuje spektar bolesti koje su slične onima koje su uzrokovane virusom sezonskog gripa. Neke obolele osobe imaju vrlo blage simptome, a druge teže, ponekad i fatalne. Faktori koji su identifikovani kao faktori rizika za tešku formu bolesti su hronična oboljenja respiratornog i kardiovaskularnog sistema, gojaznost, dijabetes, trudnoća i odnose se na odrasle pacijente. Poznato je iz iskustava Australije,

Novog Zelanda, Kanade i Sjedinjenih Američkih Država (SAD) (1, 2) da se teške forme bolesti javljaju u uzrastu do 2. godine života, kod dece između 2. i 4. godine i adolescenata. Prethodna hronična oboljenja takođe, kao i za kategoriju odraslih, predstavljaju rizik za težu formu bolesti i češće oboljevanje (1).

## **CILJ RADA**

Utvrđivanje strukture uzrasta, morbiditeta i mortaliteta hospitalizovane životno ugrožene dece, a čije je oboljenje bilo vezano za infekciju virusom novog gripa. Takođe, pronalaženje mogućih faktora rizika za nastanak komplikacija i nepovoljan ishod lečenja.

## **MATERIJAL I METODE**

Retrospektivna analiza je obuhvatila 10 pacijenata čije je teško kliničko stanje bilo vezano za Influncu A H1N1, a koji su bili hospitalizovani na Odeljenju intenzivne nege i terapije Klinike za pedijatriju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine. Analiza je obuhvatila demografske, kliničke i laboratorijske nalaze ovih pacijenata a za pacijente neonatalnog uzrasta i ishod lečenja majke.

Antivirusna terapija je sprovedenja preparatom za enteralnu primenu – Oseltamivir u dozi od 3mg/kgTT dva puta dnevno tokom 5 dana (po preporukama CDC) (3). Preparat je davan peroralno ili nazogastričnom sondom, rastvoren u sterilnoj vodi, u volumenu od 1-3ml.

## **REZULTATI**

Pacijente su podeljeni u odnosu na uzrast u dve grupe:

I grupa- životno ugrožena novorođenčad majki koje su obolele od novog gripa (Tabela 1)

II grupa- životno ugrožena deca ostalih uzrasnih grupa obolela od novog gripa (Tabela 2)

Tabela 1. Životno ugrožena novorođenčad majki obolelih od Influenza A (H1N1)

| Redni broj | Jedno- ili višeploidna trudnoća | Pol | GS     | TM    | AS  | Vreme primene surfaktanta | Neonatalna sepsa i vrsta klice | IKH                            | Ishod           | Stanje majke na porođaju                       |
|------------|---------------------------------|-----|--------|-------|-----|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|------------------------------------------------|
| 1          | I blizanje                      | ž   | 31 5/7 | 1940g | 7/8 | prvih 15 min.             | Kasna, Klebsiella pneumoniae   | IV stepena; subduralni hematom | Otpust          | Spontano prsnuće plodovih ovojaka              |
| 2          | II blizanje                     | m   | 31 5/7 | 1870g | 8/8 | prvih 15 min.             | Kasna, Klebsiella pneumoniae   | I stepen                       | Otpust          | Spontano prsnuće plodovih ovojaka              |
| 3          | Jedan plod                      | ž   | 31     | 1770g | 1/5 | prvih 15 min.             | Kasna, Klebsiella pneumoniae   | I stepen                       | Otpust          | Na MV, indikovao SC, umrla nakon porođaja i MV |
| 4          | Jedan plod                      | m   | 33     | 2550g | 1/6 | Nije primio               | nema                           | Nije imao                      | Otpust          | Na MV, indikovao SC, preživela                 |
| 5          | I blizanje                      | m   | 25 2/7 | 700g  | 1/3 | prvih 15 min.             | Kasna, Acinetobacter spp.      | III stepen                     | Umrlo u 7. danu | Spontano prsnuće plodovih ovojaka              |
| 6          | II blizanje                     | ž   | 25 2/7 | 610g  | 1/4 | prvih 15 min.             | nema                           | UZ mozga nije urađen           | Umrlo u 7. satu | Spontano prsnuće plodovih ovojaka              |

Legenda:

ž-ženski pol; m-muški pol;GS-gestacijska starost; TM- telesna masa; AS-Apgar skor;

IKH-intrakranijalna hemoragija; MV-mehanička ventilacija

Tabela 2. Životno ugrožena deca ostalih uzrasnih grupa obolela od Influenza A (H1N1)

| Redni broj | Uzrast i pol      | Hronično oboljenje    | Virus identifikovan | Vreme početka antiviralne terapije | Primena inotropna | MV dužina i vrsta                     | Komplikacije                    | Dužina hospitalizacije | Ishod     |
|------------|-------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------|-----------|
| 1          | 4,5 god., muški   | Aksonska neuropatija  | +                   | 48h                                | ne                | CV<br>PS VG<br>SIMV<br>Neinvazivna MV | Arterijska hipertenzija<br>ARDS | 23 dana                | preživeo  |
| 2          | 12,5 god., ženski | Astma, nekontrolisana | Uzorak nije uzet    | 24h                                | ne                | O <sub>2</sub> th (maska)             | Pneumonija                      | 7 dana                 | preživela |

|   |                   |                                                              |   |                 |    |                     |                                                   |        |      |
|---|-------------------|--------------------------------------------------------------|---|-----------------|----|---------------------|---------------------------------------------------|--------|------|
| 3 | 12 god.,<br>muški | Autizam<br>Epilepsija<br>Gojaznost                           | + | Nakon 7<br>dana | da | CV<br>PS VG<br>IPPV | Plućna<br>hemoragija<br>Pneumonija<br>ARDS        | 5 dana | umro |
| 4 | 7 god.,<br>muški  | Mukopolisaha-<br>ridoza tip I<br>Psihomotorna<br>retardacija | + | Nakon 7<br>dana | da | CV<br>HFOV          | Pneumonija<br>Septikemija<br>Pneumotoraks<br>ARDS | 8 dana | umro |

Legenda:

CV – konvencionalna ventilacija, PS - Pressure support, VG – Volume garranted, SIMV

– sinhronizovana intermitentna mandatorna ventilacija, nMV - Neinvazivna MV, HFOV

– visoko frekventna oscilatorna ventilacija

## DISKUSIJA

Koristeći se iskustvima sa južne hemisfere, kao potencijalni pacijenti pedijatrijske intenzivne nege označene su dve velike grupe dece:

3 I grupa – novorođenčad majki koja su tokom trudnoće obolela od Influence A (H1N1)

4 II grupa – vitalno ugrožena deca ostalih uzrasta, i to:

- mlađa od 4 godine, naročito deca mlađa od 2 godine
- sa imunokompromitujućim stanjima (primarne imunodeficijencije, sekundarne imunodeficijencije – dugotrajna imunosupresivna terapija zbog autoimunih oboljenja, citostatska terapija zbog malignih oboljenja, deca nakon transplantacije tkiva i organa)
- sa oboljenjima respiratornog sistema – astma, drugi obstruktivni i restriktivni poremećaji ventilacije – cistična fibroza, bronhiektazije, bronhopulmonalna displazija, kongenitalne mane pluća i respiratornog trakta – laringotraheomalacije i dr.
- sa oboljenjima kardiovaskularnog sistema – naročito pacijenti sa urođenim srčanim manama i urođenim manama velikih krvnih

sudova

- obolela od hronične bubrežne insuficijencije i insuficijencije jetre
- sa neuromišićnim bolestima – stanja u kojima je kompromitovano prirodno čišćenje respiratornog trakta (spinalna mišićna atrofija, dečija cerebralna oduzetost, mišićne distrofije i dr.).
- mentalno retardirana deca
- obolela od diabetes mellitusa
- obolela od metaboličkih poremećaja
- deca mlađa od 19 godina koja su na dugotrajnoj terapiji aspirinom
- gojazna deca ( $BMI \geq 30$ ) (1, 4, 5)

Trudnice su visoko rizična grupa za morbiditet i mortalitet od influence. Poznato je da je klinički nalaz kod trudnica obolelih od novog gripa mnogo teži i da je izvestan broj trudnica bio životno ugrožen i na mehaničkoj ventilaciji. Kako trudnoća predstavlja veliko hemodinamsko opterećenje, moglo se očekivati da će kod jednog broja doći do:

2. spontanog prevremenog porođaja ili do prevremenog porođaja zbog stanja majke – u cilju očuvanja života majke, a kod prethodno procenjenih viabilnih fetusa gestacijske starosti (GS) preko 23 nedelje,
5. do infekcije novorođenčeta koja je nastala kao posledica infekcije majke (ukoliko porođaj nastupi 2 dana pre ili 7 dana posle početka bolesti majke)
7. postnatalne infekcije u novorođenačkom uzrastu.

Nema podataka da virus Influence A (H1N1) može kroz placentu da prođe do fetusa.

Na drugoj strani, nakon porođaja novorođenče može biti izloženo virusu iz infektivnog



respiratornog sekreta obolele majke (6).

Sva hospitalizovana novorođenčad majki obolelih od novog gripa su bila prevremeno rođena, četvero zbog prevremenog prsnuća vodenjaka, a dvoje nakon elektivnog carskog reza zbog vitalno ugrožavajućeg stanja majki. Kod dva pacijenta iz ove grupe je analiziran bris nazofaringealnog sekreta na virus Influenza A (H1N1) i u oba slučaja nalaz je bio negativan. Ni jedno novorođenče nije bilo u kontaktu sa obolelom majkom; kako nije bilo ni jednog kliničkog i laboratorijskog znaka virusne infekcije, ni jedno nije primilo antivirusnu terapiju.

Kako su svi pacijenti bili prevremeno rođena deca, njihovo osnovno oboljenje je bilo vezano prvenstveno za prematuritet (respiratorni distres sindrom, intrakranijalna hemoragija, neonatalna sepsa), mada se ni eventualni uticaj bolesti majke ne može potpuno odbaciti. Iako kod fetusa, a zatim i novorođenog deteta nema viremije virusom Influenza postoji mogućnost da stvoreni citokini nastali u antiviralnom imunom odgovoru majke prolaze placentu i uzrokuju oštećenja organa i tkiva novorođenčadi (6). Patterson (7), a zatim i Short i sar. (8) su dokazali, na animalnom modelu, da viremija majke tokom trudnoće može dovesti do oštećenja fetalnog mozga u razvoju, verovatno prethodno pomenutim mehanizmima.

U našem slučaju analizirana grupa pacijenata je veoma mala te se ne mogu dati validni zaključci po tom pitanju. Takođe je i vreme proteklo od hospitalizacije kratko, a time i dužina praćenja razvoja ove dece.

Smrtni ishod kod dva pacijenta može se vezati za njihovu nisku GS, nizak AS i porođajnu težinu, što su i glavni uzroci ranog neonatalnog mortaliteta prevremeno rođene novorođenčadi.

Na drugoj strani, analizom podataka obolele dece strarijeg uzrasta možemo zaključiti

da su sva obolela deca imala u pozadini neko hronično oboljenje (Tabela 2). Kod dva pacijenta koja su preminula antivirusna terapija je započela kasno (nakon 7. dana od početka bolesti). Smatra se da su najbolji efekti ukoliko se sa terapijom započne što pre od pojave simptoma, a najkasnije u prvih 48h (3, 9). Takođe, su ova dva pacijenta imala teške forme ARDS-a, komplikovanog infekcijom plućnog parenhima.

Za prethodnu godinu, ni jedan smrtni slučaj nije registrovan u dečjem uzrastu, a u vezi sa sezonskim gripom, a takođe ni jedna hospitalizacija životno ugroženog deteta u prethodnoj godini nije bila vezana za sezonski grip.

## **LITERATURA**

1. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. CMAJ. 2010 12;182(1):39-44.
2. Phillips H. HealthWatch: H1N1 Flu Attacks Healthy Young Adults. New Studies Show Patients With Swine Flu Can Worsen Quickly; Oxygen Treatments Can Help. New York Health News Oct, 2009.
3. Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season. Clin Infect Dis 2010; 50(8):e50-2.
4. Martin A, Reade EP. Acute Necrotizing Encephalopathy Progressing to Brain Death in a Pediatric Patient with Novel Influenza A (H1N1) Infection. NEJM 2010;362(1):45-55.
5. Libster R, Bugna J, Coviello S. Pediatric hospitalizations associated with 2009

- pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. NEMJ 2010; 362(1):45-55.
6. Jamieson JM, Honein MA, Rasmussen AS, Williams LJ, Swerdlow LD, Biggerstaff SM et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the uSA. The lancet 2009;374(9688):451-8
  7. Patterson PH. Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. Current Opinion in Neurobiology 2002; 12 (1):115-8
  8. Short S J, Coe C L, Lubach G R, Styner M, Gilmore JH. Timing of prenatal influenza infection matters: Brain development after mid- and late-gestation virus exposure in rhesus monkeys. Brain, Behavior, and Immunity 2009; 23 (Suppl. 2): S55-S56
  9. Lockman JL, Fischer WA, Perl TM, Valsamakis A, Nichols DG. The critically ill child with novel H1N1 influenza A: a case series. Pediatr Crit Care Med 2010; 11 (2):173-8.

# MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE PLUĆA KOD OBOLELIH OD VIRUSA INFLUENCE A H1N1

## MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS OF THE LUNGS IN INFLUENZA A H1N1 VIRUS DISEASE

Dejan Vučković

Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

Adresa autora: Prof. dr Dejan Vučković, Centar za patologiju i citologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Institutski put 4, 21204 Sremska Kamenica, e mail:

[dinvucko@yahoo.com](mailto:dinvucko@yahoo.com)

telefon: 021 480 5317

### SAŽETAK

Marta 2009. godine u Meksiku i Kaliforniji identifikovan je novi subtip influenza A virusa označen kao H1N1, pa je 11. juna 2009. godine Svetska Zdravstvena Organizacija (SZO) proglasila pandemiju virusa infuluence. U Srbiji su pojedinačni oboleli pacijenti registrovani tokom juna 2009. godine. U jesenjim mesecima broj obolelih se povećava, da bi se krajem oktobra i početkom novembra zabeležili prvi smrtni slučajevi. U Vojvodini je od početka novembra 2009. do kraja januara 2010. godine infekcija virusom influenza A H1N1 dokazana kod 159 slučajeva od kojih je 32 preminulo. U tom periodu u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici lečeno je 62 bolesnika obolela od subtipa H1N1 influenza A virusa od kojih je 13 umrlo (21%). Od umrlih 11 (84.62%) je obdukovano, 6 muškaraca i 5 žena, prosečne starosti 52.73 godine. Simptomi bolesti su se javili tri do devet dana pre prijema u bolnicu. Prosečna dužina lečenja obdukovanih je iznosila 11.7 dana. Svi obdukovani su imali veoma teške promene respiratornog trakta koji predstavlja kombinaciju citopatskog efekta na epitelne ćelije i zid bronha, bronhiola i alveolarnih ćelija, koja se ispoljavala nekrozom i regeneracijom.

Pored ovoga svi su imali DAO, a određen broj nekrotizirajući bronhiolitis, hemoragijski pneumonitis i pneumoniju. Prognostički nepovoljni faktori su gojaznost i hipertenzija. Bakterijska superinfekcija respiratornog trakta je veoma česta.

Ključne reči: influenza A H1N1 virus, patologija pluća, obdukcija

## SUMMARY

In the March of 2009, in Mexico and in California the new strain of influenza virus was detected and termed influenza A/H1N1 virus, and on June 11th 2009, the WHO declared a new pandemic alert of viral influenza. In Serbia few and sporadic cases were registered until June 2009. During the autumn months of 2009, the number of registered cases slowly increased and became serious, till the first death was registered in November 2009. In the region of Vojvodina, from November 2009 till February 2010, 159 patients were registered as positive to influenza A/H1N1 virus, and 32 died of the disease. At the Institute for Lung Diseases at Sremska Kamenica 62 cases were hospitalized, and 13 among them died (21%). The autopsy was performed on 11 (84.62%), 6 males and 5 females. The average age was 52.73 years. Symptoms of the disease were present three to nine days before admittance to hospital. The average hospital stay, before death was 11.7 days. All autopsied cases had very severe pulmonary changes, the combination of cytopathic effects on bronchial, bronchiolar and alveolar epithelial cell layers, with necrosis and regeneration. Besides that, all of them had DAD, in various combinations with necrotizing bronchiolitis, haemorrhage in the lung parenchyma and pneumonia. The unfavourable prognostic factors were obesity and hypertension. The bacterial superinfection of respiratory passages and lungs was very frequent.

Key words: influenza A H1N1 virus, pulmonary pathology, autopsy

## Uvod:

Marta 2009 godine u Meksiku i Kaliforniji identifikovan je novi subtip influenza A virusa označen kao H1N1. Virus je genetska mešavina izgrađena od gena dva svinjska, jednog humanog i jednog ptičijeg soja gripa (1). 11. juna 2009. godine Svetska Zdravstvena Organizacija je posle 41 godine proglasila pandemiju virusa infuluence. Prethodne pandemije su bile 1918, 1957. i 1968. godine (2). Kod većine blesnika inficiranih sa influenza A H1N1 virusom bolest se ispoljava simptomima nalik gripu i benignog je toka. Međutim kod bolesnika sa komorbiditetom često dolazi do razvoja respiratorne insuficijencije koja je uzrokovana akutnim respiratornim distres sindrom (ARDS) (3). U Srbiji su pojedinačni oboleli pacijenti registrovani tokom juna 2009. godine. U jesen 2009. broj obolelih se povećava, da bi se krajem oktobra i početkom novembra zabeležili prvi smrtni slučajevi. Vakcinacija protiv ovog tipa infekcije je započeta tokom decembra 2009. godine. Tačan broj obolelih nije poznat, jer se u blažim kliničkim formama nije vršilo testiranje na prisustvo virusa. U Vojvodini je od početka novembra 2009. do kraja januara 2010. godine infekcija virusom influence A H1N1 dokazana kod 159 slučajeva od kojih je 32 preminulo.

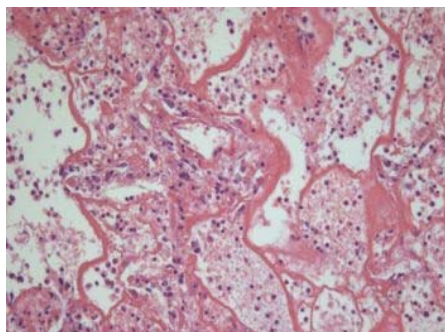
## METOD

U periodu od novembra 2009. do kraja januara 2010. godine u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, lečeno je 62 bolesnika obolela od subtipa H1N1 influenza A virusa i to u jedinici poluintezivne nege 38 bolesnika i u jedinici intezivne nege 24. Kod svih hospitalizovanih je pri prijemu ili tokom lečenja iz brisa nosa ili ždrela dokazan virus metodom reverzne transkriptivne lančane reakcije polimerazom u realnom vremenu (rRT-PCR). Tokom bolničkog lečenja umrlo je 13 pacijenata, a kod 11 je izvršena obdukcija. Sve autopsije su obavljene u periodu od 6 do 24 sata nakon smrti. Tokom obukcije su pregledani i fotografisani svi organi i uzeti su isecci za patološko histološku analizu. Isecci su fiksirani u 10% puferisanom formalinu i standardnim metodama su ukalupljeni, sečeni i bojeni metodom HE. Brisevi preseka pluća i krv obdukovanih su uzeti za dodatnu mikrobiološku analizu.

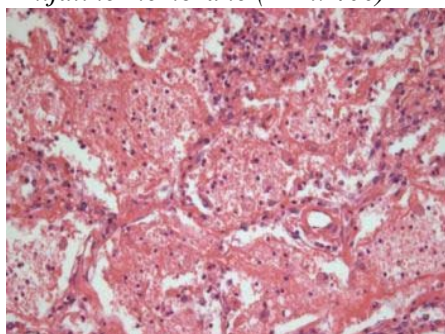
## REZULTATI

U periodu od novemba 2009. godine do kraja januara 2010. godine u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, lečena su 62 bolesnika od kojih je 13 umrlo (21%). Od umrlih 11 (84,62%) je obdukovano. Obdukovanu grupu sačinjavaju 6 muškaraca i 5 žena, prosečne starosti 52,73 godine (raspon od 33 do 72 godine).

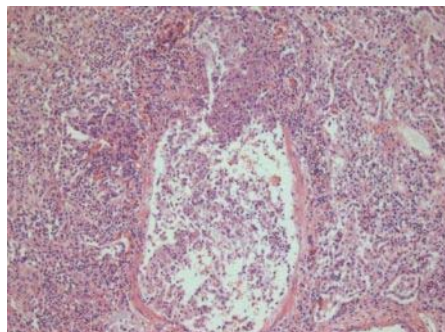
Prosečna starost muškaraca iznosi oko 53 godine, a žena oko 48. Simptomi bolesti su se javili tri do devet dana pre prijema u bolnicu. Prosečna dužina lečenja obdukovanih je iznosila 11,7 dana. Gojaznost je bila prisutna kod 10 bolesnika od čega su sedam imali i pridruženu hipertenziju. Kod jedne bolesnice nije bilo komorbiditeta. U grupi umrlih pacijenata sa gojaznošću i hipertenzijom jedan bolesnik je imao kalcifikantnu stenozu aortnog zalistka srednjeg stepena, jedan trosudovnu ateroskleroznu bolest srca i jedna bolesnica astmu. Svi bolesnici su zbog respiratorne insuficijencije zahtevali mehaničku ventilaciju. Kod svih bolesnika oba plućna krila su bila difuzno uvećana, tamnocrvena, teška, konsolidovana, bezvazdušna i edematozna sa različitim stepenom krvarenja. Na pritisak se istiskivala manja količina tamnocrvene bistre tečnosti. Desno plućno krilo je u proseku težilo 1492 grama, a levo 1195 grama. Prilikom patološko histološke analize kod svih slučajeva je ustanovljeno oštećenje sluznice bronha koje se po težini kretalo od nekroze površnog epitela do nekroze epitela i njenih površnih delova. Kod bolesnika koji su duže lečeni nalazili su se znaci regeneracije zida i površnog epitela sluznice bronha. U svim slučajevima u plućima su nađeni znaci difuznog alveolarnog oštećenja (DAO) u eksudativnoj ili proliferativnoj fazi. Eksudativna faza se karakterisala kongestijom, alveolarnim i intersticijalnim edemom, nekrozom alveolarnih ćelija tipa I kao i pojavom hijalinih membrana (Slika br. 1a.).



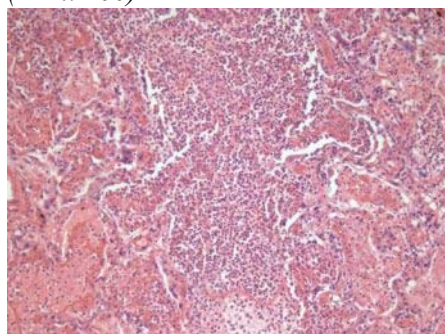
*Slika 1. Difuzno alveolarno oštećenje – hijaline membrane (HE x 400)*



*Slika 1c: hemoragični pneumonitis (HE x 400)*



*Slika 1b: nekrotizirajuće bronhiolitis (HE x 200)*



*Slika 1d: fibrinozno purulentna pneumonija (HE x 200)*

#### Slika 1.

Proliferativna faza se ispoljavala hiperplazijom pneumocita tipa II i proliferacijom celularnog vezivnog tkiva miksoidnog izgleda unutar alveolarnih septi i alveolarnih prostora. Unutar proliferišućeg veziva nalazio se slabije izraženi hronični zapaljenski infiltrat. Kod dva bolesnika su pored difuznog alveolarnog oštećanja istovremeno nađeni nekrotizirajući bronhiolitis (slika 1b), krvarenje (slika 1c) i znaci fibrinozopurulentne pneumonije (slika 1d). Kod tri bolesnika se pored DAO nalazio nekrotizirajući bronhiolitis i pneumonija. Kod dva bolesnika su istovremeno nađeni znaci DAO, krvarenja i pneumonije. Kod dva bolesnika su istovremeno bili prisutni znaci DAO i



pneumonije i kod dva samo DAO u eksudativnoj fazi. Fibrinski mikrotrombi u sitnim krvnim sudovima su ustanovljeni kod četiri slučaja. Bakterijska superinfekcija je nađena kod devet pacijenata. Kod pet slučajeva bakterije su bile iz grupe *Acinetobacter species*, a u po jednom su izolovane *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Streptococcus pyogenes*. Ni u jednom slučaju iz krvi nisu izolovane bakterije.

Osnovna bolest kod svih slučajeva je bila infekcija virusom influence A H1N1. Uzrok smrti je kod 4 bolesnika bila multisistemska insuficijencija organa, kod četiri dekompenzacija srca i kod tri masivna tromboembolija pluća. Kod svih slučajeva je ustanovljena pozitivna korelacija između uputnih kliničkih dijagnoza i patološkoanatomskog nalaza i po pitanju osnovne bolesti i prema uzroku smrti.

## DISKUSIJA

Marta 2009. godine u Meksiku i Kaliforniji identifikovan je novi subtip influenza A virusa označen kao H1N1. Kod većine bolesnika inficiranih sa influenza A H1N1 virusom bolest se ispoljava simptomima nalik gripu i benignog je toka. Međutim, kod bolesnika sa komorbiditetom često dolazi do razvoja respiratorne insuficijencije koja je uzrokovana akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) (3). Bolest se brzo širila tako da je 11. juna 2009. godine Svetska Zdravstvena Organizacija (SZO), posle 41 godine proglasila pandemiju virusa infuluence. Prethodne pandemije su bile 1918, 1957. i 1968. godine (2). Svi naši obdukovani bolesnici kao i većina u obdukcionoju seriji *Mauada* i saradnika (3) i *Gilla* (2) su imali difuzno alveolarno oštećenje (DAO) što je morfološka podloga ARDSa. ARDS se ispoljava teškom respiratornom insuficijencijom, cijanozom i izraženom hipoksemijom koja je refrakтерна na terapiju kiseonikom. Posledica je oštećenja alveolokapilarne membrane, odnosno njenih alveolarnih i endotelnih ćelija što dovodi do gubitka difuzionog kapaciteta i rasprostranjene nenormalnosti surfaktanta. Pojednostavljeno rečeno akutni respiratorni distres sindrom je posledica neravnoteže između povećanih nivoa proinflamatornih u odnosu na antiinflamatorne medijatore. Virus se vezuje za receptore nalik Tolu koji potom aktivirše različite transkriptivne faktore među kojima je najznačajniji nuklearni faktor kapa B (NF-κB), jer je on odgovoran za nekontrolisani zapaljenski odgovor. Tom prilikom se

aktiviraju alveolarni makrofagi koji luče interleukin 1, interleukin 8 i faktor nekroze tumora alfa koji privlače i aktiviraju neutrofilne granulocite. Oni napuštaju kapilarno korito i ulaze u intersticijum i alveolarne prostore pluća. Aktivisani neutrofilni granulociti otpuštaju leukotriene, razne oksidanse, proteaze i faktor koji aktivira trombocite. Svi ovi faktori oštećuju tkivo, utiču na nakupljanje edemske tečnosti, inaktiviraju surfaktant i utiču na formiranje hijalinih membrana. Faktor koji inhibira makrofage samo dodatno pospešuje zapaljenski odgovor. U kasnijim stadijumima bolesti makrofagi otpuštaju faktore koji stimuliraju rast fibroblasta i pospešuju odlaganje kolagena, što se morfološki poklapa sa proliferativnom fazom ARDSa (4). *Mauad* je u svojoj obdukcionalnoj seriji (3) jasno definisao tri grupe promena na plućima obolelih od virusa influence A H1N1: DAO u eksudativnoj fazi praćen alveolarnim i intersticijalnim edemom i formiranjem hijalinih membrana; DAO u fazi proliferacije sa izraženim nekrotizirajućim bronhiolitisom i DAO u eksudativnoj fazi praćen sa izraženom hemoragičnom komponentom. U našoj seriji promene nisu bile tako jasno definisane i histološke slike su se međusobno preklapale. Kod dva bolesnika su pored difuznog alveolarnog oštećenja istovremeno nađeni nekrotizirajući bronhiolitis, krvarenje i znaci fibrinozopurulentne pneumonije. Kod tri bolesnika se pored DAO nalazio nekrotizirajući bronhiolitis i pneumonija. Kod dva bolesnika su istovremeno nađeni znaci DAO, krvarenja i pneumonije. Kod dva bolesnika su istovremeno bili prisutni znaci DAO i pneumonije, a kod dva samo DAO u eksudativnoj fazi. Naši rezultati se poklapaju sa nalazom *Gilla* i saradnika (2) da virus influence A H1N1 napada ceo respiratorni sistem, pošto su svi naši bolesnici imali određeni stepen oštećenje sluznice traheje i velikih bronha, pet ih je imalo nekrotizirajući bronhiolitis i svi su imali DAO. Bakterijska superinfekcija respiratornog trakta u našoj seriji je visoka i nađena je kod 9 od 11 bolesnika. *Gill* i saradnici (2) su superinfekciju ustanovili kod 55% bolesnika, *Sinha* (5) kod 50%, a *Mauad* (3) kod 40%.

U svim analiziranim grupama se uočava da se bolest nešto češće razvija kod muškaraca u odnosu na žene (2, 6, 7.). U našoj seriji umrlo je 6 muškaraca i 5 žena. *Dawood* i saradnici su (8) su analizirali 642 bolesnika obolelih od virusa influence A H1N1 i ustanovi su da se starost pacijenata kreće od 3 meseca do 81 godine. Šezdeset odsto obolelih je bilo mlađe od 18 godina, a samo 5% starije od 51. godine. *Echevarria-Zuno* i saradnici (6) su utvrdili da je najveći broj obolelih starosti između 10 i 39 godina (56%), a

najveću smrtnost su ustanovili kod ljudi starijih od 70 godina (10,3%) (6). U obdukcionalnoj seriji *Gilla* i saradnika (2) najveći broj umrlih je starosti između 15 i 50 godina, a kod *Mauada* i saradnika (3) između 45 i 59 godina. U našoj seriji prosečna starost umrlih je 52,73 godine (raspon od 33 do 72 godine). Zastupljenost mlađih od 49 godina je ispod trećine slučajeva. Kod naše grupe 72,72% pacijenata je starosti do 59 godina.

Tok bolesti u slučajevima influence virusom A/H1N1 je dosta brz i navode se podaci o prosečno dva dana hospitalizacije do smrtnog ishoda sa rasponom od 1 do 9 dana (9), odnosno od pojave simptoma do smrti u proseku 8 dana (raspon od 4 do 18 dana). Kod *Gilla* i saradnika (2) smrt je nastupila u proseku unutar sedam dana od hospitalizacije (raspon od 0.4 do 40 dana). Kod naših bolesnika bolest se takođe brzo razvijala sa prosečnim vremenom od hospitalizacije do smrti od 11,7 dana (raspon od 1 do 49 dana).

Ustanovljeni su brojni doprinoseći faktori koji su povezani sa nepovoljnim ishodom bolesti. Najčešći su prethodno postojeće kardiovaskularne bolesti, bolesti respiratornog sistema, imunosupresija, trudnoća i gojaznost (2, 6, 9, 10, 11.). U našoj seriji 10 od 11 bolesnika je bilo gojazno, a sedam je pored gojaznosti imalo i hipertenziju. U grupi gojaznih sa hipertenzijom, jedan bolesnik je imao trosudovnu ateroskleroznu bolest srca, jedan kalcifikantnu stenozu aortne valvule i jedna bolesnica astmu.

## ZAKLJUČAK

Svi obdukovani su imali veoma teške promene respiratornog trakta koji predstavlja kombinaciju citopatskog efekta na epitelne ćelije i zid bronha, bronhiola i alveolarnih ćelija, koja se ispoljavala nekrozom i regeneracijom. Pored ovoga svi su imali DAO, a određen broj nekrotizirajući bronhiolitis, hemoragijski pneumonitis i pneumoniju. Prognostički nepovoljni faktori su gojaznost i hipertenzija. Bakterijska superinfekcija respiratornog trakta je veoma česta.

## LITERATURA

1. Trifonov V, Khiabanian H, Rabadan R. Geographic Dependence, Surveillance,

- and Origins of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus, *N Engl J Med* 2009; 361:115-19.
2. Gill JR, Sheng Z-M, Ely SF, Guinee DG, Beasley MB, Suh J et al. Pulmonary Pathologic Findings of Fatal 2009 Pandemic Influenza A/H1N1 Viral Infections, *Arch Pathol Lab Med*, 2010; 134: E1-E9.
  3. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, de Silva LFF, Schout D, Galas FRBG, et al. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection, *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 72-9.
  4. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome, *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
  5. Sinha M. Swine flu, *Journal of Infection and Public Health* 2009; 2: 157-66.
  6. Echevarria-Zuno S, Mejia-Arangure JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muniz C, Robles-Perez E, Gonzalez-Leon M et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis, *Lancet* 2009; 374: 2072-9.
  7. Soto-Abraham MV, Soriano-Rosas J, Diaz-Quinonez A, Silva-Pereyra J, Vazquez-Hernandez P, Torres-Lopez O et al. Pathological Changes Associated with the 2009 H1N1 Virus, *N Engl J Med* 2009; 361: 2001-3.
  8. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ et al. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans, *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15.
  9. Grijalva-Otero I, Talavera JO, Solorzano-Santos F, Vazquez-Rosales G, Doubova SV, Perez-Cuevas R et al. Critical Analysis of Deaths Due to Atypical Pneumonia during the Onset of the Influenza A (H1N1) Virus Epidemic, *Arch Med Res* (2009); article in press.
  10. Chien YS, Su CP, Tsai HT, Huang AS, Lien CE, Hung MN et al. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan, *J Infect* 2010; 60: 168-174.
  11. Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited, *Vaccine* 2008; 26S: D59-D66.

# KLINIČKE KARAKTERISTIKE TEŠKE FORME H1N1 INFEKCIJE

## CLINICAL FEATURES OF SEVERE H1N1 VIRUS INFECTION

Ilija Andrijević<sup>1</sup>, Marija Kojičić<sup>1</sup>, Ljiljana Andrijević<sup>2</sup>, Jovan Matijašević<sup>1</sup>, Dušanka Obradović<sup>1</sup>, Blagica Mihajlović<sup>3</sup>, Miloš Stojanović<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Institut za plućne bolesti Vojvodine

<sup>2</sup>Institut za onkologiju Vojvodine

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

### SAŽETAK

Humani slučajevi svinjskog gripa najčešće se javljaju u ljudi koji imaju blizak kontakt sa svinjama, ali je moguća i ineterhumana transmisija virusa. Bolest se prenosi kapljičnim putem. Simptomi bolesti su uglavnom slični simptomima sezonskog gripa a manifestuju se: naglim početkom, povišenom temperaturom, neproduktivnim kašljem, jakim bolovima u mišićima, drhtavicom, umorom, prolivom i glavoboljom. Virus novog gripa ima izraziti afinitet prema plućnom tkivu i da često izaziva primarnu virusnu pneumoniju kao uvod u tešku respiratornu insuficijenciju, koja zahteva lečenje u jedinicama intenzivne nege. U obolelih od H1N1 infekcije česte su bakterijske superinfekcije (najčešće *Pneumococum* i jednim delom *Stafilokokom*). Pneumokokna infekcija često progredira u sepsu. Dokazano je da infekcija gripom A indukuje selektivni defekt u imunitetu protiv *Pneumococa*.

Svetska zdravstvena organizacija (WHO) definiše težak oblik H1N1 infekcije sledećim parametrima: visoka febrilnost, dispnea, tahipnea, hipoksija, cijanoza, suv kašalj, iskašljavanje krvavog ili tamno prebojenog ispljuvka, bol u grudima, hipotenzija, radiološki znaci infekcije donjih respiratornih puteva (pneumonija), encefalopatija, encefalitis, dehidracija, multiorganska insuficijencija, septični šok, rabdomioliza i miokarditis. Ako pored navedenih kriterijuma bolesnici sa H1N1 infekcijom imaju potrebu za mehaničkom ventilacijom, SOFA scor >7 i promenu Glazgow koma skale leče se u jedinicama intenzivne nege.

Ključne reči:

Adresa autora: Doc. dr Ilija Andrijević, Klinika za opštu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

### SUMMARY

In humans, swine influenza usually affects the humans in regular contact with pigs, but transhuman transmission of the virus is also possible. This is a droplet infection manifested by the symptoms similar to those of the seasonal flu, including a sudden onset of the disease, elevated body temperature, dry cough, severe myalgia, chills, fatigue, diarrhea and headache. Swine influenza virus has a great affinity to the lung tissue,

frequently causing primary viral pneumonia introducing severe respiratory insufficiency which requires intensive care unit treatment. The patients with H1N1 virus infection often develop super infections (most commonly with *Pneumococcus* and partly with *Staphylococcus* strains). The pneumococcal infection frequently progresses into sepsis. It has been confirmed that the type A influenza virus infection induces a selective immunity defect against *Pneumococci*.

The World Health Organization (WHO) has defined the severe H1N1 infection with the following parameters: high fever, dyspnea, tachypnea, hypoxia, cyanosis, dry cough bringing up bloody or dark stained content, chest pains, hypotension, radiological signs of low respiratory infection (pneumonia), encephalopathy, encephalitis, dehydration, multiorgan insufficiency, septic shock, rhabdomyolysis, and myocarditis. The patients with H1N1 infection who, besides these symptoms, require mechanical ventilation, have the SOFA score >7, and an elevated Glasgow Coma Scale score, should be treated in intensive care units.

### **Key words:**

### **UVOD**

Počev od XVI veka, u proseku javljaju se tri pandemije gripa na svakih sto godina, u intervalima od deset do pedeset godina. U poslednjih sto godina imali smo, takođe, tri pandemije, 1918, 1957. i 1968. godine. Svaku pandemiju gripa dosad je karakterisalo više miliona obolelih sa velikim brojem fatalnih ishoda, a socijalno ekonomske posledice po društvo u celini bile su ogromne jer je oporavak trajao i više godina. Aktuelna pandemija izazvana virusom influence A H1N1 počela je u martu 2009. godine u Meksiku. Nakon što su aprila 2009. godine zabeleženi prvi serijski slučajevi humane transmisije infekcije uzrokovane virusom influence A H1N1 u Meksiku i Severnoj Americi, virus se proširio na više zemalja Evrope, Azije i obe Amerike.

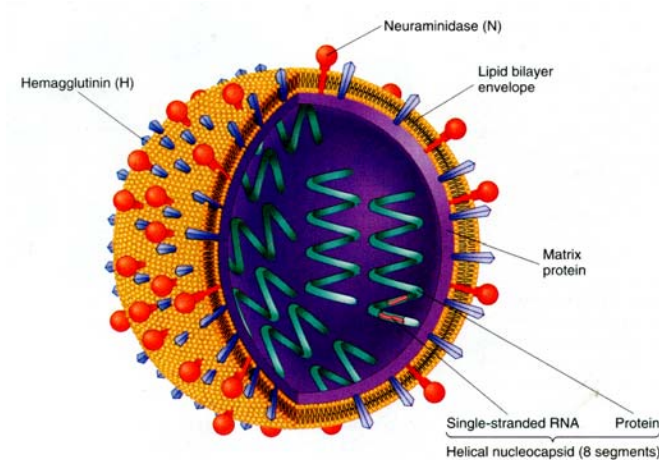
Iako smo pretpostavljali da bi Univerzijada, kao veliki međunarodni sportski događaj, mogla biti mesto pojave prvih slučajeva infekcije virusom novog gripa u Srbiji, to se nije dogodilo. Prvi, potvrđeni, importovani slučajevi kod nas, javili su se pre ove manifestacije. Nešto veći problem imali smo sa festivalom *Exit* u Novom Sadu, jer smo u toku ove manifestacije praktično imali prelivanje epidemije iz Velike Britanije na naše prostore. Sa hladnijim danima, u oktobru započeo je i prvi značajniji talas oboljevanja kod nas. Prva registrovana epidemija pogodila je kolektiv Vojne gimnazije u Beogradu, da bi ubrzo počelo prijavljivanje novih slučajeva u više regiona širom Srbije (1).

Svinjska influenza (svinjski grip) je bolest respiratornog sistema svinja uzrokovana virusom influence tipa A koji obično uzrokuje epidemiju influence među svinjama.

Svinjski grip se normalno ne javlja u ljudi, međutim humana infekcija virusom svinjskog gripa je moguća. Najčešće se humani slučajevi svinjskog gripa javljaju u ljudi koji imaju blizak kontakt sa svinjama ali je moguće da se virus svinjskog gripa prenosi interhumano. Virus svinjskog gripa pripada grupi RNA virusa, porodici orthomyxoviridae. Virus je veličina 80-200nm u prečniku.

Virus karakterišu površni proteinski antigeni i to:

- H (haemagglutinin)
- N (neuraminidase)



Slika broj 1. Antigena struktura virusa gripa H1N1

Površni antigeni (HA i NA) pokazuju velike varijacije karakteristične za podtipove i specifične antigene virusa. To se koristi za identifikaciju posebnih podtipova gripa A koji su odgovorni za epidemiju.

Unutrašnji antigeni (M1 i NP proteini) su tip-specifični proteini (tip-specifični antigeni) koji se koriste u determinisanju posebnih virusa A, B ili C. M1 proteini svih tipova pokazuju unakrsnu reaktivnost. NP proteini svakog tipa takođe pokazuju unakrsnu reaktivnost.

Podtipovi gripa se imenuju prema tipovima hemaglutinin- i neuraminidaza-proteinskih antigena, pa se tako može na primer nazvati H3N2 za tip-3 hemaglutinini i tip-2 neuraminidase.

Ako dva ili više podtipova gripa inficiraju iste ćelije istovremeno, njihovi proteini i lipidna membrana se mešaju (kombinuju) i izložena RNA se transkripcijom prevodi u mRNA. Ćelije domaćina u tom slučaju formiraju novi virus koji kombinuje antigene; npr., na taj način H3N2 i H5N1 mogu graditi oblik H5N2. Zato čovekov imunološki sistem ne može da prepozna ovaj novi podtip influence i on postaje ekstremno opasan (2,3).

Bolest se prenosi kapljičnim putem. Simptomi bolesti su uglavnom slični simptomima sezonskog gripa a kod manjeg broja obolelih mogu se javiti povraćanje i proliv. Prosečno vreme inkubacije je od tri do sedam dana. Inficirane osobe zarazne su jedan dan pre, do sedam dana nakon pojave prvih simptoma. Deca i imunodeficientne osobe mogu da šire virus i duže od sedam dana. Na Tabeli broj 1. prikazani su simptomimi H1N1 infekcije (1).

Tabela 1. Simptomi H1N1 infekcije

| SIMPTOM        | H1N1                                                                                                                |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Temperatura    | Obično je prisutna i u 80% obolelih >39°C                                                                           |
| Kašalj         | Neproductivan                                                                                                       |
| Bolovi         | Jaki bolovi u mišićima su česti                                                                                     |
| Šmrkavost      | Nije česta                                                                                                          |
| Drhtavica      | 60% obolelih ima drhtavicu                                                                                          |
| Umor           | Umeren do težak                                                                                                     |
| Kijanje        | Nije uobičajeno                                                                                                     |
| Nagli simptomi | Nagli početak, 3-6 sati. Iznenadna pojava simptoma (temperature i bolova). Simptomi traju 4-7 dana. Čest je proliv. |
| Glavobolja     | Vrlo česta i prisutna u 80% obolelih.                                                                               |
| Grlobolja      | Nije česta.                                                                                                         |
| Bol u grudima  | Česta.                                                                                                              |

Zapaženo je da virus novog gripa ima izraziti afinitet prema plućnom tkivu (donjim partijama respiratornog trakta – alveolama), i da često izaziva primarnu virusnu pneumoniju kao uvod u tešku respiratornu insuficijenciju, koja zahteva lečenje u jedinicama intenzivne nege.

Prva iskustva zemalja pogođenih H1N1 sa kritično obolelim pacijentima ukazivala su na sledeće:

- 2 Većina bolesnika je prethodno imala simptome gripa, u proseku 2-7 dana pre hospitalizacije
- 3 Brzo kliničko pogoršanje (srednje vreme od prijema u bolnicu do prijema u jedinicu intenzivne nege (JIN) iznosilo je jedan dan)
- 4 Češće oboljevanje kod mlađih ljudi
- 5 Uočen je značajan procenat gojaznih, trudnica i osoba sa hroničnim respiratornim oboljenjima (osobe s povećanim rizikom)

Tokom epidemije u Meksiku, 6,5% hospitalizovanih (sa laboratorijski potvrđenom ili klinički suspektom infekcijom H1N1 je lečeno u JIN. Od 6755 zdravstvenih radnika tokom epidemije u Meksiku bolest je registrovana u 0,6% slučajeva, od čega je samo jedna osoba hospitalizovana u JIN, a kod koje je ekspozicija bila prisutna i van radnog mesta.

U periodu od aprila do avgusta 2009.g. 31% hospitalizovanih pacijenta sa područja Kalifornije je kritično obolelo. U Španiji tokom jula 2009.g. 32 osobe su hospitalizovane u JIN. Većina ovih pacijenta je zahtevala mehaničku ventilaciju (65-90%) zbog razvoja ARDS-a i refrakterne hipoksemije uzrokovane najverovatnije time što je patološki proces zahvatio distalne partije pluća (4,5,6).

Među 168 pacijenata lečenih u Kanadi kod:

- 28% bolesnika primenjena je neuromuskularna blokada,
- 14% inhalacioni azot monoksid,
- 12% *high frequency* mehanička ventilacija,
- 4% ekstrakorporalna membranska oksigenacija, a
- kod 3% pronaciona ventilacija pluća.



Srednje vreme na mehaničkoj ventilaciji iznosilo je u proseku 10-12 dana. Šok (32-62%) i multiorganska insuficijencija (do 75%) su česti kod ovih pacijenata. Mortalitet kod hospitalizovanih pacijenata sa H1N1 infekcijom iznosi 11% , odnosno 14-41% u JIN i najčešće je posledica virusne pneumonije i ARDS-a. Faktori udruženi sa povećanim mortalitetom su vrednosti APACHE II i SOFA skora, kao i prisustvo multiorganske insuficijencije pri prijemu u jedinicu intenzivne nege. Iako je većina hospitalizovanih mlađe životne dobi, mortalitet je veći u starijih osoba (što je verovatno posledica pridruženih bolesti)

Bakterijske infekcije registrovane su u 3-24% hospitalizovanih i 29% obdukovanih slučajeva, najčešće sa *S. Pneumoniae* i *S.aureus*.(7)

U nedavno objavljenoj randomizovanoj kontrolisanoj studiji nije uočena razlika u učestalosti laboratorijski utvrđene influence između sestara koje su koristile obične, hirurške maske i oih koje su koristile N95 maske prilikom nege bolesnika sa febrilnim respiratornim bolestima tokom sezone gripa. Infekcija je potvrđena u 23,6% odnosno 22,9% ispitanika, od čega je 6% posetilo lekara dok je više od dve trećine bilo asimptomatično. Nisu registrovane infekcije donjih respiratornih puteva u obe grupe. U skladu sa ovim rezultatima, u svakodnevnoj kliničkoj praksi prilikom nege bolesnika sa akutnim febrilnim stanjem i sumnjom na H1N1 influencu, korišćenje hirurških maski nije se pokazalo inferiornim u odnosu na upotrebu maski N95 koje su preporučene kod procedura visokog rizika (bronhoskopija, intubacija) kao i kod zdravstvenih radnika koji imaju predisponirajuće faktore za komplikaciju influence. Najnovije preporuke Američkog centra za prevenciju i kontrolu bolesti savetuju da zdravstveni radnici sa simptomima gripa mogu da se vrate na posao 24 sata nakon prestanka febrilnosti (bez upotrebe antipiretika), nasuprot ranije predloženih sedam dana (8).

U Institutu za plućne bolesti Vojvodine u periodu od 06. 11. 2009 do 31. 01. 2010. godine na odeljenju intenzivne i poluintenzivne nege lečeno je 62 laboratorijski potvrđenih bolesnika sa H1N1 infekcijom. Od tog broja 23 bolesnika je bilo na mehaničkoj ventilaciji. Umrlo je 13 pacijenata a obdukovano je 11 umrlih bolesnika.

**Svetska zdravstvena organizacija(WHO)** definiše težak oblik H1N1 infekcije sledećim parametrima(2,3):

- Visoka febrilnost, dispnea, tahipnea, hipoksija, cijanoza, suv kašalj, iskašljavanje krvavog ili tamno prebojenog ispljuvka, bol u grudima, hipotenzija
- Radiološki znaci infekcije donjih respiratornih puteva (pneumonija)
- CNS simptomatologija (encefalopatija, encefalitis)
- Dehidratacija
- Multiorganska insuficijencija
- Septič•                   ni šok
- Rabdomioliza
- Miokarditis
- Egzacerbacija hronič•                   nih bolesti (astma, HOBP, hronič•   ne hepatalne ili bubrežne insuficijencije, dijabetesa, drugih kardiovaskularnih oboljenja)
- Trudnoć•               a, posebna pažnja

Prema uputstvu posebne **radne grupe Ministarstva zdravlja Republike Srbije** o postupku sa obolelima od pandemijskog gripa (9) tešku kliničku formu H1N1 infekcije karakterišu:

1. Respiratorna ugroženost
  - a. Otežano disanje – ne može da izgovori rečenicu bez zastajkivanja
  - c. Upotrebljava pomoćnu respiratornu muskulaturu
    - Odrasli –supraklavikularno uvlač• enje
    - Deca – subkostalno uvlač• enje
  - c. Osećaj nedostatka vazduha
2. Ubrzano disanje mereno tokom pola minuta
  - a. odrasli > 30/min
  - b. deca starija od 1 god. > 40/min
  - c. deca mlađa od 1 godinu > 50/min
3. Saturacija kiseonika merena puls oksimetrom  $\leq 92\%$
4. Postoje znaci dehidracije ili šoka
  - a. Odrasli : sistolni pritisak <90 mmHg, dijastolni < 60 mmHg, kapilarno punjenje na koži iznad sternuma > 2 sec.
  - b. Deca : snižen turgor kože, upale oč. i, uvučd. ena fontanela, kapilarno punjenje na koži iznad sternuma > 2sec.
5. Postoji izmenjeno stanje svesti:
  - e. Konfuznost i dublje izmene svesti
  - f. Agitiranost
  - g. Konvulzije sa poremećh. ajem svesti
6. Brza progresija bolesti
8. Poremećaj rada srca
9. Održavanje simptoma i pored primenjene terapije

Pored kliničkih simptoma i radiološkog nalaza težak oblik H1N1 infekcije je praćen i promenama u biohumoralnom statusu. Najčešće promene biohemijskih parametara u toku H1N1 infekcije u krvnoj slici su: leukopenija, limfopenija i trombocitopenija. Težak oblik H1N1 infekcije prate i povećane vrednosti laktat dehidrogenze (LDH), alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), gamaglutamil transferaze ( $\gamma$ GT) i kreatin kinaze (CK). Takođe, čest nalaz u teškoj formi H1N1 infekcije je postojanje elektrolitskog disbalansa koji se najčešće manifestuje kao hipokalijemija i hipomagnezijemija.

Bolesnici sa težom kliničkom formom H1N1 infekcije leče se u ustanovama sekundarne zdravstvene zaštite ako imaju najmanje dva od sledećih kriterijuma:

- Saturacija  $O_2 \leq 92\%$
- Rendgenografski verifikovanu pneumoniju
- Temperaturu preko  $38^{\circ}C$  tokom 3 dana i
- Faktore rizika od teškog oboljenja

Ako pored navedenih kriterijuma bolesnici sa teškom kliničkom formom H1N1 infekcije imaju: potrebu za mehaničkom ventilacijom, hipotenziju sa znacima šoka, encefalopatiju sa znacima šoka ili respiratorne insuficijencije, SOFA scor > 7 (procena popuštanja organa), uz promenu Glazgov koma skale, imaju indikacije za lečenje u jedinicama intenzivne nege.

**Potreba za mehaničkom ventilacijom imaju pacijenti sa:**

- 1 Hipoksemijom ( $SaO_2 < 90\%$ ) koja se ne koriguje ni pored primene visokih

- koncentracija udahnutog kiseonika ( $FiO_2 > 0,85$ ) preko “*non-rebreathing*” maske posle 10 minuta
- 2 Respiratornom acidozom ( $pH < 7,2$ )
  - 5 Kliničkim znacima preteće respiratorne insuficijencije, odnosno:
    - Nemogućnost da se zaštiti disajni put ili
    - Nemogućnost da se obezbedi prohodnost disajnog puta

**Hipotenziju sa kliničkim znacima šoka karakterišu:**

- 1 Izmenjeno stanje svesti (konfuznost, dezorijentisanost)
- 2 Smanjena diureza
  - ispod 500/ml/ dan za odrasle
  - 1ml/kg/sat kod dece i
  - 0,5 ml/kg/sat kod dece ispod 1 godine

Za procenu ispada funkcije pojedinih organa u praksi najčešće koristimo tzv. SOFA skor (*Sequential Organ Failure Assessment*). Vrednost skora iznad 7 je indikacija za lečenje u JIN. Na Tabeli broj 2. prikazane su procene ispada funkcije pojedinih organa (pluća, srce, bubrezi i jetra) i način određivanja SOFA skora.

Tabela broj 2. SOFA scor (Sequential Organ Failure Assessment)  
Ispadi funkcije pojedinih organa.

| Organ                                                                                          | 0        | 1       | 2                                   | 3                                 | 4                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Pluća (PaO2/FiO2 izražen kao decimalan broj)                                                   |          |         |                                     |                                   |                                   |
| PaO2/FiO2                                                                                      | >400     | ≤400    | ≤300                                | ≤200                              | ≤100                              |
| Bubrezi                                                                                        |          |         |                                     |                                   |                                   |
| Kreatinin (μmol/l)                                                                             | < 106    | 106-168 | 169-300                             | 301-433                           | >433                              |
| Diureza<500 ml/dan za odrasle                                                                  |          |         | Diureza <200 ml/dan za odrasle      |                                   |                                   |
| Jetra                                                                                          |          |         |                                     |                                   |                                   |
| Bilirubin(μmol/l)                                                                              | <20      | 20-32   | 33-100                              | 101-203                           | >203                              |
| Srce (arterijski pritisak ili potreba za davanjem vazopresornih lekova – doze su u mcg/kg/min) |          |         |                                     |                                   |                                   |
| Srednji arterijski pritisak (mmHg)                                                             | normalan | <70     | Dop. ≤5 ili Dob . nezavisno od doze | Dop > 5 ili Epi ≤0,1 ili Nor ≤0,1 | Dop >15 ili Epi >0,1 ili Nor >0,1 |

Prilikom odlučivanja o lečenju u JIN pored sofa skora kojim procenjujemo ispad funkcije pojedinih organa za procenu stanja nervnog sistema koristimo Glazgov koma skalu koja je prikazana na tabeli broj 3.

Tabela broj 3. Glazgov koma skala

| Oči otvara | poena | Verbalna komunikacija | poena | Motorni odgovor | poena |
|------------|-------|-----------------------|-------|-----------------|-------|
|            | le    |                       |       | u u JIN pored   | so    |
|            |       |                       |       | kojim procenju  | je    |

|                        |   |                        |   |                           |   |
|------------------------|---|------------------------|---|---------------------------|---|
| Spontano               | 4 | Konfuzno odgovara      | 4 | Fleksioni pokreti         | 4 |
| Na govornu stimulaciju | 3 | Neodgovarajućim rečima | 3 | Decerebraciona fleksija   | 3 |
| Na bol                 | 2 | Nerazumnim zvucima     | 2 | Decerebraciona ekstenzija | 2 |
| Ne otvara              | 1 | Ne odgovara            | 1 | Bez odgovora              | 1 |

### Umesto zaključka:

- 1 Težak oblik H1N1 infekcije se karakteriše jakom inflamatornom reakcijom, koja postaje destruktivna. To se odnosi i na inflamatornu reakciju koja nastaje kod pridružene bakterijske infekcije.
- 5 U obolelih od H1N1 infekcije često se vide bakterijske superinfekcije (najčešće *Pneumococ*-om i jednim delom *Stafilokok*-om). Pneumokokna infekcija često progredira u sepsu. Dokazano je da infekcija gripom A indukuje selektivni defekt u imunitetu protiv *Pneumococa*, što dovodi do bakterijske superinfekcije.
- 1 Mortalitet kod H1N1 je povezan sa teškom bakterijskom infekcijom i nekontrolisanim inflamatornim odgovorom(10).
- 8 Na kraju, postavlja se pitanje zbog čega određene osobe oboljevaju od blage forme H1N1 infekcije a druge od teške sa često fatalnim ishodom. Grupa kanadskih i španskih naučnika je u kliničkoj studiji objavljenoj decembra 2009 utvrdila da su svi bolesnici sa teškom formom H1N1 infekcije imali visoke vrednosti interleukina 17 za razliku od bolesnika sa blagom formom H1N1 kod koje su vrednosti interleukina 17 bile niske. Blokiranjem interleukina 17 u budućnosti mogli bi da smanjimo broj bolesnika sa teškom formom H1N1 infekcije. Do tada podizanjem kolektivnog imuniteta populacije (vakcinacijom i prokuživanjem) smanjivaće se broj novoobolelih a time i broj fatalnih ishoda (11).

### LITERATURA

2. Lazić S. Novi grip – stara bolest u novom ruhu, Vonesanitetski pregled, 2009 66, (12): 947-8.
- 4 2. Clinical management of human infection with new influenza A(H1N1) virus: initial guidance, 2009. Available at:  
[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management\\_h1n1.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf).
5. Pandemic (H1N1) 2009-update 73, 2009. Available at:  
[http://www.who.int/csr/don/2009\\_11\\_06/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_11_06/en/index.html)
6. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA2009;302:1880-7.
7. Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, et al. Intenzsive care adult patients with severe respiratori faluire caused by Influenza A(H1N1) in Spain. Crit Care 2009; 13:R 148.
8. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factor associated with death or hospitalization

due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California , JAMA 2009; 302:1896-1902.

9. KumarA, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. JAMA 2009; 302:1880-7.
10. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, et al. Surgical masc vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. JAMA 2009; 302:1865-71.
12. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Institut za javno zdravlje Republike Srbije  
Dr Milan Jovanović Batut, Posebna radna grupa Ministarstva zdravlja za  
implementaciju plana aktivnosti pre i u toku pandemijskog gripa:Postupak sa  
obolelima od pandemijskog gripa, Novembar 2009, Beograd.
13. Predlog za terapiju teških oblika infekcije izazvanih H1N1 virusom: Infektivno  
odeljenje i odeljenje za anesteziju i intenzivnu medicinu Rikshospital , Oslo, oktobar  
2009.
14. H1N1 (Swine Flu): interleukin 17 – Molecule Linked to Severe H1N1 December 16,  
2009. Toronto, The Journal of Critical Care.

## **PRINCIPI LEČENJA BOLESNIKA SA TEŠKOM FORMOM H1N1 INFEKCIJE NA ODELJENJU POLUINTENZIVNE NEGE**

### **TREATMENT PRINCIPLES OF SEVERE H1N1 VIRAL INFECTION**

Obradović Dušanka, Sević-Joveš Biljana, Gmizić-Sovilj Stanislava, Andrijević Ilija,  
Kojičić Marija, Gavrilović Srđan, Stojanović Miloš

Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

#### **SAŽETAK**

Teške forme virusne infekcije izazvane H1N1 virusom influence A se prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) karakterišu visokom febrilnošću, dispneom, tahipneom, hipoksijom, cijanozom, suvim kašljem, iskašljavanjem krvavog ili tamno prebojenog ispljuvka, bolom u grudima i hipotenzijom. Pored toga kod ovih bolesnika se javlja dehidracija, rabdomioliza, miokarditis, sekundarna bakterijska infekcija, multiorganska insuficijencija, septički šok kao i simptomi od strane centralnog nervnog sistema uzrokovanih encefalitisom ili encefalopatijom. Respiratorna insuficijencija kod ovih bolesnika nastupa veoma brzo uz refrakternu hipoksemiju i akutni respiratorni distres sindrom. Egzacerbacija postojećih bolesti (hronične opstruktivne bolesti, srčane insuficijencije, hronične bubrežne insuficijencije, dijabetesa itd) je takođe tipična u okviru teških formi H1N1 infekcije. Na radiogramu grudnog koša se kod ovih bolesnika verifikuju znaci infekcije donjih respiratornog trakta (pneumonija). Terapija ovih bolesnika iziskuje prijem u jedinicu intenzivne ili poluintenzivne nege zbog potrebe za stalnim monitorisanjem vitalnih parametara s obzirom da kod ovih bolesnika dolazi do veoma brze deteorijacije i potrebe za mehaničkom ventilacijom i invazivnim hemodinamskim monitoringom. Principi lečenja bolesnika sa teškom formom H1N1 infekcije se ne razlikuju od osnovnih principa lečenja kritično obolelih uz antivirusnu terapiju inhibitorima neuraminidaze.

Ključne reči: teške forme H1N1 influence A, odeljenje za poluintenzivnu negu

Adresa autora: Asist. mr sc. med. dr Dušanka Obradović, Odeljenje za poluintenzivnu negu Klinike za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

#### **SUMMARY**

Severe forms of H1N1 influenza A virus induced infections are, as defined by the World Health Organization (WHO) characterized with high fever, dyspnea, tachypnea, hypoxia, cyanosis, dry cough bringing up bloody or dark stained content, chest pains and hypotension. Moreover, these patients are also presented with dehydration, rabdomyolysis, myocarditis, secondary, bacterial infection, multiorgan insufficiency,

septic shock, as well as encephalitis- induced CNS symptoms. These patients very rapidly develop respiratory insufficiency, with refractory hypoxemia and acute respiratory distress syndrome. Exacerbations of already existing diseases (chronic obstructive disease, cardiac insufficiency, chronic renal failure, diabetes, etc.) is also characteristic for severe H1N1 infections. On these patients' chest X-ray, the low respiratory tract infection (pneumonia) is verified. The treatment of these patients requires they are admitted to the intensive or semi-intensive care unit as their vital parameters must be continuously monitored because their condition may very rapidly deteriorate, requiring mechanical ventilation and invasive hemodynamic monitoring. The treatment principles of the patients with severe H1N1 infection forms do not differ from the basic treatment principles of critically ill patients, which should additionally include antiviral therapy with neuraminidase inhibitors.

**Key words:** severe H1N1 infection , semi-intensive care unit

## UVOD

Influenca slična bolest (ISB) je prema definiciji Centra za kontrolu bolesti (*Centers for Diseases Control-CDC*) (1) stanje koje se karakteriše temperaturom iznad 37,8 C uz ili kašalj ili bol u grlu bez drugih jasnih uzroka ovih simptoma. Dokazana infekcija H1N1 virusom se definiše kao ISB uz dokazanu infekciju ovim virusom bilo PCR (*polymerase chain reaction*) metodom ili kulturom virusa. Suspektna infekcija H1N1 virusom se definiše kao osoba mlađa od 65 godina, koja je hospitalizovana zbog ISB ili osoba bilo koje starosti sa ISB i pozitivnim epidemiološkim podacima o kontaktu sa osobom u toku prvih 7 dana bolesti, kod koje je dokazana infekcija H1N1 virusom.

Infekcija H1N1 virusom se prenosi kapljičnim putem ili kontaktom. Partikule ovog virusa su relativno velike, koje kratko ostaju u vazduhu te je za prenos kapljičnim putem potreban blizak kontakt na manje od 1,83 metara između izvora infekcije i recipijenta. Inkubacija za nastanak infekcije H1N1 je 1-7 dana. Prema nedavnim istraživanjima više od 80% bolesnika inficiranih H1N1 virusom su zarazni 5 dana, 40% sedam dana i 10% deset dana.(1)

Klinička slika H1N1 influence je veoma slična kliničkoj slici sezonskog gripa. Najčešći simptomi su kašalj, povišena temperatura, glavobolja , gušobolja, groznica i bolovi u mišićima. Ređe se javljaju mučnina, dijareja, bolovi u zglobovima.

Postoje lakši, srednje teški i teški oblici H1N1 infekcije. Lakša ili nekomplikovana infekcija H1N1 virusom podrazumeva prisustvo gore navedenih simptoma bez osećaja dispneje. Prethodno zdrave osobe sa lakšom ili srednje teškom formom bez komplikacija ne iziskuju hospitalizaciju a prema preporukama Svetska zdravstvene organizacije (SZO) ne iziskuju tretman antivirusnim lekovima.

Prema definiciji SZO (2) teške forme H1N1 infekcije karakterišu se visokom febrilnošću, dispnejom, tahipneom, hipoksijom, cijanozom, suvim kašljem, iskašljavanjem krvavog ili tamno prebojenog ispljuvka, bolom u grudima i hipotenzijom. Pored toga kod ovih bolesnika se javlja dehidracija, rabdomioliza, miokarditis, sekundarna bakterijska infekcija, multiorganska insuficijencija, septički šok kao i simptomi od strane centralnog nervnog sistema uzrokovanih encefalitisom ili encefalopatijom. Respiratorna insuficijencija kod ovih bolesnika nastupa veoma brzo uz refrakternu hipoksemiju i akutni respiratorni distress sindrom. Egzacerbacija postojećih bolesti (hronične

opstruktivne bolesti, srčane insuficijencije, hronične bubrežne insuficijencije, dijabetesa itd.) je takođe tipična u okviru teških formi H1N1 infekcije.

Prema podacima SZO oko 10-30% hospitalizovanih bolesnika iziskuju lečenje u Jedinici Intenzivne nege. Faktori rizika za nastanak teških formi su veoma slični onima kod sezonskog gripa. Osobe sa velikim rizikom za nastanak komplikacija u okviru infekcije virusom influence H1N1 su prikazani u Tabeli broj 1.

Tabela 1. Osobe sa velikim rizikom za nastanak komplikacija u okviru infekcije virusom influence H1N1

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nevakcinisana deca od 12-24 meseca                                                                                |
| Osobe sa bronhijalnom astmom ili drugom hroničnom plućnom bolešću (cistična fibroza, HOBP)                        |
| Osobe sa hemodinamski značajnim kardijalnom bolestima                                                             |
| Osobe sa imunodeficijencijom ili primaju imunosupresivnu terapiju                                                 |
| Bolesnici sa HIV infekcijom                                                                                       |
| Bolesnici sa hemoglobinopatijama                                                                                  |
| Osobe koje boluju od bolesti koje iziskuju dugotrajnu primenu aspirina (Reumathoid arthritis ili Kawasaki bolest) |
| Bolesnici sa hroničnom bubrežnom bolešću                                                                          |
| Bolesnici sa karcinomom                                                                                           |
| Bolesnici sa hroničnom metaboličkom bolešću ( <i>diabetes mellitus</i> )                                          |
| Bolesnici sa neuromuskularnom bolešću                                                                             |
| Gojazne osobe                                                                                                     |
| Osobe starije od 65 godina                                                                                        |
| Stanovnici domova za stare                                                                                        |

Bolesnici koji u početku imaju nekomplikovanu influencu H1N1 veoma brzo se mogu pogoršati. Progresija bolesti može nastupiti i za 24 časa. Simptomi i znaci koji ukazuju na pogoršanje su dispneja sa angažovanjem pomoćne disajne muskulature, cijanoza, hipotenzija, simptomi i znaci poremećaja centralnog nervnog sistema u smislu poremećaja mentalnog statusa, konfuzije, gubitka svesti.

Kao i kod svih bolesti od nemerljivog značaja je prepoznavanje kritično obolelog. U tom smislu je veoma značajan modifikovani ranoupozoravajući bodovni sistem (*Modified early warning score -MEWS*) (3) koji podrazumeva praćenje vitalnih parametara i njihovu kvantifikaciju.

Modifikovani ranoupozoravajući bodovni sistem ili tzv. *Modified Early Warning Score (MEWS)* je jednostavan bodovni sistem, primenjiv pored bolesničkog kreveta koji obezbeđuje poboljšanje kvaliteta i sigurnosti lečenja bolesnika primljenih na internistička odeljenja. Primarni cilj je sprečavanje odlaganja primene određenih mera lečenja i premeštaja kritično obolelih u jedinicu intenzivne nege. Ovaj sistem se pokazao kao veoma značajan u prepoznavanju kritično obolelih kod bolesnika sa H1N1 infekcijom. U Tabeli broj 2. prikazani su vitalni parametri koji se prate u okviru modifikovanog ranoupozoravajućeg bodovnog sistema.

Tabela 2. Modifikovani ranoupozoravajući bodovni sistem



|                     | 3        | 2        | 1                            | 0       | 1                | 2                     | 3           |
|---------------------|----------|----------|------------------------------|---------|------------------|-----------------------|-------------|
| Sistolni pritisak   | ≤70      | 71-80    | 81-100                       | 101-199 |                  | >200                  |             |
| Srčana frekvenca    |          | ≤40      | 41-50                        | 51-100  | 101-110          | 111-130               | ≥131        |
| Broj respiracija    |          | ≤8       |                              | 9-14    | 15-20            | 21-29                 | ≥30         |
| Telesna temperatura |          | ≤35      | 35.1-36                      | 36.1-38 | 38.1-38.5        | ≥38.6                 |             |
| AVPU bodovni sistem |          |          | Nova konfuzija ili agitacija | Budan   | Reaguje na poziv | Reaguje na bolnu draž | Ne odgovara |
| Diureza             | < 10ml/h | < 20ml/h |                              |         |                  |                       |             |

AVPU bodovni sistem

A-alert-budan

V-voice-odgovara na poziv

P-pain-odgovara na bolnu draž

U-unresponsive-neodgovara ni na jednu draž

Vrednost MEWS skora 4 ili iznad 4 kao i porast MEWS skora za 2 ukazuje na pogoršanje opšteg stanja bolesnika i potrebu za konsultacijom ordinirajućeg lekara ili lekara iz Intenzivne jedinice.

Bolesnici koje treba hospitalizovati imaju simptomatologiju koja je prikazana u Tabeli broj 3. (2)

Tabela broj 3. Klinička simptomatologija teških formi H1N1 infekcije

|                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Respiratorni distres<br>Teška dispneja, nemogućnost završetka rečenice u toku jednog udaha<br>Upotreba pomoćne muskulature                                         |
| Broj respiracija ≥30/minutiu                                                                                                                                       |
| Saturacija ≤ 92% merena pulsoksimetrom na sobnom vazduhu                                                                                                           |
| Dehidratacija ili šokno stanje<br>Sistolni pritisak manji od 90 mmHg, dijastolni manji do 60 mmHg ili oba<br>Produženo vreme kapilarnog punjenja duže od 4 sekunde |
| Poremećaj svesti<br>Nova konfuzija                                                                                                                                 |

#### TERAPIJA TEŠKIH FORMI H1N1 INFEKCIJE

Terapija teških formi H1N1 infekcije podrazumeva primenu specifičnih i opštih mera lečenja. Specifične mere podrazumevaju primenu antivirusne terapije.

#### H1N1 infekcija i antivirusna terapija

Antivirusna terapija obuhvata primenu inhibitora neuraminidaze, a to su **oseltamivir i zanamivir**. Virus H1N1 je u visokom procentu rezistentan na amantadin i rimantadin (2). Antivirusnu terapiju treba započeti što pre, a to znači u prvih 48 časova i započinjanje

terapije ne treba odlagati radi laboratorijske potvrde da se radi o H1N1 infekciji  
Doziranje antivirusnih lekova je prikazano u Tabeli broj 4.

Tabela broj 4. Doziranje antivirusnih lekova u lečenju H1N1 infekcije

| Lekovi                                       | Terapija                                  | Profilaksa                              |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Oseltamivir</b> odrasli                   | 75mg dva puta dnevno                      | 75mg jednom dnevno                      |
| Oseltamivir deca starija od 12 meseci težina |                                           |                                         |
| 15 kg                                        | 60mg na dan u dve doze                    | 30mg jednom dnevno                      |
| 15-23 kg                                     | 90 mg na dan u dve doze                   | 45 jednom dnevno                        |
| 24-40kg                                      | 120 mg na dan u dve doze                  | 60 mg jednom dnevno                     |
| 40 kg i više                                 | 150 mg na dan u dve doze                  | 75 mg jednom dnevno                     |
| <b>Zanamivir</b> odrasli                     | 5 mg inhalatorno dva puta dnevno          | 10 mg jednom dnevno                     |
| Zanamivir deca                               | 10 mg dva puta dnevno starija od 7 godina | 10 mg jednom dnevno starija od 5 godina |

Zanamivir je kontraindikovano kod bolesnika sa bronhijalnom astmom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. U slučaju cirkulisanja virusa koji je rezistentan na oseltamivir indikovan je uvesti zanamivir. Ukoliko zanamivir nije dostupan preporuka je da se uz oseltamivir uvede rimantadin (4).

S obzirom da se oseltamivir uglavnom izlučuje preko bubrega potrebno je modifikovati doze ovog leka u slučaju renalne insuficijencije. Zanamivir ne treba davati rastvoren u bilo kojim tečnostima preko inhalatora, nebulizatora ili putem inhalacija preko creva za mehaničku ventilaciju s obzirom da ovaj lek sadrži laktozu koja može da ošteti ove aparate.(5). Oseltamivir je indikovano i kod dece mlađe od godinu dana, kod trudnica, a zanamivir se ordinira kod dece iznad 7 godina. Antivirusna terapija kod teških formi H1N1 infekcije koja ne odgovara na uobičajeni režim terapije se daje u povećanim dozama od 150 mg oseltamivira dva puta dnevno i do 10 dana. Američko udruženje za hranu i lekove (*US Food and Drug Administration (FDA)*) je odobrilo primenu novog inhibitora neuraminidaze **peramivir** koji se ordinira intravenski za lečenje određenih bolesnika sa suspektnom ili dokazanom H1N1 infekcijom (6) Iako ovaj lek nije ispitivan u velikim kliničkim studijama preliminarni rezultati ukazuju da je peramivir efikasan isto kao i oseltamivir (7). Bolesnici kod kojih je suspektna rezistencija na oseltamivir ili je ista dokazana ne bi trebali da se leče peramivrom zbog ukrštene rezistencije (8).

Indikacije za primenu peramivira su: neadekvatan terapijski odgovor na primenu oralnih i inhalatornih antiviralnih lekova, nemogućnost apsorpcije oseltamivira enteralnim putem ili zanamivira inhalatornim putem ili procena kliničara da je adekvatnija intravenska primena peramivira.

Prema preporukama SZO osobe koje treba da dobiju antivirusnu terapiju su (2):

- 2 Osobe sa laboratorijski dokazanom ili veoma suspektnom influencom, a koje su sa velikim rizikom za razvoj komplikacija (lečenje je indikovano bez obzira na vakcinalni status i težinu bolesti ) (nivo preporuke A II);
- 6 Osobe koje iziskuju hospitalizaciju zbog dokazane ili veoma suspektne infekcije virusom H1N1 bez obzira na pridružene bolesti ili vakcinalni status ako lečenje

- može biti započeto u toku 48 sati od početka bolesti (nivo preporuke A II);
- 9 Osobe koje iziskuju hospitalizaciju zbog laboratorijski potvrđene infekcije i nakon 48 sati od početka bolesti takođe imaju benefit od lečenja antiviralnom terapijom (B-II);
  - 13 Bolesnici u vanbolničkim uslovima sa visokim stepenom rizika tj. sa bolešću koja napreduje i koji imaju dokazanu bolest H1N1 nakon 48 sati od početka bolesti C-III).
  - 15 Vanbolnički pacijenti koji nemaju rizik od nastanka komplikacija, sa nastankom bolesti manje od 48 sati od javljanja lekaru radi prevencije nastanka komplikacija (A-I);
  - 16 Osobe koje su u bliskom kontaktu sa osobama sa velikim rizikom od nastanka komplikacija u toku infekcije H1N1 virusom.

Vakcinacija protiv virusa gripe je primarni način zaštite od infekcije influencom te profilaksa nije zamena za vakcinaciju. Kada postoji infekcija virusom influence u društvu hemoprofilaksa se može razmotriti (3) kod osoba sa veoma visokim rizikom od infekcije 2 nedelje nakon vakcinacije. Antivirusna profilaksa se može razmotriti kod odraslih i dece iznad 1 godine koji imaju povećan rizik od nastanka komplikacija virusne infekcije izazvane H1N1 virusom, a kod kojih je vakcinacija protiv H1N1 virusa kontraindikovana, ili nije dostupna ili ima umanjen efekat (npr. osobe koje su imunokompromitovane) (nivo preporuke BII). Kontraindikacije za vakcinaciju podrazumevaju preosetljivost na jaja ili druge vakcinalne komponente, teško febrilno stanje, postojanje Guillain-Barre-ovog sindroma kao posledice prethodne vakcinacije protiv virusa influence. Antiviralna profilaksa je indikovana takođe kod odraslih osoba i kod dece iznad jedne godine koji imaju veliki rizik da dobiju komplikacije uzrokovane virusom H1N1 (Tabela br. 1.) a koje do tada nisu vakcinisane. Antiviralna profilaksa se može razmotriti i kod nevakcinisanih odraslih osoba, uključujući i zdrave zdravstvene radnike kao i decu stariju od jedne godine koji su u direktnom kontaktu sa osobama koje imaju veliki rizik za nastanak komplikacija uslovljenih virusnom H1N1 infekcijom), nivo preporuke B-III) . Takođe antiviralnu profilaksu treba da dobiju i svi zdravstveni radnici vakcinisani ili ne ili osobe koje su zaposlene u gerontološkim ustanovama koje imaju simptomatologiju virusne infekcije u toku epidemije (nivo preporuke A-I) (3). Pored antiviralne terapije oksigenoterapija je veoma važna s obzirom na težak stepen hipoksemije koja je prisutna kod bolesnika sa teškom formom H1N1 infekcije. SZO preporučuje održavanje saturacije kiseonikom iznad 90%, s tim što kod trudnica treba da iznosi od 92-95% (2). S obzirom da ovi bolesnici imaju refrakternu hipoksemiju potrebne su visoke koncentracije kiseonika 100% i preko 10 litara u minuti preko maske. Moguća je i primena tzv. *non-rebreather* maski koje omogućuju koncentraciju kiseonika i do 80%.

### **H1N1 infekcija i antibiotici**

Ukoliko su prisutni klinički i radiološki znaci bakterijske superinfekcije u vidu pneumonije potrebno je u terapiju uključiti antibiotike. Razlika između virusne i bakterijske infekcije u sklopu H1N1 infekcije je prikazana u tabeli broj 4.(9)  
Tabela broj 4.Etiologija pneumonije kod bolesnika sa influenza sličnom bolešću donjih respiratornih puteva (4)

Tabela 1. Pokazatelji etiološkog uzročnika pneumonije kod bolesnika sa oboljenjem donjeg respiratornog trakta povezanog sa virusom influence \*

| <i>Pokazatelji</i>                                                                                                                   | <i>Infekcija donjeg respiratornog trakta uzrokovana virusom Influence</i> | <i>Sekundarna bakterijska pneumonija nakon primarne virusne infekcije</i>                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Identifikacija influence                                                                                                             | +++                                                                       | ++, niža stopa oporavka zbog kasnijeg prepoznavanja                                                                                                                                                                                      |
| Febrilnost                                                                                                                           | +++                                                                       | +++ , febrilnost koja se javlja nakon kraćeg perioda bez temperature                                                                                                                                                                     |
| Dijagnostički uzorci iz donjih respiratornih puteva (uzorak sputuma, trahealni aspirat, uzorak dobijen bronhoskopijom ili iz tubusa) | Normalna flora                                                            | Bojenjem po Gramu ili kulturom dobijaju se predominantni mikroorganizmi ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> ) |
| RTG                                                                                                                                  | Difuzni procesi                                                           | Lobarne konsolidacije                                                                                                                                                                                                                    |
| Broj leukocita                                                                                                                       | Normalan do snižen                                                        | Povišen                                                                                                                                                                                                                                  |
| Momenat javljanja respiratorne insuficijencije                                                                                       | 1-2 dana po pojavi početnih simptoma                                      | 4-7 dana po pojavi početnih simptoma                                                                                                                                                                                                     |
| Pozitivna epidemiološka anamneza (članovi porodice)                                                                                  | +++                                                                       | +++                                                                                                                                                                                                                                      |
| Postojanje riziko faktora (naročito neuromišićni, imunološki)                                                                        | ++                                                                        | ++                                                                                                                                                                                                                                       |
| * ++ označava čestu pojavu, a +++ uobičajenu pojavu.                                                                                 |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                          |

Ukoliko su prisutni klinički i radiološki znaci pneumonije lečenje se sprovodi prema preporukama za lečenje vanbolničkih pneumonija (10). U odnosu na bakterije koje su najčešći prouzrokovaci pneumonija kod H1N1 infekcije izdvojeni su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i ređe drugi uzročnici. U sklopu teških formi H1N1 infekcije često se nalazi nekrotizirajuća pneumonija koja može biti uzrokovana meticilin rezistentnim *Staphylococcus aureusom* (MRSA). Rezultati mikrobioloških analiza uzetih materijala na pregled (sputum, trahealni aspirat, bronholavata, bronhoalveolarni lavat) treba da budu glavni vodič za primenu antibiotske terapije. Proflaksa antibioticima nije indikovana.

### **H1N1 infekcija i monitorisanje i lečenje kardiovaskularnih poremećaja**

Bolesnici sa H1N1 infekcijom često imaju blagu do srednje tešku hipotenziju koja iziskuje primenu tečnosti i vazopresora. Tečnost treba ordinirati obazrivo, s obzirom da primena veće količine tečnosti može dovesti do pogoršanja opšteg stanja (11). Ovi bolesnici stoga iziskuju stalni neinvazivni a u kritično obolelih i invazivni hemodinamski

monitoring u cilju preveniranja razvoja tkivne hipoksije.

### **H1N1 infekcija i bubrežna funkcija**

Poremećena bubrežna funkcija je česta u okviru teških formi H1N1 infekcije i 10-50% bolesnika iziskuje primenu zamene bubrežne funkcije. Nakon inicijalnog uspostavljanja hemodinamske stabilnosti faze ovi bolesnici imaju korist od postizanja negativnog bilansa tečnosti primenom diuretika ili hemofiltracije, što dovodi do poboljšanja oksigenacije.(12)

### **H1N1 infekcija i venski tromboembolizam**

Plućna embolija nije opisana kod bolesnika koji su hospitalizovani zbog pandemijske H1N1 infekcije u Meksiku. (13). Novija istraživanja (14) u vidu retrospektivne analize kod 66 bolesnika sa H1 N1 infekcijom su ukazale da je od 10 bolesnika koji su bili na mehaničkoj ventilaciji 9 imalo plućnu emboliju. S obzirom da se radi o kritično obolelim indikovana je primena nefrakcionisanog heparina ili niskomolekularnog heparina u cilju prevencije venskog tromboembolizma.

### **H1N1 infekcija i kortikosteroidi**

Primena srednjih i visokih doza kortikosteroida u lečenju teških formi H1N1 infekcije nije indikovana. U toku epidemije virusom ptičijeg gripa u Hong Kongu su kortikosteroidi primenjivani za lečenje SARS-a (*Severe Acute Respiratory Syndrom*) što je bilo udruženo sa povećanom incidencom pojave infekcije uzrokovane sa MRSA. Ventilatorom uslovljene pneumonije uzrokovane sa MRSA su se tada javile u 47% slučajeva (15).

S druge strane, prikaz 13 slučajeva H1N1 bolesnika sa akutnim oštećenjem pluća (*acute lung injury*) i akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) je ukazao na korist od primene kortikosteroida kod ovih bolesnika (16). Ovim bolesnicima su ordinirani oseltamivir u većim dozama 150 mg dva puta dnevno 5 dana, a zatim 75 mg dva puta dnevno narednih 3-5 dana. U isto vreme je započeta terapija kortikosteroidima hidrokortizon 100 mg na 8 sati. Ukoliko je došlo do daljeg pogoršanja u smislu razvoja teškog ARDS-a ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  odnos  $\leq 120$  na PEEP-u  $\geq 12$ ) hidrokortizon je zamenjen metilprednizolonom u infuziji u dozi od 1mg/kg/24 sata 14 dana, uz smanjivanje doze od 0,5 mg/kg/h sledećih 7 dana sa daljim smanjenjem doze u toku sledećih 7 dana. Intravenski kortikosteroidi su zamenjeni per os lekovima kada su bolesnici mogli da ih uzimaju per os (antinfamatorni efekat hidrokortizona u dozi od 300 mg je ekvivalentan dozi od 60 mg metilprednizolona). Rezultati ove male studije su ukazali na smanjenje stepena daljeg oštećenja pluća i razvoja multiorganske insuficijencije u manjem procentu. Kortikosteroidi su indikovani u malim dozama ( hidrokortizon 200-300 mg dnevno) prema preporukama za lečenje septičnog šoka uz adrenalnu insuficijenciju (17) ili u standardnim dozama za lečenje bronhospazma ili astme.

S obzirom da su bolesnici sa teškom formom H1N1 infekcije visoko febrilni indikovana je primena antipiretika s tim što je lek izbora paracetamol (acetaminofen) per os ili u vidu supozitorije. Potrebno je izbegavati primenu salicilata kod dece i mladih od 18 godina zbog rizika za nastanka Reyeovog sindroma ( povraćanje, letargija, konfuzija, lezija jetre, koma, hiperamonijemija, multiorganska insuficijencija).

Lečenje trudnica sa H1N1 infekcijom podrazumeva primenu oseltamivira što pre (bez obzira što pripada klasi C-nisu rađene humane studije), ribavirin je kontraindikovano.

Dojenje u toku uzimanja oseltamivira nije kontraindikovano. Kod trudnica je potrebno saturaciju održavati od 92-95% (1).

Bolesnici sa teškom formom H1N1 infekcije treba da primaju terapiju u vidu infuzionih rastvora radi sprečavanja tkivne hipoperfuzije, polivitaminsku terapiju (vitamin C, magnezijum), inhalacione beta 2 agoniste koji poboljšavaju transport tečnosti kroz alveole.

## LITERATURA

1. Harper SA, Bradley JS, Englund JA et al. Seasonal Influenza in Adults and Children: Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1003–32.
2. World Health Organisation. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009:revised guidance.
3. Duckitt WR, Thomas BR, Walker J, et al. Worthing physiological scoring system: derivation and validation of a physiological early-warning system for medical admissions. An observational, population-based single-centre study. Br J Anaesth 2007; 98: 769–74.
4. United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> (December 15, 2009).
5. United States Food and Drug Administration. Med Watch Safety Alert. Relenza (zanamivir) inhalation powder <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedica> (Accessed October 9, 2009).
6. United States Food and Drug Administration. Emergency use authorization (EUA) for the investigational antiviral drug peramivir. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationfo>
7. Kohno, S, et al. Single-intravenous peramivir vs. oral oseltamivir to treat acute, uncomplicated influenza in the outpatient setting: a phase III randomized, double-blind trial. Abstract V-537a. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA September 12-15, 2009.
8. United States Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral treatment options, including intravenous peramivir, for treatment of influenza in hospitalized patients for the 2009-2010 season. [http://www.cdc.gov/h1n1flu/EUA/peramivir\\_recommendations.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/EUA/peramivir_recommendations.htm) (October 26, 2009).
9. Wright PF, Kirkland KB, Modlin JF. When to consider the use of antibiotics in the treatment of 2009 H1N1 influenza-associated pneumonia. N Engl J Med. 2009 Dec 10;361(24):e112.
10. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clinical Infectious Diseases 2007;44:S27–72).
11. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) infection in Canada JAMA. 2009;302(17):1872-79 (doi:10.1001/jama.2009.1496).
12. Patel MA Dennis , Flutter C, Khan Z. Pandemic (H1N1) 2009 influenza, British Journal of Anaesthesia 2010:1-15.
13. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamoni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009; 361: 680–9.
14. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and ct findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. Am J Roentgenol 2009; 193: 1488–93
15. Yap FH, Gomersall CD, Fung KS et al. Increase in methicillin-resistant Staphylococcus aureus acquisition rate and change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute

respiratory syndrome. Clin Infect Dis 2004; 39:511-6.

16. Adolfo Maximo Quispe-Laime, Jonas Daniel Bracco, Patricia Alejandra Barberio, Claudio German Campagne, Verónica Edith Rolfo, Reba Umberger, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment . Intensive Care Medicine. 2010; 36:33-41.
17. Finfer S. Corticosteroids in Septic Shock. N Engl J of Medicine 2008. 358:188 90.

## (NE) SPECIFIČNOSTI RADIOLOŠKOG NALAZA KOD BOLESNIKA SA TEŠKOM FORMOM *H1N1* INFEKCIJE

### (UN)SPECIFIC FEATURES OF THE CHEST X-RAY FINDING IN PATIENTS WITH SEVERE *H1N1* INFECTION

Miloš Stojanović<sup>1</sup>, Dušanka Obradović<sup>2</sup>, Tatjana Bošković<sup>1</sup>, Ilija Andrijević<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centar za radiologiju IPBV,

<sup>2</sup>Klinika za urgentnu pulmologiju IPBV,

<sup>3</sup>Klinika za opštu pulmologiju

#### SAŽETAK

Tipičan izgled radiograma bolesnika sa *H1N1* infekcijom daju bilateralna, nejasno demarkirana („mrljasta“) zasenčenja, koja mestimično konfluiraju u šire areale. Na radiogramima 57 bolesnika sa *H1N1* infekcijom, hospitalizovanih u periodu novembar – decembar 2009 na IPBV analizirana su (obim, raspored) zasenčenja plućnih polja mrljastog izgleda, kod 37 bolesnika iz ove grupe načinjen je CT pregled grudnog koša. Kod većine bolesnika RTG nalaz je pokazivao mrljasta zasenčenja plućnog parenhima, različitog obima proširenosti. Pulmonalne lezije kod bolesnika sa *H1N1* infekcijom su najčešće raspoređene dorzobazalno. Kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša nudi više dijagnostički važnih podataka vezanih za plućne, ali i vanplućne lezije kod bolesnika sa *H1N1* infekcijom. Senzitivnost radiograma u pogledu detekcije pleuralnih izliva je bila relativno niska (38%), specifičnost nalaza pleuralnog izliva bila je 92%. Radiološka slika bolesnika sa *H1N1* infekcijom koji su umrli tokom lečenja bila je teža. To ne znači da je teška radiološka slika kod njih bila predisponirajući faktor smrtnog ishoda.

**Ključne reči:** radiogram pluća, kompjuterizovana tomografija, *H1N1* infekcija

#### SUMMARY

A typical chest X-ray finding of the patients with *H1N1* infection is presented with bilateral, vaguely demarcated (“merged”) shadows which partially conflate into larger entities. The merged shadows in the lung field (their size and distribution) were analyzed in the chest X-ray findings obtained from 57 patients with *H1N1* infection hospitalized in the period from November – December, 2009. CT scanning of the chest was performed in 37 patients of this group. The chest X-ray finding of most patients was presented with merged shadows in the pulmonary parenchyma, varying in spread. In patients with *H1N1* infection, pulmonary lesions most often involve the dorsobasal region. Chest CT scanning provides more diagnostically relevant information about both pulmonary and extrapulmonary lesions in *H1N1* infected patients. Chest X-ray screening had a relatively low sensitivity (38%) in detecting pleural effusions, while the specificity of the pleural effusion finding was 92%. However, the patients with *H1N1* infection who died in the

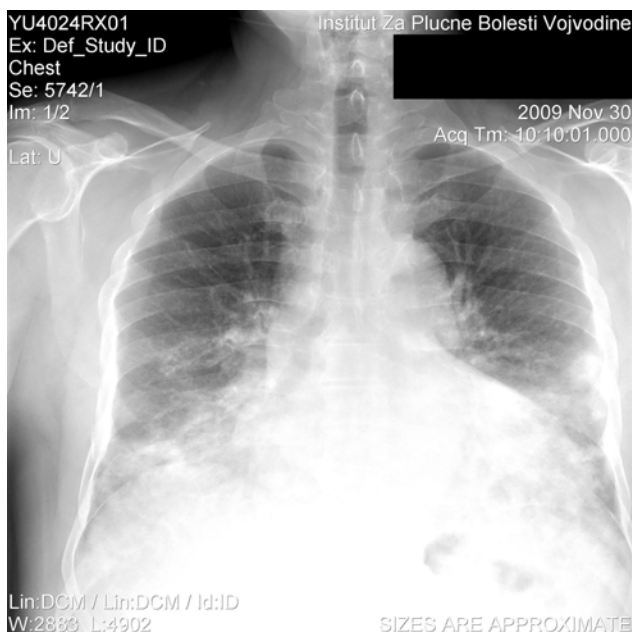


course of the treatment had a more serious radiological finding, but it does not mean that their serious radiological finding was a predisposing factor of death.

**Key words:** chest radiogram, computerized tomography, H1N1, infection

## UVOD

Najčešće korišćena metoda pregleda bolesnika sa *H1N1* infekcijom je radiografija pluća i srca. Kada je god moguće *RTG* pregled pluća i srca se izvodi u *RA* pravcu, jer se tako omogućuje optimalan kvalitet dobijenog snimka. Kada su, međutim, u pitanju teži, slabije pokretni bolesnici ili bolesnici kod kojih se sprovodi arteficijalna ventilacija, moguće je načiniti *RTG* snimak bez rešetke, u *AR* pravcu. Takav pregled nudi manje dijagnostički važnih podataka, ali je uporediv sa standardnim snimkom pluća i srca. Redgenografija pluća i srca je brza, jeftina, inicijalna metoda pregleda bolesnika kojom je moguće detektovati i izvršiti karakterizaciju pulmonalnih zasenčenja. Ovom metodom se, takođe, uočavaju pleuralni izlivi, limfadenomegalija i druge vanplućne lezije (uvećanje srca, hijatus hernija, promene koštanih struktura...). Kod bolesnika sa *H1N1* infekcijom *RTG* snimak pluća i srca ima važnu upotrebu koja se odnosi na različite „scoring“ sisteme (5), kojima se određuje stepen težine oboljenja. Jedan od najčešće upotrebljavanih je „lung injury score“ sistem (5), kod koga se težina radiološke slike procenjuje prema broju zasenčenih kvadranta plućnih krila (zamišljena horizontalna linija koja prolazi sredinom hilusa deli oba plućna krila na gornji i donji kvadrant). Sledeća važna uloga radiografije je u praćenju dinamike radiološke slike oboljenja (1). Tipičan izgled radiograma bolesnika sa *H1N1* infekcijom daju bilateralna, nejasno demarkirana („mrljasta“) zasenčenja, koja mestimično konfluiraju u šire areale. Promene imaju tendenciju prema dorzobazalnim delovima plućnih krila (4). Ovakav izgled može da se vidi i kod alveolarnog edema pluća (hipostatske prirode ili usled povećane permeabilnosti), ali i kod oboljenja različite etiologije, koji se u toku akutne faze mogu manifestovati u vidu akutnog respiratornog distress sindroma. Stoga se u razmatranju diferencijalnih mogućnosti dijagnoza obavezno postavlja u kontekst kliničkih i laboratorijskih podataka. Iako tipična, *RTG* slika nije karakteristična samo za to oboljenje.



Slika 1. Radiogram bolesnika sa *H1N1* infekcijom: mrljasta, delimično slivena nehomogena zasenčenja u dorzobazalnim aspektima oba plućna krila

Kao znatno senzitivnija i specifičnija metoda kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša nudi više dijagnostički važnih podataka vezanih za plućne, ali i vanplućne lezije kod bolesnika sa *H1N1* infekcijom. S obzirom da se ovom metodom izbegava efekat superpozicije struktura, a kao posledica toga moguća je vizuelizacija radiografski „nemih zona“, kompjuterizovanom tomografijom je moguće, pre svega, detaljnije odrediti vrstu i obim pulmonalnih lezija. Takođe se postiže kvalitetnija eksploracija pleuralnih prostora, medijastinuma, zida grudnog koša, ali i dela nadmezokoličnog sprata abdomena, koji obično bude zahvaćen pregledom. Doprinos kompjuterizovane tomografije u dijagnostici *H1N1* pneumonije nije presudan. Promene koje se najčešće vide na CT snimcima su ekvivalentne mrljastim zasenčenjima pluća, koja se vide na radiogramima, i one se sastoje od područja denziteta „mlečnog stakla“ i konsolidacije parenhima pluća (3). Takva slika se vezuje za histološku odrednicu difuznog oštećenja alveola (*DAD*), što odgovara akutnoj intersticijalnoj pneumoniji - *AIP* u kliničkom smislu (2,6). Područja denziteta „mlečnog stakla“ predstavljaju lezije povišenog denziteta u okviru kojih su vidljive vaskularne strukture pluća. Ona odražavaju minimalna, difuzna zadebljanja intersticijuma, parcijalno ispunjene alveolarne prostore, ili kombinaciju oboljenja intersticijuma i vazdušnih prostora (2). Područja denziteta „mlečnog stakla“ su pokazatelj akutne faze bolesti. Imaju izgled „mekih“ mikronodulusa, mrljastih ili širih slivenih područja. Konsolidacijom nazivamo lezije plućnog parenhima koje prekrivaju vaskularne strukture. Konsolidacija nastaje kada su vazdušni prostori ispunjeni sadržajem koji nije vazduh (transudat, eksudat, hemoragični sadržaj, detritus, ćelije inflamatornog odgovora, pojedine vrste tumora koje se odlikuju transalveolarnim pravcem propagacije). Konsolidacija odražava bolest vazdušnih prostora (4). Osnovna radiološka karakteristika konsolidacije parenhima pluća je delimično ili u celosti pozitivan znak „vazdušnog

bronhograma“, koji se često vidi i na radiogramu. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša bolesnika sa *H1N1* pneumonijom u subakutnoj fazi otkriva pokazatelje „organizujućih“ lezija, kao što su retikularne lezije nepravilnog - vanseptalnog rasporeda, poligonalne hiperdenzne lezije koje uzrokuju lokalnu distorziju arhitektonike pluća (4). U hroničnoj fazi mogu se videti znaci tzv definitivnih lezija: grube trakaste lezije, cistične promene, traktione bronhiektazije i druge lezije koje su praćene sa grubom distorzijom arhitektonike pluća. Metoda izbora u otkrivanju i praćenju pulmonalnih lezija u subakutnoj i hroničnoj fazi *H1N1* infekcije je kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije (*HRCT*).

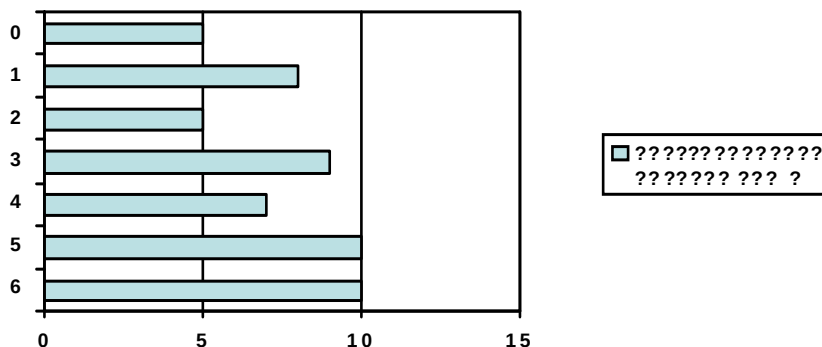
## MATERIJAL I METODE

Ukupno 54 bolesnika sa *H1N1* infekcijom su na bolničko lečenje primljeni tokom novembra i decembra 2009 godine na Institut za plućne bolesti Vojvodine. Kod svih bolesnika su načinjeni radiogrami pluća i srca. Na osnovu radiograma evidentirana su zasenčenja plućnih polja mrljastog izgleda, pri čemu je korišćena klasična podela pluća na tri polja - gornje srednje i donje (dobija se tako što se povuku dve zamišljene linije, uz donju ivicu prednjih okrajaka II i IV rebara) (4). Kod 37 bolesnika iz ove grupe načinjen je CT pregled grudnog koša (radilo je se o bolesnicima sa lakšom formom oboljenja, koji su bili transportabilni). Evidentirane su lezije ekvivalentne zasenčenjima na radiogramima (područja povišenog denziteta), i analizirana je njihova distribucija u plućnim krilima (homogena po svim poljima, perihilarna, periferna, dorzobazalna, unilateralna distribucija). Takođe je zabeležena sumnja na postojanje pleuralnog izliva na osnovu pregleda radiograma grudnog koša.

## REZULTATI

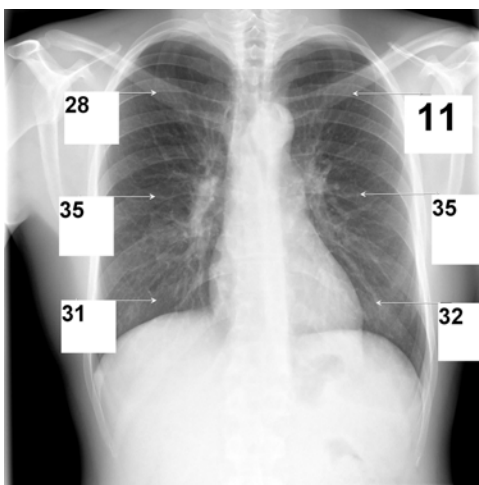
U ispitivanoj grupi broj zasenčenih plućnih polja kretao se od 0 (kod pet bolesnika) do maksimalnih 6 (kod deset bolesnika).

Tabela 1. Ukupan broj zasenčenih plućnih polja na radiogramima bolesnika sa *H1N1* infekcijom.



### Broj bolesnika sa *H1N1* infekcijom

Zasenčenja srednjih i donjih plućnih polja bila su učestala, dok su zasenčenja gornjeg polja levog plućnog krila retko su evidentirana (kod 11 od 54 pacijenta).



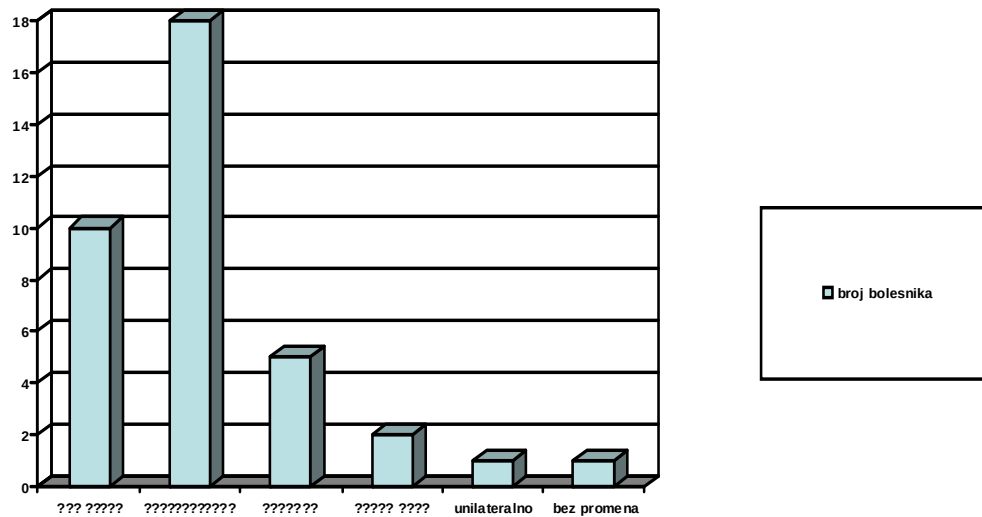
Slika 2: Zasenčenja plućnog parenhima na *RTG PA* snimcima – po plućnim poljima.

Kod 13 bolesnika koji su umrli od posledica *H1N1* infekcije broj zasenčenih plućnih polja bio je velik – četiri ili više polja ( 6 polja kod 7 bolesnika, 5 polja kod 5 bolesnika i 4 polja kod jednog bolesnika). Izlečeno je, međutim, 14 bolesnika kod kojih su takođe na radiogramima bila zasenčena četiri ili više polja.

Nakon pregleda kompjuterizovanom tomografijom bolesnika sa negativnim *RTG* nalazom, viđene su pulmonalne lezije kod četiri bolesnika, dok kod samo jednog bolesnika ni jednom od pomenutih metoda nisu evidentirane pulmonalne lezije.

U pogledu distribucije lezija na osnovu *CT* snimaka, može se reći da je u najvećem broju slučajeva zabeležena predilekcija lezija u dorzobazalne aspekte plućnih krila (kod 18 od 54 bolesnika), dok je unilateralna distribucija lezija registrovana samo u jednom slučaju.

Tabela 2: Distribucija pulmonalnih lezija prema CT pregledu:



Senzitivnost radiograma u pogledu detekcije pleuralnih izliva je bila relativno niska (38%). Širina sloja izliva merena na CT snimcima (u ležećem položaju) iznosila je prosečno 9mm. S druge strane, specifičnost nalaza pleuralnog izliva bila je zadovoljavajuća 92%.

Tabela 3. Osetljivost RTG PA snimka u otkrivanju pleuralnih izliva (za komparaciju uzeti rezultati CT-a grudnog koša)

| eg | Rezultati CT pregleda |         | t<br>an<br>s |
|----|-----------------------|---------|--------------|
|    | leda                  | zultati |              |
|    | □□□□□□                | □□□□P   | risu         |

|           |                       |                               |                                                                                 |                 |
|-----------|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|           | $b \ 3 \ \Sigma \ 16$ | <input type="checkbox"/> Nije | evid                                                                            | e<br>ntira<br>n |
| $1d \ 37$ |                       | $\Sigma \ 58$                 | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ukup | no $a$          |

3

4

$b$

+

$d$

4

0

$\Sigma$

7

4

☐ CT pregledom evidentirane su i pulmonalne lezije koje nisu u direktnoj vezi sa *H1N1* infekcijom kod 30% pregledanih bolesnika. Najčešće su se nalazi od nosili na znakove emfizema i bronhiektazija. Kod 32% bolesnika CT pregledom evidentirane lezije vanplućnih struktura i organa, u najvećem broju slučajeva li

i

splenomegalija. ☐☐ Tabela 4. Dodatne dijagnostičke informacije dobijene CT pregledom kod bolesnika s

a

|                                                               |                                                   |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <i>H1N1</i> infekcija                                         | m<br>LEZIJE PLU                                   |
| BOJ BOLESNIKA                                                 | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| ci emfizema                                                   | <input type="checkbox"/>                          |
| hiektazije $3$ Bronhiektazije                                 | i                                                 |
| ci emfizema $4$ Bronhiektazije, peribronhijalni mikronodulusi | i                                                 |
| ci emfizema $2$                                               | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| čni nodulus $1$ UKUPAN BROJ BOLESNIKA SA PRIDRUŽENIM PUL      | MONALNIM                                          |

I

|                                                                                                                                 |                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| MA11/37=30%                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> VANP<br>LUĆNE LEZI |
| BOJ BOLESNIKA Umnožen                                                                                                           | i                                           |
| ni čvorovi $7$                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>                    |
| nomegalija $5$ Uveća                                                                                                            | ni                                          |
| fni čvorovi $3$                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>                    |
| nomegalija $4$ Per                                                                                                              | ik                                          |
| jalni iz                                                                                                                        | li                                          |
| <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ascites $1$ Subfrenični abs | ce                                          |
| bsces jetre $1$ UKUPAN BROJ BOLESNIKA SA PRIDRUŽENIM EKSTRAPUL                                                                  | MONALNIM                                    |

## DISKUSIJA

Pregledom *RTG* snimaka pluća i srca bolesnika sa *H1N1* infekcijom ustanovljeno je da je kod većine hospitalizovanih bolesnika *RTG* nalaz pokazivao zasenčenja plućnog parenhima, različitog obima proširenosti. Zasenčenja srednjih i donjih plućnih polja bila su učestala, dok su zasenčenja gornjeg polja levog plućnog krila retko evidentirana. Senzitivnost kompjuterizovane tomografije u pogledu detekcije lezija u pojedinim delovima plućnih krila (izvršena je podela adekvatna podeli korišćenoj u analizi radiograma) bila je veća u odnosu na *RTG* snimke. Takođe je evidentirana veća senzitivnost kompjuterizovane tomografije u uočavanju pleuralnih izliva, što se može objasniti činjenicom da se najčešće radilo o manjoj količini izliva (širine sloja ispod 1cm u ležećem položaju na *CT* snimcima). S obzirom na visoku specifičnost nalaza pleuralnog izliva na radiogramima može se reći da, kada je na osnovu radiograma bila postavljena sumnja na postojanje izliva, najčešće je isti bio prisutan.

Pored podataka o pulmonalnim lezijama (vrsta, obim, distribucija) kompjuterizovanom tomografijom su dobijeni dijagnostički važni podaci o plućnim i vanplućnim lezijama koje se ne moraju nužno pripisati *H1N1* infekciji.

Kompjuterizovanom tomografijom moguće je detaljnije odrediti distribuciju plućnih lezija u odnosu na uobičajene anatomske odrednice. U ovom radu utvrđeno je da plućne lezije kod bolesnika sa *H1N1* infekcijom zahvataju najčešće dorzobazalne delove oba plućna krila, dok je njihova subpleuralna predominacija ili unilateralna prezentacija ekstremno retka.

## ZAKLJUČCI

- 3) Iako je radiološka slika *H1N1* pneumonije tipična, ona nije karakteristična samo za to oboljenje.
- 8) Kod većine hospitalizovanih bolesnika u periodu novembar – decembar 2009 na IPBV, *RTG* nalaz je pokazivao mrljasta zasenčenja plućnog parenhima, različitog obima proširenosti.
- 13) Na načinjenim radiogramima zasenčenje gornjeg polja levog plućnog krila je bio redak nalaz, u odnosu na druge delove parenhima pluća.
- 14) Pulmonalne lezije prikazane *RTG* snimcima manjeg su obima nego kada se kvantifikuju na osnovu *CT* pregleda.
- 17) Pulmonalne lezije kod bolesnika sa *H1N1* infekcijom su najčešće raspoređene dorzobazalno.
- 18) Unilateralna prezentacija pulmonalnih lezija kod bolesnika sa *H1N1* infekcijom je ekstremno retka.
- 19) Kod 30% bolesnika evidentirane su pulmonalne lezije koje najverovatnije nisu vezane za *H1N1* infekciju, a kod 32% bolesnika *CT* pregledom su viđene ekstrapulmonalne lezije.
- 23) Radiološka slika bolesnika sa *H1N1* infekcijom koji su umrli tokom lečenja bila je teža. To ne znači da je teška radiološka slika kod njih bila predisponirajući faktor smrtnog ishoda.

## LITERATURA

2. Lazić S. Novi grip – stara bolest u novom ruhu. *Vojnosanitetski pregled* 2009; 66 (12):947-948.
3. James R. Gill, Zong-Mei Sheng, Susan F Ely, Donald G. Guinee, Mary B. Beasley, James Suh et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Feb;134(2):235-43.
4. Webb WR, Higgins BC. Thoracic imaging pulmonary and cardiovascular radiology. Lippincott Williams and Wilkins 2005; 406-21.
5. Prachi PA, Sandro C, Ella AK. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A(H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR* 2009; 193:1488-93.
6. Stevenson M, Segui-Gomez M, Lescohier I, Di Scala C & McDonald-Smith G. (2001) An overview of the injury severity score and the new injury severity score. *Injury Prevention*, 7, 10-13.
7. David S Hui, Nelson Lee, Paul KS Chan. Clinical Management of Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Infection, *Chest*, December 18, 2009, doi:10.1378/chest.09-2344.



# **Karakteristike i ishod lečenja obolelih od influence A H1N1 u Jedinici intenzivne nege Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici**

Uroš Batranović<sup>1</sup>, Srđan Gavrilović<sup>1</sup>, Marija Kojičić<sup>1</sup>, Branislav Kovačević<sup>1</sup>, Saša Milić<sup>2</sup>, Jovan Matijašević<sup>1</sup>, Srđan Stefanović<sup>1</sup>, Marijela Potić<sup>1</sup>, Čaba Šanta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

<sup>2</sup> Hitna medicinska služba Doma zdravlja Indija

## **SAŽETAK**

Od 1. novembra 2009. do 31. januara 2010. godine sa teškom formom infekcije virusom influence A u Jedinici intenzivne nege Instituta za plućne bolesti Vojvodine lečeno je ukupno 22 bolesnika. Infekcija virusom Influence A H1N1 potvrđena je RT-PCR metodom. Analizirani su podaci dobijeni prospektivno ili retrospektivno iz istorije bolesti. Bolesnici su najčešće imali jedan ili više komorbiditeta. Dvadeset jedan bolesnik (95%) lečen je zbog akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), 12 bolesnika (54%) bilo je u septičnom šoku, 19 (86%) bolesnika imalo je znake multiorganske insuficijencije. Visokofrekventna oscilatorna ventilacija primenjena je kod 9, a kontinuirana terapija zamene bubrežne funkcije kod 2 bolesnika. Prosečno trajanje mehaničke ventilacije iznosilo je 9 dana (IQR 3.5-19). Hospitalni mortalitet iznosio je 59% (n=13). Progresivna respiratorna insuficijencija bila je uzrok smrti u 45% slučajeva. Naš zaključak je da rana identifikacija kritično obolelog, rane mere resuscitacije, protektivna strategija mehaničke ventilacije uz primenu ostalih suportivnih mera čine osnov terapije. Specifična antivirusna terapija važna je strategija u kontroli influence ali je njena efikasnost ograničena vremenom primene.

**Ključne reči:** influenza, ARDS, mehanička ventilacija

## SUMMARY

Between November 1st 2009 and January 31st 2010 there were 22 patients treated from severe form of Influenza A H1N1 infection in Intensive Care Unit at Institute for pulmonary diseases of Vojvodina. Influenza A H1N1 infection was verified by RT – PCR. The data were collected prospectively and retrospectively from medical history and then analyzed. Most frequently patients had one or more comorbidities. Twenty one patient (95%) was admitted with ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), 12 patients (54%) were in septic shock, 19 patients (86%) had signs of multiorgan dysfunction. High Frequency Oscillatory Ventilation was administered to 9 patients and Continuous Renal Replacement Therapy to 2 patients. Average period spent on mechanical ventilations was 9 days (IQR 3.5-19). In-hospital mortality was 59% (n=13). Progressive respiratory failure was cause of death in 45% of cases. Our conclusion is that early identification of critically ill patient, early resuscitation, lung protective mechanical ventilation strategy are essential therapy beside other supportive care measures. Specific antiviral therapy is important strategy in the control of flu, but efficiency is limited by the onset of treatment.

**Key words:** flu, ARDS, mechanical ventilation

Adresa autora: dr Uroš Batranović, Jedinica intenzivne nege, Klinika za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

## UVOD

Nakon proglašenja faze 6 pandemije virusom influence A H1N1, juna 2009. godine slučajevi oboljevanja virusom influence A H1N1 registruju se u 208 zemalja i prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, do sredine januara 2010 virus novog gripa odneo je više od 15.000 života.

Cilj rada je prikaz kliničkih karakteristika, načina i ishoda lečenja bolesnika sa teškom formom infekcije virusom influence A H1N1 u Jedinici intenzivne nege Klinike za urgentnu pulmologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Analizirani su podaci dobijeni prospektivno ili retrospektivno iz istorije bolesti, kod svih bolesnika koji su sa potvrđenom infekcijom virusa influence A H1N1 lečeni u Jedinici intenzivne nege Instituta za plućne bolesti Vojvodine u periodu od 1. novembra 2009. do 31. januara 2010. godine.

Kriterijumi za uključenje podrazumevali su postojanje oboljenja sličnog gripu, akutne respiratorne insuficijencije koja je zahtevala primenu mehaničke ventilacije i laboratorijsku potvrdu infekcije virusom influence A H1N1.

Bris nosa i grla kod neintubiranih i trahealni aspirat kod intubiranih bolesnika uzeti su prilikom prijema. Testiranje na H1N1 virus obavljano je u Nacionalnoj referentnoj laboratoriji za respiratorne viruse Instituta za virusologiju, vakcine i serume Torlak. Potvrđen slučaj definisan je akutnim respiratornim oboljenjem sa laboratorijski potvrđenom infekcijom pandemijskim H1N1 virusom, RT-PCR metodom. Samo potvrđeni slučajevi obuhvaćeni su prikazom.

Sakupljeni su sledeći podaci: demografski podaci, komorbiditeti, vreme početka bolesti i početka hospitalizacije, vreme od početka bolesti do početka antivirusne terapije, potrebe za mehaničkom ventilacijom, komplikacije tokom boravka (potreba za vazopresorima, terapija zamene bubrežne funkcije). Za procenu težine bolesti praćeni su APACHE II skor, SOFA skor i indeks oksigenacije ( $PaO_2/FiO_2$ ) na prijemu.

### **Statistička analiza**

Obrada podataka izvršena je statističkim programom SPSS for Windows version 13.0 (Chicago, Illinois). Kontinuirane varijable su prezentovane kao srednje vrednosti i standardne devijacije, odnosno kao medijane i percentili, dok su kategoričke varijable predstavljene kao apsolutne vrednosti i procenti. Značajnost razlika testirana je odgovarajućim parametrijskim (T-test) kao i neparametrijskim testovima (Mann-Whitney U test) za kontinuirane vrednosti, dok je komparacija kategoričkih varijabli vršena  $\chi^2$  i Fisher Exact testom.

## REZULTATI

Od 1.novembra 2009. do 31.januara 2010. godine sa teškom formom infekcije virusom influence A u Jedinici intenzivne nege Instituta za plućne bolesti Vojvodine lečeno je ukupno 22 bolesnika, 13 muškog pola (59%), 9 žena (41%), prosečne starosti 47 godina (IQR 34-56).

Prosečno vreme proteklo od početka hospitalizacije do prijema u Jedinicu intenzivne nege iznosilo je 2 dana (IQR 1-2). Na prijemu u Jedinicu intenzivne nege prosečan APACHE II skor iznosio je 25 (IQR 20-29). Gojaznost (BMI>30) je predstavljala zdravstveni problem kod dvanaest bolesnika (45%). Deset bolesnika imalo je jedan ili više komorbiditeta: četiri bolesnika sa hroničnim plućnim oboljenjem (dva sa bronhijalnom astmom, dva sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća), šest bolesnika bilo je sa hipertenzijom, dva bolesnika sa hroničnim kardiovaskularnim oboljenjem, jedan bolesnik sa diabetes mellitusom. Od tri trudnice, jedna je bila u četvrtoj, dve u trideset trećoj gestacijskoj nedelji.

Dvadeset jedan bolesnik (95%) lečen je zbog akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS), 12 bolesnika (54%) bilo je u septičnom šoku, 19 (86%) bolesnika imalo je znake multiorganske insuficijencije. Svi bolesnici su zahtevali primenu mehaničke ventilacije. Kod 5 bolesnika načinjena je hirurška traheostoma. Visokofrekventna oscilatorna ventilacija primenjena je kod 9, a kontinuirana terapija zamene bubrežne funkcije kod 2 bolesnika. Prosečno trajanje mehaničke ventilacije iznosilo je 9 dana (IQR 3.5-19). Hospitalni mortalitet iznosio je 59% (n=13). Razlike između preživelih i umrlih prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1.

|                             | Preživeli<br>N=9 | Umrli<br>N=13 | p    |
|-----------------------------|------------------|---------------|------|
| Dob, godine.<br>prosek, IQR | 41 (28.5-52.5)   | 52(35-58.5)   | 0.24 |

|                                                                  |                  |                 |        |
|------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|--------|
| Muški pol<br>n (%)                                               | 6 (67)           | 7(54)           | 0.67   |
| Pušenje<br>n (%)                                                 | 2 (22)           | 2 (16)          | 1.00   |
| BMI<br>median, IQR                                               | 28.6 (27.5-32.1) | 31.0(26.1-35.8) | 0.76   |
| Apache II <sup>a</sup><br>prosek, IQR                            | 19 (13.5-24.5)   | 29 (24.5-37)    | 0.003* |
| SOFA dan 1<br>prosek, IQR                                        | 6 (5-8)          | 10(7-13.5)      | 0.01*  |
| GCS<br>prosek, IQR                                               | 13 (13-15)       | 8 (6.5-11.5)    | 0.009* |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> dan 1,<br>prosek, IQR         | 107(75-148)      | 58(53-98)       | 0.01*  |
| Broj leukocita <sup>b</sup> 10 <sup>9</sup> /L<br>prosek, IQR    | 4.9(3.4-6.7)     | 3.1(2.2-6.7)    | 0.2    |
| Hematokrit <sup>b</sup><br>prosek, IQR                           | 32(22-34)        | 28(27-29)       | 0.33   |
| Broj trombocita <sup>b</sup> 10 <sup>3</sup> /μL<br>prosek, IQR  | 214(129-233)     | 116(90-147)     | 0.04*  |
| Kreatinin <sup>b</sup> mg/dL<br>prosek, IQR                      | 91(72.5-112)     | 142(84-222.5)   | 0.09   |
| Bilirubin <sup>b</sup> μmol/L<br>prosek, IQR                     | 9.7(6.5-14.5)    | 13.7(7.8-22.9)  | 0.31   |
| Vreme do početka terapije<br>oseltamivirom, dani.<br>prosek, IQR | 5 (4.5-6)        | 7(6.5-8)        | 0.002* |
| Komorbiditeti da/ne<br>n (%)                                     | 4 (44%)          | 6 (46%)         | 1.00   |
| ARDS<br>n (%)                                                    | 8 (89%)          | 13 (100)        | 0.4    |
| Septični šok<br>n (%)                                            | 2 (22%)          | 10 (77%)        | 0.03*  |
| MODS<br>n (%)                                                    | 6 (67%)          | 13 (100%)       | 0.05   |
| Mehanička ventilacija, dani<br>prosek, IQR                       | 9 (3.5-6)        | 8.5 (2-16.5)    | 1.00   |

|                                                                        |              |              |      |
|------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|------|
| Trajanje hospitalizacije u Jedinici intenzivne nege, dani, prosek, IQR | 10(4.5-15.5) | 9 (1.5-19.5) | 0.78 |
|------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|------|

Kod dve trudnice, u saradnji sa timom Klinike za ginekologiju i akušerstvo izvršen je prevremeni prekid trudnoće carskim rezom u hirurškoj sali Klinike za grudnu hirurgiju. Novorođene bebe su u inkubatoru transportovane od strane tima Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine.

Kod svih bolesnika ordinirana je empirijska antibiotska terapija za vanbolničku pneumoniju. Najčešće primenjena antibiotska kombinacija bila je: beta-laktamski antibiotik i makrolid. Kod svih bolesnika primenjene su visoke doze oseltamivira u dozi 150 mg/12h prvih 5 dana, a zatim 75-150 mg/12h još 5 dana. Prosečno vreme od početka bolesti do početka antivirusne terapije bio je 6,2 dana. Prolongirana parenteralna terapija niskih do umerenih doza kortikosteroida, primenjena je kod 18 bolesnika. Primenjivane su uobičajene suportivne mere: profilaksa duboke venske tromboze, stres-ulkusa, kontrola glikemije i enteralna ishrana. Korištene su sve preporučene mere kontrole širenja infekcije.

## DISKUSIJA

Prvi slučaj obolevanja od teške forme infekcije virusom influence A H1N1 u Institutu za plućne bolesti Vojvodine registrovan je 6. novembra 2009. godine. Tokom naredna dva meseca, 22 bolesnika lečeno je u Jedinici intenzivne nege, a kod dva bolesnika koja nisu obuhvaćena prikazom lečenje još uvek nije završeno.

Za razliku sezonskog gripa, pandemiju virusom H1N1 karakteristiše pomeranje oboljevanja od teških formi bolesti ka mlađim dobnim grupama. Prosečna starost bolesnika bila je 47 godina. Teške forme bolesti najčešće su se javljale kod osoba sa komorbiditetima, međutim u 3 slučaja najteži oblici bolesti javili su se u osoba bez komorbiditeta. Gojaznost je često bila udružena sa drugim komorbiditetima, međutim gojaznost kao jedini faktor rizika često se opisuje kod bolesnika sa primarnom virusnom pneumonijom (3, 4, 5).

U lečenju bolesnika u fazi pandemije u jedinici intenzivne nege susrećemo se sa četiri moguća scenarija:

- Rapidno progresivni difuzni pneumonitis koji se odlikuje potrebom za mehaničkom ventilacijom najčešće unutar 24 sata
- dekompenzacija hroničnog oboljenja (diabetes, zastoja bolest srca, insuficijencija jetre)
- egzacerbacija HOBP i bronhijalne astme
- bakterijska pneumonija i superinfekcija

Najveći broj bolesnika (95%) lečen je zbog ARDS-a uzrokovanog rapidno progresivnim difuznim pneumonitisom i mortalitet je bio ekstremno visok (59%, APACHE II prediktivni mortalitet 54%). Prema podacima iz literature bolju prognozu imali su bolesnici koji su lečeni sa drugačijom prezentacijom bolesti (egzacerbacija HOBP, bakterijska superinfekcija) ( 3, 4, 5).

Uprkos različitim precipitujućim faktorima, većina pacijenata sa ARDS-om ima stereotipni tok koji se karakteriše:

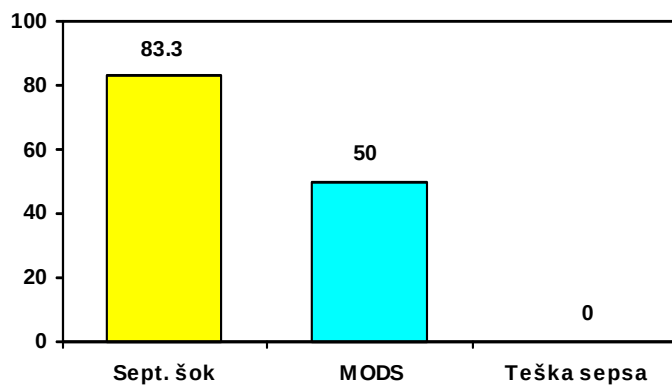
- teškom inicijalnom hipoksemijom koja zahteva mehaničku ventilaciju unutar 24-48h
- potrebom za dugotrajnom mehaničkom ventilacijom usled prolongirane hipoksemije, potrebama za velikom minutnom ventilacijom i niske plućne komplajanse. U ovoj fazi bolesti komplikacije dominiraju kliničkim tokom.

Tokom poslednje decenije beleži se trend pada stope smrtnosti od ARDS-a (od 25% do više od 30%). Ovaj trend se pripisuje suportivnim merama i strategiji ventilacije.(6) Većina smrtnih ishoda u ARDS-u posledica je komplikacija bolesti - multiorganske disfunkcije (MODS) ili sepse, dok je progresivna respiratorna insuficijencija uzrok smrti samo u manjem broju slučajeva (oko 15%). Međutim, kod bolesnika lečenih zbog infekcije pandemijskim virusom u Institutu za plućne bolesti Vojvodine progresivna respiratorna insuficijencija bila je uzrok smrti u 45% slučajeva.

Poznato je da je težina stanja na prijemu od presudnog značaja za prognozu bolesti

(6). Prosečan APACHE II i SOFA skor bio je značajno niži kod preživelih nego kod umrlih. Takođe, prosečna vrednost indeksa oksigenacije kod preživelih bila je značajno viša nego kod umrlih. Kod 12 bolesnika koji su na prijemu imali znake septičnog šoka mortalitet je iznosio 83%, kod 4 bolesnika koji su primljeni sa znacima teške septe mortalitet je iznosio 0%. (slika 1).





Slika 1: Težina stanja na prijemu

Svi bolesnici obuhvaćeni prikazom zahtevali su primenu mehaničke ventilacije. Neinvazivna ventilacija u ARDS-u se može ponekad razmotriti kod bolesnika koji su hemodinamski stabilni, očuvanog mentalnog statusa, dobre oksigenacije iako je malo podataka koji podržavaju ovaj stav. Jedina mera za koju postoje dokazi da poboljšava preživljavanje u ARDS-u je protektivna strategija mehaničke ventilacije (7) koja podrazumeva:

- ciljnu oksigenaciju:  $\text{PaO}_2$  55 - 80 mmHg (7.33 - 10.66 kPa) ili  $\text{SpO}_2$  88 – 95 %
- Disajni volumen 6-8 ml/kg idealne telesne težine
- Održavanje Plato pritiska  $\leq 30 \text{ mmHg}$

Preporučene indikacije za primenu mehaničke ventilacije prihvaćene i od strane Posebne radne grupe Ministarstva zdravlja su (12):

1 neadekvatna oksigenacija

- $\text{SpO}_2 < 88\text{-}92\%$ : hipoksemija koja se ne koriguje ni pored primene visokih koncentracija udahnutog kiseonika ( $\text{FiO}_2$ ) preko “non-rebreather” maske posle 10 min

1 neadekvatna ventilacija

- klinički znaci zamora respiratorne muskulature (tahipneja  $> 40/\text{min}$ , mali disajni volumeni, paradoksalno disanje, upotreba pomoćne disajne muskulature).
- $\text{pH} < 7.2$

2 neadekvatna protekcija disajnog puta

Zbog refrakterne hipoksemije, kod 9 bolesnika primenjena je visokofrekventna oscilatorna ventilacija (HFOV) od kojih je kod 8 bolesnika HFOV započeta unutar 24h od intubacije. Kod ukupno 3 bolesnika koja su sa poboljšanjem oksigenacije prevedena na konvencionalnu ventilaciju, u daljem toku bolesti došlo je do razvoja MODS-a i letalnog ishoda.

Pored mehaničke ventilacije, indikacija za prijem u Jedinicu intenzivne nege su klinički znaci šoka (12):

- hipotenzija ( $\text{MAP} < 60 \text{ mmHg}$ ) i/ili
- znaci tkivne hipoperfuzije koja se ne koriguje nakon volumne resuscitacije
  - promena mentalnog statusa (konfuznost, dezorijentacija, promena nivoa svesti)
  - oligurija
  - znaci krajnjeg popuštanja drugih organskih sistema

Obzirom da hipotenzija nije preduslov za dijagnozu šoka, neophodna je procena tkivne perfuzije nezavisno od arterijskog pritiska. Iako nije senzitivna i specifična za šok, vrednost serumskog laktata iznad 2 mmol/l ukazuje na tkivnu hipoperfuziju, a praćenje trenda vrednosti laktata korisno je u praćenju efekata terapije (13).

Praćena je uobičajena strategija za zbrinjavanje vanbolničke pneumonije. Udružena bakterijska infekcija registrovana je u 4% hospitalizovanih i 29% smrtnih slučajeva u SAD, a 20% hospitalizovanih u intenzivnim jedinicama u Australiji i Novom Zelandu imali su znake sekundarne bakterijske infekcije (5). Uzročnici su bili uobičajeni uzročnici vanbolničke pneumonije. Kod naših bolesnika, samo kod jedne bolesnice iz trahealnog aspirata na prijemu izolovan je *Hemophilus influenzae*.

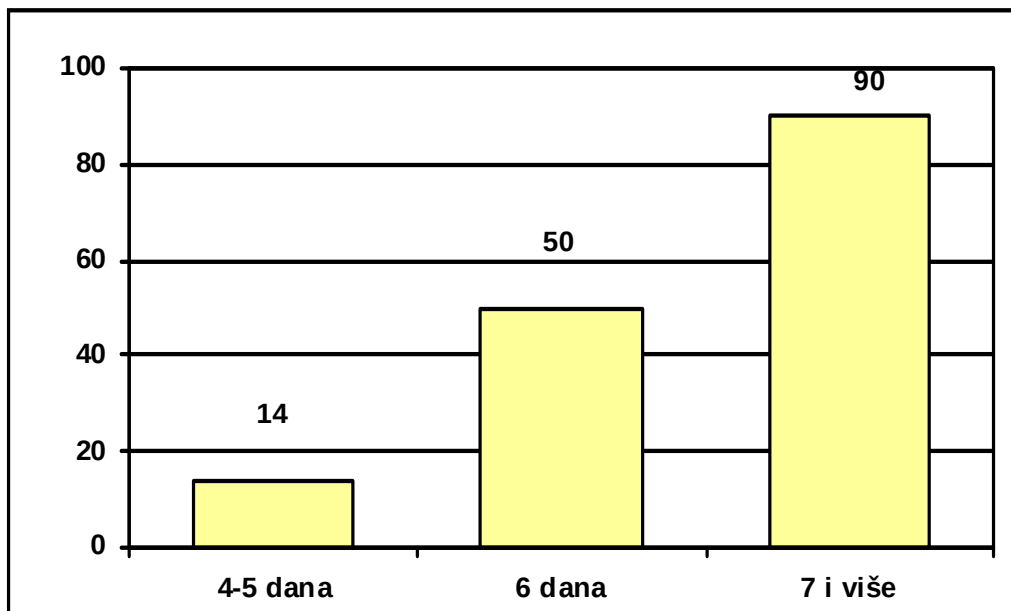
Specifična antivirusna terapija važna je strategija u kontroli influence ali je njena efikasnost ograničena vremenom primene. Ne postoje činjenični dokazi da primena oseltamivira ima uticaj na ishod bolesti, razvoj teške forme bolesti ili hospitalizacije. Opservacione studije pokazale su da primena oseltamivira može biti udružena sa statistički značajnim smanjenjem rizika za nastanak pneumonije, *otitis media* i hospitalizacije. Ne postoje jasni dokazi da primena antivirusne terapije nakon 48-72h od početka bolesti poboljšava preživljavanje (8). Kod naših bolesnika, kod 6 bolesnika kod kojih je vreme od početka bolesti do početka antivirusne terapije iznosilo do 5 dana mortalitet je bio 14%, kod bolesnika kod kojih je ovaj period bio duži od 6 dana mortalitet je bio 90%. (slika 2) Zbog mogućnosti prolongirane replikacije virusa ordinirane su visoke doze oseltamivira (150 mg/12h), a trajanje terapije je prolongirano do ukupno 10 dana. Oseltamivir ima dobar bezbednosni profil i u dvostrukoj dozi bio je dobro tolerisan (8).

Kortikosteroidi su ordinirani kod bolesnika sa teškim ARDS-om ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$  na  $\text{PEEP} \geq 12$ ). Kod ukupno 18 bolesnika je primenjena terapija niskim do umerenim dozama (60 mg/24h tokom 14 dana uz postepeno ukidanje 28.dana). Postoje mnoga otvorena pitanja u vezi primene kortikosteroida u ARDS-u. Kada započeti? Kada prekinuti? U kojoj dozi? (9) Podaci iz literature ukazuju da je primena kortikosteroida u malim do umerenim dozama u ARDS-u poboljšava oksigenaciju, može skratiti vreme na ventilatoru i dužinu boravka u jedinici intenzivne nege.(10, 11)

Mere kontrole širenja infekcije specifične za jedinicu intenzivne nege podrazumevale

su primenu specijalnih maski (FFP-3; „*filtering face pieces*“) i zaštitnih naočara kod procedura udruženih sa stvaranjem aerosola (intubacija, aspiracija, reanimacija, nega traheostome, visokofrekventna oscilatorna ventilacija, nebulizacija, neinvazivna ventilacija). Vakcinu protiv sezonskog i novog gripa primili su svi članovi tima koji nisu imali kontraindikacije za njenu primenu.

**% mortaliteta**



Slika 2: Početak terapije oseltamivirom u danima

## ZAKLJUČAK

Bolesnici lečeni zbog teške forme infekcije virusom influence A H1N1 u jedinici intenzivne nege Instituta za plućne bolesti Vojvodine najčešće su imali jedan ili više komorbiditeta. Težina stanja na prijemu od značaja je za prognozu bolesti. Naša serija bolesnika karakteriše se većim mortalitetom i težim stanjem na prijemu u poređenju sa drugim studijama. Progresivna respiratorna insuficijencija bila je uzrok smrti u 45% slučajeva. Rana identifikacija kritično obolelog, rane mere resuscitacije, protektivna strategija mehaničke ventilacije uz primenu ostalih suportivnih mera čine osnov terapije. Specifična antivirusna terapija važna je strategija u kontroli influence ali je njena efikasnost ograničena vremenom primene.

## LITERATURA

1. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13:818-29.
2. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis- Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996, 22:707-710.
3. Jain, S, Kamimoto, L, Bramley, AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 200.
4. Louie, JK, Acosta, M, Winter, K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302:1896.
5. The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1

- influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; [Epub ahead of print].
6. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study *Intensive Care Med* (2004) 30:51–61.
  7. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000.
  8. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and other Influenza Viruses Revised February 2010  
[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html).
  9. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. Peter JV; John P; Graham PL; Moran JL; George IA; Bersten A *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):1006-9. Epub 2008 Apr 23.
  10. Meduri, GU, Golden, E, Freire, AX, et al. Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS, Results of a Randomized Controlled Trial. *Chest* 2007; 131:954.
  11. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment, *Intensive Care Med* 2009.
  12. Ministarstvo zdravlja republike Srbije, Posebna radna grupa Ministarstva zdravlja za implementaciju plana aktivnosti pre i u toku pandemijskog gripa, Novembar 2009.
  13. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine, 5th ed, Philadelphia, 2003., Lippincott Williams & Wilkins, 1762-76.

**Teško pogoršanje astme uzrokovano infekcijom virusom influence A  
H1N1  
-Prikaz slučaja-**

Marija Kojičić, Ilija Andrijević, Dušanka Obradović, Uroš Batranović, Ivan Kopitović,  
Stanislava Sovilj, Biljana Joveš-Sević, Srđan Gavrilović, Miloš Stojanović

## **Sažetak**

Bolesnici sa astmom spadaju u grupu bolesnika sa visokim rizikom za razvoj komplikacija influence. U radu je prikazan slučaj bolesnice stare 45 godina sa teškim pogoršanjem astme uzrokovanim influencom A H1N1 koje je zahtevalo mehaničku ventilaciju. Na primenjenu terapiju antiviroticima i antibioticima došlo je do poboljšanja opšteg stanja i povoljnog ishoda lečenja.

Ključne reči: influenza, astma, mehanička ventilacija

## **Summary**

Patients with asthma are at high risk for flu-related complications. This is a case report of 45 year-old patient with severe asthma exacerbation caused by influenza A H1N1 requiring mechanical ventilation. The patient responded well to the applied antiviral and antibiotic treatment and the outcome was favorable.

Key word: influenza, asthma, mechanical ventilation



## **Uvod**

U periodu od aprila do juna 2009 godine u svetu je zabeleženo oko 30,000 slučajeva infekcije virusom influence A H1N1 u 74 zemlje širom sveta, što je uzrokovalo proglašenje pandemije influence od strane Svetske zdravstvene organizacije (1). Među obolelima od influenze uzrokovane virusom A H1N1 povećan rizik za razvoj komplikacija imaju deca mlađa od 5 godina, stariji od 65 godina, trudnice i pacijenti sa komorbiditetima, posebno astmom, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća ali i drugim hroničnim plućnim, kardijalnim, hematološkim, neurološkim i metaboličkim oboljenjima (2).

## **Prikaz slučaja**

Bolesnica stara 45 godina primljena je na Institut za plućne bolesti Vojvodine zbog akutno nastalih tegoba, na dan prijema, u vidu suvog kašlja, otežanog disanja i povišene telesne temperature do 38°C. Zbog navedenih tegoba pozvana je služba hitne medicinske pomoći koja ordinira terapiju kortikosteroidima i bronhodilatatorima, ali kako na primenu terapiju ne dolazi do adekvatnog odgovora bolesnica je upućena u Institut.

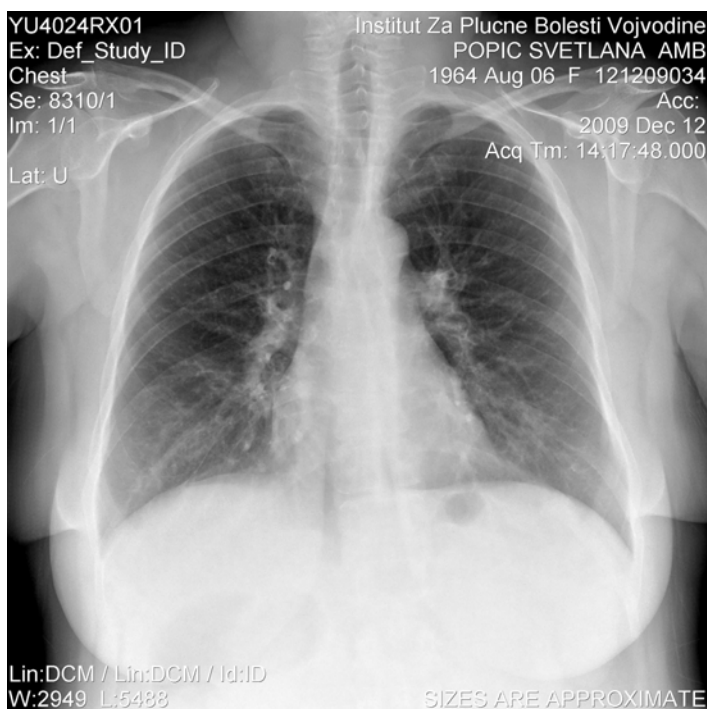
Od ranijih bolesti bolesnica navodi astmu, od koje se leči unazad 20 godina, na terapiji inhalatornim kortikosteroidima i kratkodelujućim beta 2 agonistima, neredovno kontrolisana, u dva navrata hospitalno lečena. Takođe daje podatak o venskoj flebotrombozi, na oralnoj antikoagulantnoj terapiji.

Pri prijemu je bolesnica u teškom opštem stanju, sa znacima teškog pogoršanja astme, svesna, orijentisana, cijanotična, tahidispnoična, respiratorne frekvence 45/min,

hipertenzivna 155/100mmHg, tahikardna 150/min, febrilna 38°C. Auskultatorno nad plućima prisutan je difuzno oslabljen disajni šum sa produženim ekspirijumom, polifonim zvižducima i inspiratornim pukotima bazalno levo.

Gasna analiza arterijske krvi u mirovanju ukazivala je na manifestnu parcijalnu respiratornu insuficijenciju ( $PO_2$  7,44 kPa,  $PCO_2$  4,31 kPa, pH 7,41,  $SaO_2$  88,8%).

Radiogram grudnog koša pri prijemu prikazan je na slici 1.



Slika 1. Radiogram grudnog koša pri prijemu

U krvnoj slici prisutna je leukocitoza  $20 \times 10^9/\text{mm}^3$ , dok se u laboratorijskim analizama registruju hiperglikemija 14mmol/l, hipokalijemija 3,5mmol/l, hipomagnezijemija 0,62mmol/l kao i povišene vrednosti markera inflamacije ( $CRP > 100\text{mg/l}$ , fibrinogen 4,47g/l, prokalcitonin 0,4ng/ml), kreatin kinaze 3,47  $\mu\text{cat/ml}$  i laktata 6,3mmol/l. Vrednosti koagulacionih parametara su u terapijskom opsegu (INR

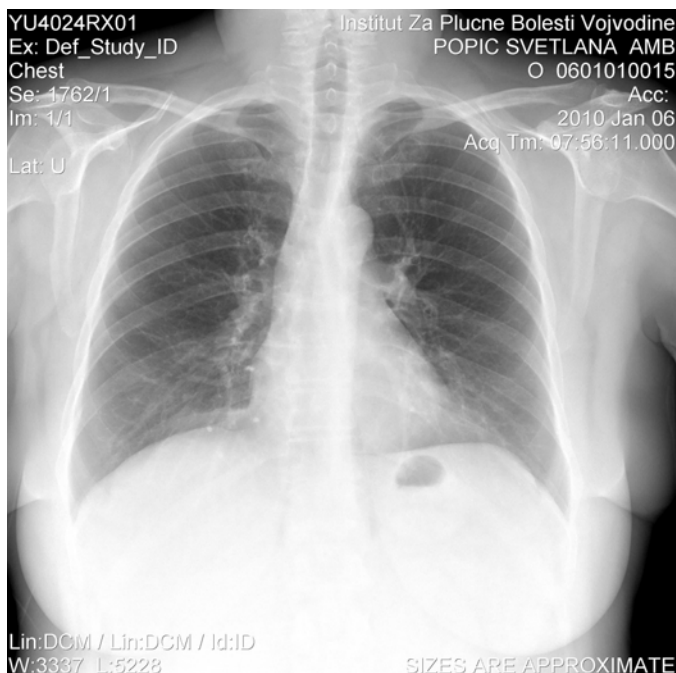
2,34).

Ordinirana je terapija kiseonikom, bronhodilatatorima, kortikosteroidima, uz magnezijum, kombinovanu antibiotsku (amp ceftriakson 2g/12h, amp azitromicin 500mg/24h), i antiviralnu terapiju (cap oseltamivir (Tamiflu®) 150mg/12h), profilaksu stres ulkusa i terapijske doze fraksiparina.

Inicijalno na primenjenu terapiju dolazi do lakog poboljšanja subjektivnog stanja kao i parametara pulmonalne gasne razmene, ali ubrzo dolazi do pada vrednosti kiseonične saturacije te je bolesnica priključena na neinvazivnu mehaničku ventilaciju (PS 20mmH<sub>2</sub>O, PEEP 5 mmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 40-100%) pri čemu dolazi do korekcije respiratornih parametara. Nakon 30 minuta od započinjanja neinvazivne mehaničke ventilacije usled zamora respiratorne muskulature dolazi do tahipnee, tahikardije, te je bolesnica intubirana i priključena na mehaničku ventilaciju (CMV mod, Vt 400ml, RR 22, Fio2 40%, PEEP 5mmH<sub>2</sub>O). Ordinirani su sedativi (midazolam/fentanil) i paralitici (pancuronium). Inicijalno po intubaciji bolesnica postaje hemodinamski nestabilna, hipotenzivna, te su uz nadoknadu intravaskularnog volumena infuzijama kristaloida ordinirani vazopresori kontinuirano tokom prva 24 sata. Plasiran je centralni venski kateter, dobijene vrednosti CVP 22mmHg te je zbog podataka o dubokoj venskoj trobozi urađen orijentacioni ehokardiografski pregled u postelji na kojem se ne vide znaci akutnog opterećenja desnog srca, registruje se usporena relaksacija miokarda leve komore uz očuvanu globalnu sistolnu funkciju leve komore. Bris ždrela na virus influenze A H1N1 pozitivan dok su hemokulture negativne te je nastavljeno sa inicijalno ordiniranom antiviralnom terapijom.

U daljem toku dolazi do poboljšanja opšteg stanja, bolesnica je petog dana bolesti

ekstubirana. U nastavku hospitalizacije afebrilna, nalazi krvne slike i biohemijskih parametra pred otpust su u granicama referentnih vrednosti. Otpuštena je na dalje ambulatno lečenje dobrog opšteg stanja, bez respiratornih tegoba, sa urednim radiogramom grudnog koša (slika 2).



Slika 2. Radiogram grudnog koša pri otpustu

## Diskusija

Astma je najčešća hronična bolest registrovana u mladih osoba hospitalizovanih zbog influence. Bolesnici sa astmom i influenzom A H1N1 češće zahtevaju hospitalizaciju u poređenju sa opštom populacijom i imaju povećan rizik za razvoj teških komplikacija gripe, uključujući pneumoniju. Slično sezonskom gripu, sama infekcija može dovesti do pogoršanja osnovne bolesti i teških napada astme. U Sjedinjenim

Američki Državama, u periodu od 15 aprila do 27 oktobra 2009, među bolesnicima hospitalizovanih sa influencom A H1N1 32% je imalo astmu, odnosno 21% među odraslim bolesnicima lečenim u Jedinicama intenzivne nege(3). U ostalim, do sada objavljenim studijama, procenat obolelih od astme kod bolesnika sa teškim oblicima influence A H1N1 iznosio je od 3% u Meksiku(4) do 22% u Kanadi(5).

Bolesnici sa astmom i infekcijom A H1N1 mogu ispoljiti simptome u vidu povišene telesne temperature, kašlja, nazalne kongestije, rinoreje, mijalgija, jeze, groznice, povraćanja i dijareje. Znaci infekcije donjih respiratornih puteva i dispneje zahtevaju promptnu evaluaciju. S obzirom da su simptomi nespecifični i mogu biti uzrokovani različitim virusnim infekcijama ovi simptomi su od posebne važnosti tokom epidemijskog perioda(6).

S obzirom da influenza može pogoršati simptome osnovne bolesti od naročitog značaja je da bolesnici sa astmom redovno uzimaju preporučene lekove kojom postižu dobru kontrolu bolesti van perioda infekcije, i budu savetovani o koracima koje je neophodno preduzeti u slučaju pogoršanja („*asthma action plan*“). Uzimajući u obzir navedene podatke, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti preporučuje vakcinaciju protiv sezonskog i virusa influence A 2009 H1N1 u osoba sa astmom (7).

Upotreba hronične inhalatorne ili peroralne steroidne terapije može uticati na supresiju imunog odgovora u bolesnika sa astmom, čineći ih podložnijim infekciji. Bolesnici sa astmom i suspektom infekcijom virusom influence A H1 N1 mogu imati poseban benefit od antiviralne terapije, čak i ako je prošlo više od 48h od početka simptoma (6, 8). Virus influence A H1N1 je osetljiv na inhibitore neuraminidaze oseltamivir, zanamivir i peramivir, dok je rezistentan na amantadin i rimantadin.

Oseltamivir je peroralni preparat koji daje veću sistemska koncentraciju u odnosu na zanamivir koji se koristi u vidu inhalacija. Inhalatorni zanamivir može dovesti do bronhospazma, naročito kod bolesnika sa hroničnim oboljenjima respiratornih puteva (8). Peramivir je intravenski antivirusik indikovana kod najtežih bolesnika koji nisu adekvatno reagovali na prethodno primenjenu peroralnu antiviralnu terapiju.

Rana detekcija i lečenje bakterijskih komplikacija u bolesnika sa influencom su od izuzetnog značaja. Postmortem analiza 77 slučajeva fatalnih infekcija virusom influenze A H1N1 potvrdila je prisustvo bakterijske infekcije u 29% slučajeva, i to najčešće *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus* (8) Lečenje bakterijskih koinfekcija sprovodi se u skladu sa preporukama za lečenje vanbolnički stečene pneumonije (9).

## **Zaključak**

Bolesnici sa astmom su pod povećanim rizikom za razvoj teških formi influence izazvane virusom A H1N1. Kod bolesnika sa astmom potrebno je sprovoditi adekvatnu kontrolu bolesti, pogoršanja osnovne bolesti i infekcije donjih respiratornih puteva zahtevaju hitnu evaluaciju, naročito tokom epidemije gripe. Od naročite su važnosti pravovremena i adekvatna antiviralna, i u slučaju bakterijskih komplikacija antibiotska terapija. Preporučuje se redovna vakcinacija bolesnika sa astmom.

## **Literatura**

1. World Health Organization. Current WHO phase of pandemic alert. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/phase/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html)
2. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(33).
3. Centers for Disease Control and prevention: 2009 H1N1 Hospitalizations in People with Asthma. Available from: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/in\\_the\\_news/people\\_with\\_asthma.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/in_the_news/people_with_asthma.htm).
4. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009 Nov 4;302(17):1880-7.
5. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009 Nov 4;302(17):1872-9.
6. Rank MA, Li JT. Clinical pearls for preventing, diagnosing, and treating seasonal and 2009 H1N1 influenza infection in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Nov;124(5):1123-6.
7. Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. Available from: <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm#a>.
8. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance 2009. Available from:

[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management\\_h1n1.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf).

9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.



# **TEŠKA FORMA PNEUMONIJE IZAZAVANE INFLUENZA A H1N1 VIRUSOM KOD HRONIČNOG PLUĆNOG BOLESNIKA - PRIKAZ SLUČAJA**

**Biljana Joveš Sević<sup>1</sup>, Dušanka Obradović<sup>1</sup>, Stanislava Sovilj-Gmizić<sup>1</sup>, Ilija Andrijević<sup>1</sup>, Aleksandra Ćirić<sup>2</sup>, Marija Kojičić<sup>1</sup>**

**1 Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica**

**2 Dom zdravlja Indija**

## **SAŽETAK**

Pre izveštajima Svetske zdravstvene organizacije do 14. februara 2010. godine u više od 212 zemalja laboratorijski su potvrđeni slučajevi infekcije Influenza A H1N1 virusom, uz prijavljenih 15921 smrtnih ishoda. Iako su se teške forme infekcije javljale i kod bolesnika bez prethodnih komorbiditeta, kod čak 38% bolesnika lečenih na Klinici za urgentnu pulmologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine između novembra 2009. i februara 2010. bilo je prisutno hronično plućno oboljenje. U ovom radu prikazan je slučaj bolesnice sa komorbiditetima u vidu emfizema, bronhiektazija kao i alkoholne lezije jetre. S obzirom na insuficijentan imuni odgovor, rezultat brisa na H1N1 virus bio je pozitivan čak dve nedelje nakon javljanja simptoma, što ukazuje na neuobičajeno produženu replikaciju virusa u sluzokoži nazofarinksa. Na primenjeno lečenje došlo je do poboljšanja opšteg stanja bolesnice, te je nakon 25 dana otpuštena.

**Ključne reči:** pneumonija, Influenza A H1N1

## **SUMMARY**

According to the World Health Organisation, as of February 14<sup>th</sup> 2010, more than 212 countries have had laboratory confirmed cases of Influenza A H1N1, including at least 15921 deaths. Severe forms of this infection are noted even in the patients without previous co-morbidities. However, 38% of patients treated at the Clinic for emergency pulmonology of Vojvodina Institute for pulmonary diseases in the time period from November 2009 and February 2010, had some form of chronic lung disease. This paper contains a case report of the patient with Influenza A H1N1 pneumonia with the following comorbidities: emphysema, bronchiectasis and hepatic laesion. Due to an impaired immune response, test result for nasopharyngeal swab was H1N1 positive even two weeks after the initial symptoms. The patient was successfully treated at the Institute and discharged after 25 days.

**Key words:** pneumonia, Influenza A H1N1

Adresa autora: dr Biljana Joveš-Sević, Odeljenje za poluintenzivnu terapiju, Klinike za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

## **Uvod**

Teške forme virusne infekcije izazvane virusom Influenza A H1N1 se prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije odlikuju visokom febrilnošću, tahidispneom, hipoksijom, cijanozom, suvim kašljem, pojavom hemoptizija, bolom u grudima i hipotenzijom. (1) Centar za kontrolu bolesti (*Center for Disease Control - CDC*) napominje da su bolesnici sa hroničnim stanjima i bolestima rizičniji za nastanak teške forme bolesti, odnosno za pojavu komplikacija. (2)

### **Prikaz slučaja**

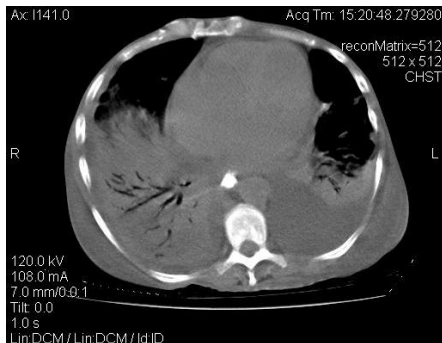
Bolesnica stara 47 godina hospitalizovana je u Institutu za plućne bolesti Vojvodine na Odeljenju za poluintezivnu terapiju početkom decembra 2009. godine. Prethodila je jednodnevna hospitalizacija u regionalnoj ustanovi, iz koje je otpuštena sa dijagnozama obostrane upale pluća i alkoholne lezije jetre. Anamnestički se dobijaju podaci da su se 15 dana ranije javile sledeće tegobe: suv kašalj, povišena telesna temperatura, malaksalost i bolovi u mišićima. U fizikalnom nalazu se evidentira da je bolesnica astenična, bleđa, tahipnoična, tahikardna, hipotenzivna - odaje utisak teškog bolesnika. Auskultatorno se nad plućima obostrano bazalno čuju kasnoinspirijumski pukoti. Prisutna palpatorna bolna osetljivost u desnom hipohondrijumu uz palpabilnu jetru ispod desnog rebarnog luka. U gasnim analizama arterijske krvi evidentira se globalna respiratorna insuficijencija dok su u rezultatima krvne slike viđeni znaci mikrocitne anemije. Nespecifični markeri inflamacije bili su izrazito povišeni, ali i prokalcitonin kao marker bakterijske infekcije. U biohemijskim analizama seruma dominiralo je višestruko povećanje transaminaza i alkalne fosfataze, praćeno hipoalbuminemijom. Na radiogramu grudnog koša u gornjim i srednjim plućnim poljima viđene su stare, trakaste promene, dok se u donjim plućnim poljima vide akutne slivene mrljaste promene, kao i zasenčenja po tipu pleuralnog izliva obostrano.



Slika 1. Radiogram pri prijemu

Kod bolesnice je, po uzimanju brisa nazofarinksa na H1N1 virus, započeta dvojna antibiotska terapija prema preporukama za vanbolnički pneumoniju (3), uz oseltamivir, hepatoprotektive, profilaksu duboke venske tromboze i stres ulkusa, te kristaloidne rastvore. Zbog respiratorne acidoze započeta neinvazivna mehanička ventilacija, koja drugog dana primene dovodi do značajnog poboljšanja parametara gasne razmene. Na CT-u grudnog koša u gornjim i srednjim partijama verifikuju se vezikulobulozni emfizem, uz cilindrične bronhiektazije i peribronhijalne ožiljne promene, dok su u

donjim režnjevima obostrano vidljive konsolidacije sa vazdušnim bronhogramom. Pleuralni izlivi su prisutni obostrano.



**Slika 2.** Pneumonične infiltracije i izlivi



**Slika 3.** Emfizem i bronhiektazije

U daljem toku bolesti dolazi do ponovnog skoka telesne temperature, praćene porastom leukocita i prokalcitonina, te su uzeti materijali za mikrobiološku analizu. Antibiotiska terapija empirijski eskalirana (piperacilin-tazobaktam + vankomicin) do pristizanja antibiograma. Urađena i pleuralna punkcija kojom je dobijen neutrofilno-granulocitni tip izliva. Pošto je iz uzorka pleuralnog punktata izolovan *Acinetobacter species*, grudni hirurg se odlučuje za drenažu oba pleuralna prostora. Antibiotiska terapija modifikovana je prema antibiogramu (netilmicin + metronidazol). Zbog razvoja perifernih edema započeta supstitucija albumina. Urađen je ehokardiografski pregled kojim se dobija slika hroničnog plućnog srca sa umereno teškom plućnom hipertenzijom. Zbog nerazjašnjene lezije jetre urađen je CT pregled abdomena na kom se evidentiraju umerena količina asitesa, hepatomegalija, a u desnom režnju jetre viđena je hipodenzna promena promera 110x77 mm. Abdominalni hirurg odlučuje se na punkciju promene u jetri, kojom je dobijen gnojav sadržaj. Nakon dijagnostikovanja apscesa jetre pristupa se drenaži. Na sve primenjene terapijske postupke dolazi do poboljšanja opšteg stanja bolesnice. Laboratorijski nalazi se postepeno normalizuju, a radiološki se verifikuje regresija ranije opisanih promena. Lečenje u Institutu za plućne bolesti privedeno je kraju na Odeljenju septične hirurgije, gde su plasirane Heimlichove valvule. Bolesnica je otpuštena sa Instituta nakon 25 dana lečenja u zadovoljavajućem opštem stanju.

## Diskusija

CDC navodi da su faktori rizika za hospitalizaciju od Influenze A H1N1 infekcije hronična plućna oboljenja, dijabetes, kardiovaskularne bolesti, neurološka oboljenja i trudnoća. (2) Nadalje, ova virusna infekcija dovodi do egzacerbacije već postojećih hroničnih oboljenja. Takođe, prema podacima iz studije rađene u Kanadi na kritično obolelim od pandemijskog virusa Influenza A, najprisutniji komorbiditet je bilo hronično plućno oboljenje koje je bilo prisutno kod čak 41% bolesnika. (4)

Prema skorašnjim istraživanjima čak 80% bolesnika inficiranih H1N1 virusom su zarazni pet dana, oko 40% ostaje zarazno 7 dana, dok 10% može da ostane zarazno deset dana, pa i duže (5). Duže su zarazne osobe sa kompromitovanim imunim odgovorom, kao i desc (6,7). Zabeleženi su i slučajevi bolesnika koji su bili zarazni i 14 dana od početka bolesti (7).

## Zaključak

Bolesnici sa hroničnim plućnim oboljenjima su u većem riziku od razvoja teške forme infekcije Influenza A H1N1 virusom. Kod bolesnika sa kompromitovanim imunim odgovorom dolazi do produženog perioda replikacije virusa, te mogu biti zarazni i do četrnaest dana od početka bolesti.

## LITERATURA

1. World Health Organisation. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance.
2. United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season.  
<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> (December 15, 2009)
3. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:S27–72).
4. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R. et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) infection in Canada *JAMA*. 2009;302(17):1872-9 (doi:10.1001/jama.2009.1496).
5. Harper SA, Bradley JS, Englund JA. et al. Seasonal Influenza in Adults and Children: Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1003–32.
6. Carrat F, Luong J, Lao H, Sallé A, Lajaunie C, Wackernagel H (2006). "A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics". *BMC Med* 4: 26. doi:10.1186/1741-7015-4-26.

PMID 17059593.

7. Mitamura K, Sugaya N. (2006). "[Diagnosis and Treatment of influenza—clinical investigation on viral shedding in children with influenza]". *Uirusu* **56** (1): 109–16. doi:10.2222/jsv.56.109. PMID 17038819.

# **AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM UZROKOVAN H1N1 INFLUENCOM A PRIKAZ SLUČAJA**

## **ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME CAUSED BY H1N1 INFLUENZA A CASE REPORT**

Stanislava Sovilj- Gmizić<sup>1</sup>, Dušanka Obradović<sup>1</sup> Biljana Joveš Sević<sup>1</sup> Ilija Andrijević<sup>1</sup>, Aleksandra Ćirić<sup>2</sup>, Marija Kojičić<sup>1</sup>, Srđan Gavrilović<sup>1</sup> Dejan Vučković<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica,

<sup>2</sup> Hitna medicinska služba Doma zdravlja Indija

dr Stanislava Sovilj-Gmizić, lekar na specijalizaciji iz interne medicine, Odeljenje za poluintenzivnu negu, Institut za plućne bolesti Vojvodine, 21204 Sremska Kamenica

### **SAŽETAK**

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) je sindrom akutnog respiratornog popuštanja sa radiološkom slikom edema pluća u odsustvu kliničke potvrde popuštanja leve komore kao objašnjenja plućnog edema. Patohistološki, prisutno je oštećenje i povećana propustljivost alveolokapilarne membrane, što uzrokuje tzv. proteinski edem pluća i hipoksemiju. Patoanatomski se manifestuje difuznim oštećenjem alveola. Upala pluća uzrokovana virusom H1N1 influence A može da bude predisponirajući faktor za nastanak ARDS. Bolesnica stara 49 godina primljena je u Institut za plućne bolesti Vojvodine sa akutno nastalim bilateralnim plućnim infiltratima, teškom hipoksemijom i bez kliničkih znakova srčane dekompenzacije. Uprkos lečenja antivirusnom i antibiotskom terapijom i protektivnom strategijom mehaničke ventilacije prema preporukama za ARDS, dolazi do letalnog ishoda. Kod bolesnika lečenih zbog infekcije pandemijskim virusom H1N1 influence A u Institutu za plućne bolesti Vojvodine progresivna respiratorna insuficijencija bila je uzrok smrti u 45% slučajeva.

**Ključne reči:** Akutni respiratorni distres sindrom, H1N1 influenza A, mehanička ventilacija, plućni edem

## SUMMARY

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a syndrome of acute respiratory failure with radiological feature of acute pulmonary edema in the absence of clinical evidence of left heart failure as a principal explanation of pulmonary edema. It is pathophysiologically characterized by damage and increased vascular permeability of alveolocapillary membrane that results in protein rich pulmonary edema and hypoxemia. Pathologically it is manifested with diffuse alveolar damage (DAD). Pneumonia caused by H1N1 virus of influenza A can be a predisposing factor for developing ARDS. The female patient, aged 49 was hospitalised in the Institute for pulmonary diseases of Vojvodina with bilateral pulmonary infiltrates, severe hypoxemia without clinical signs of cardiac decompensation. Despite antiviral, antibiotic therapy and protective strategy of mechanical ventilation for ARDS patients she died. In the patients hospitalised because of infection with H1N1 influenza A in the Institute for pulmonary diseases of Vojvodina progressive respiratory insufficiency caused 45% of deaths.

**Key words:** acute respiratory distress syndrome, H1N1 influenza A, mechanical ventilation, pulmonary edema

## UVOD

Akutni respiratorni distres sindrom, prvi je opisao *Asbaugh* sa saradnicima 1967. godine, kada je opisano 12 slučajeva bolesnika sa akutnim respiratornim distresom koji su imali cijanozu refrakternu na kiseoničku terapiju, smanjenu rastegljivost (komplajantnost) pluća sa difuznim infiltratima na rendgenogramu grudnog koša(1).

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) je sindrom akutnog respiratornog oštećenja sa radiološkom slikom edema pluća u odsustvu kliničke potvrde popuštanja leve komore kao objašnjenja plućnog edema (2). ARDS nastaje pod dejstvom različitih predisponirajućih faktora. Predisponirajući faktori za nastanak ARSD-a mogu biti bolesti pluća (upala pluća, aspiracija, utapanje, masna embolija, kontuzija pluća) kao i vanplućni faktori (sepsa, šok, transfuzija, trauma, akutni pankreatitis, intoksikacija lekovima) (2).

Patohistološki, prisutno je oštećenje i povećana propustljivost alveolokapilarne membrane što uzrokuje proteinski edem pluća i hipoksemiju. Patoanatomski se karakteriše difuznim oštećenjem alveola. Dijagnoza ARDS-a se postavlja kada je prisutna respiratorna insuficijencija sa akutno nastalim bilateralnim infiltratima na rendgenogramu grudnog koša uz odnos parcijalnog pritiska kiseonika u krvi i protoka kiseonika ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) ispod 200 uz odsustvo povećanog pritiska u levoj pretkomori (pulmonalni okluzivni pritisak-*Wedge* pritisak ispod 18mmHg). Terapija je usmerena na lečenje predisponirajućih faktora uz respiratornu podršku mehaničkim ventilatorom po principima protektivne strategije za ARDS. Juna 2009. godine u proglašena je pandemija virusa H1N1 gripa A. U periodu od 01. novembra 2009. godine do 31. januara 2010. lečeno je 63 bolesnika u Institutu za plućne bolesti Vojvodine zbog upale pluća uzrokovane virusom H1N1 influence A, dokazanom PCR metodom iz brisa grla i nosa u Nacionalnoj referentnoj laboratoriji za respiratorne viruse Instituta za virusologiju, vakcine i serume Torlak u Beogradu. Od 63 bolesnika 21 je razvilo kliničku sliku ARDS-a (3).

## CILJ RADA

Cilj rada je da prikazemo slučaj bolesnice kod koje je došlo do nastanka ARDS-a u sklopu upale pluća uzrokovane virusom H1N1 influence A, a čiji je klinički tok vodio ka letalnom ishodu.

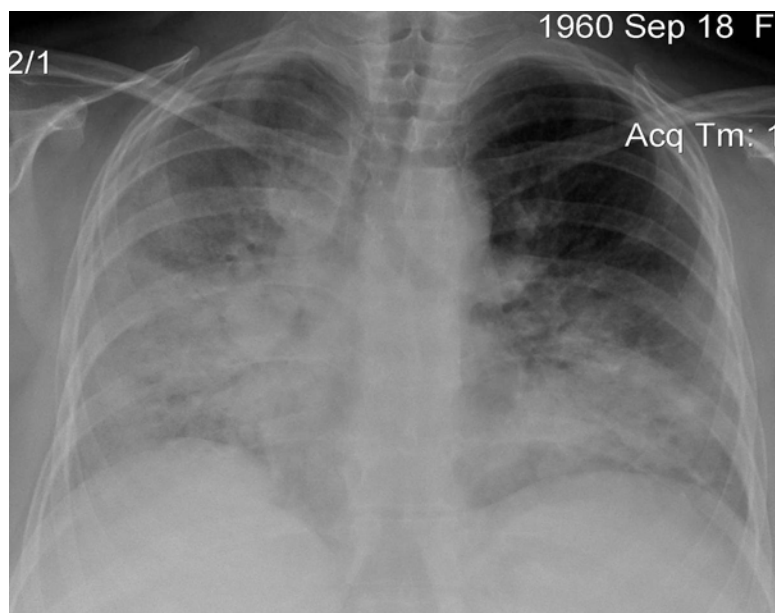
## PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica, stara 39 godina iz Novog Sada, hospitalizovana je u Institutu za plućne bolesti Vojvodine zbog obostrane upale pluća za čiji uzročnik se sumnjalo da je virus H1N1 influenza A. U anamnestičkim podacima se navodi da je bolest počela 7 dana pred prijem u bolnicu malaksalošću, suvim, zacenjujućim kašljem koji je bio izraženiji noću uz veoma visoku telesnu temperaturu. Četiri dana pred prijem započela je terapiju po savetu izabranog lekara kapsulama Hemomicina. Kako se nije bolje osećala javila se u Institut za plućne bolesti. Navodi alergiju na diklofenak, negira ranije bolesti.

Bolesnica je pri prijemu svesna, orijentisana, komunikativna, pokretna, srednje razvijene ostemuskularne građe, gojazna (indeks telesne mase 34), dehidrirana, visoko febrilna 39.5° C, tahikardna 130/min, normotenzivna, tahidispnoična sa 25 respiracija u



minuti, sa saturacijom kiseonika ( $\text{SaO}_2$ ) merenom pulsoksimetrom na sobnom vazduhu od 77%. Nad plućima perkutorno sonornost, auskultatatorno nad desnim plućnim krilom u srednjim i bazalnim partijama, kao i nad bazom levog plućnog krila kasnoinspirijumski pukoti, uz pooštren disajni šum nad donjim plućnim poljem levo. U krvnoj slici bicitopenija, (leukociti  $1,9 \times 10^9/\text{l}$ , Erci  $3,25 \times 10^9/\text{l}$ , hemoglobin  $85\text{g/l}$ ), uz povišene vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH), transaminaza, kreatin kinaze (CK), procalcitonina, fibrinogena. Započeta je antibiotska terapija prema preporukama za tešku vanbolničku pneumoniju (cefalosporini III generacije i hinolon), antivirusna terapija u većim dozama s obzirom na težinu kliničke slike (oseltamivir  $150\text{mg}/12\text{h}$ ) (4), kiseonička terapija sa visokim dozama protoka kiseonika (15 l), prevencija stres ulkusa, rehidracija i polivitaminska terapija (vitamin C  $2\text{g}/24\text{h}$ , oligogal SE/ $24\text{h}$ , magnezijum  $300\text{mg}/24\text{h}$ , vitamin D3  $2000\text{ i.j.}/24\text{h}$ ). Na radiogramu grudnog koša prisutne su konsolidacije plućnog parenhima u projekciji donjeg i srednjeg plućnog polja desno koje konfluiraju i konsolidacija donjeg plućnog polja levo.



Slika 1

U gasnoj analizi verifikuje se teška parcijalna respiratorna insuficijencija ( $\text{PaO}_2$  4.9 kPa). U EKG-u se registruje normogram, sinusna tahikardija frekvence 136/min, sa inkompletnim blokom desne grane i minimalnom ST denivelacijom u inferiornim odvodima i odvodima V3-V6. Ehokardiografijom je viđena očuvana globalna funkcija leve komore, ejekciona frakcija je procenjena na 55%, uz minimalnu količinu perikardnog izliva, kao i minimalnu količinu izliva u levom pleuralnom prostoru. Kako je  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  odnos iznosio manje od 200 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2=75$ ), uz naglo nastale bilateralne plućne infiltrate i odsustvo popuštanja leve komore, postavljena je dijagnoza ARDS-a. Pet sati nakon prijema zbog respiratornog zamora je započeta neinvazivna mehanička ventilacija, uspostavljen je invazivni hemodinamski monitoring. Dva sata nakon primene neinvazivne mehaničke ventilacije, dolazi do progresije respiratorne insuficijencije, bolesnica je izrazito tahidispnoična sa 40 respiracija u minuti, prisutan je pad saturacije,

(SO<sub>2</sub> ispod 90%), uz tahikardiju te je bolesnica intubirana i započeta je konvencionalna mehanička ventilacija. Ventilirana je prema protektivnoj strategiji za akutni respiratorni distres sindrom (disajni volumen-Vt 6ml/kg/ idealne telesne mase-ITM uz održavanje tzv. „plateau“ pritiska ispod 30 cmH<sub>2</sub>O) (5), uz veoma visoke koncentracije dotočnog kiseonika (FiO<sub>2</sub> 80%), i uz pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma-PEEP 14. Zbog nemogućnosti ostvarivanja zadovoljavajuće saturacije kiseonikom bolesnica je priljučena na visokofrekventni oscilatorni ventilator. Zbog hemodinamske nestabilnosti započeta je nadoknada volumena kristaloidima uz kontinuiranu infuziju vazopresora (noradrenalina), a zbog oligurije (satna diureza manja od 0,5ml/kg/h) i visokih vrednosti pritiska punjenja desne komore (CVP 20) uz nisku saturaciju mešane venske krvi ispod 70% (SvO<sub>2</sub> 54%) u terapiju je uključen i inotrop (dobutamin), nakon čega se uspostavlja hemodinamska stabilnost. Radi bolje sinhronizacije bolesnice sa mehaničkim ventilatorom i postizanja bolje tkivne perfuzije bolesnica je paralisana pankuronijumom. Započeta je terapija kortikosteroidima prema preporukama za ARDS u dozi od 60mg/24h (6, 7). Brisom grla i nosa dokazano je prisustvo H1N1 virusa influenze A. Hemokulture, bris grla i nosa kao i trahealni aspirat bili su bez bakterijskog porasta. Drugog dana bolesti u krvnoj slici se verifikuje pancitopenija - anemija sa vrednostima hemoglobina 65 g/l, leukopenija sa vrednostima leukocita  $0,6 \times 10^9$ , uz trombocite  $105 \times 10^9$ , ordinirana je transfuzija dekantiranih eritrocita, a zbog pogoršanja radiološkog nalaza u smislu izraženijih bilateralnih infiltrata uz perzistiranje febrilnosti eskalirana je antibiotska terapija (u terapiju su usključeni karbapenem i klindamicin), nakon čega dolazi do stabilizacije opšteg stanja i uspostavljanja saturacije (SO<sub>2</sub>) iznad 92%. Petog dana hospitalizacije dolazi do naglog pada saturacije uz razvoj hemodinamske nestabilnosti, a zatim i dosrčanog zastoja, primenjene su mere reanimacije ali bez uspeha. Urađena je obdukcija i na obdukcionom materijalu je viđeno difuzno alveolarno oštećenje (*Diffuse Alveolar Damage-DAD*), edem pluća, koncentrična hipertrofija miokarda leve komore, globalna dilatacija srca, generalizovana ateroskleroza, edem mozga uz uvećanu slezinu.

## ZAKLJUČAK

Upala pluća uzrokovana virusom H1N1 influence A može da bude predisponirajući

faktor za nastanak ARDS-a. Kod prikazanog slučaja bolesnice lečene u Institutu za plućne bolesti zbog obostrane upale pluća uzrokovane H1N1 influencom A i pored svih adekvatnih mera lečenja i primenjenih savremenih protektivnih strategija mehaničke ventilacije nije došlo do poboljšanja što je rezultiralo letalnim ishodom. Progresivna respiratorna insuficijencija je bila uzrok smrti u 45% slučajeva bolesnika lečenih u Institutu za plućne bolesti Vojvodine što se poklapa sa podacima iz literature (8).

## LITERATURA

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
6. Kojičić M, Festić E, Gajić O. Acute respiratory distress syndrome: insights gained from clinical and translational research. *Bosnian journal of basic medical sciences* 2009;9 (supplement 1):S59-68.
17. Batranović U, Gavrilović S, Kojičić M, Kovačević B, Milić S, Matijašević J, et al. Karakteristike i ishod lečenja obolelih od influence A H1N1 u Jedinici intenzivne nege Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, Pneumon, Srbija. U štampi 2010.
18. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and other Influenza Viruses Revised February 2010  
[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html).
19. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000.
20. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008 May 3;336(7651):1006-9.
21. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS\*Results of a Randomized Controlled Trial. *Chest* 2007; 131:954.

22. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. JAMA 2009; 302:1896.

## **TEŠKA FORMA PNEUMONIJE IZAZAVANE INFLUENZA A H1N1 VIRUSOM KOD TRUDNICE U 33 NEDELJI TRUDNOĆE - PRIKAZ SLUČAJA**

Srđan Gavrilović, Branislav Kovačević, Jovan Matijašević, Uroš Batranović, Čaba Šanta, Srđan Stefanović, Bojan Zarić

### **SAŽETAK**

Prema izveštajima Svetske zdravstvene organizacije do 14. februara 2010. godine u više od 212 zemalja laboratorijski su potvrđeni slučajevi infekcije Influenza A H1N1 virusom, uz prijavljenih 15921 smrtnih ishoda. Karakteristika ove epidemije je da su se teške forme infekcije javljale i kod bolesnika bez prethodnih komorbiditeta, a da je trudnoća predstavljala jedan od vodećih faktora rizika za razvoj težeg oblika infekcije i težeg kliničkog toka (1) Klinici za urgentnu pulmologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine u jedinici intenzivne nege između novembra 2009. i februara 2010. bile su lečene tri trudnice sa teškom obostranom pneumonijom i ARDS-om. U ovom radu prikazan je slučaj bolesnice u 33. nedelji trudnoće. Na primenjeno lečenje došlo je do poboljšanja opšteg stanja bolesnice, te je nakon 22 dana otpuštena.

**Ključne reči:** pneumonija, trudnoća, Influenza A H1N1

### **SUMMARY**

According to the World Health Organization, till February 14<sup>th</sup> 2010, more than 212 countries have had laboratory confirmed cases of Influenza A H1N1, including at least 15921 deaths. Severe forms of this infection are noted even in the patients without previous co-morbidities. One of the leading risk factors for severe form of infection and severe clinical course was pregnancy. Among the patients treated at the Intensive care unit of the Institute for pulmonary diseases of Vojvodina in the time period from November 2009 to February 2010, were three pregnant women with severe forms of bilateral pneumonia and ARDS. This is a case report on the patient who was in 33<sup>rd</sup> week of pregnancy at the moment of admission. The patient was treated successfully and she was discharged after 22 days.

**Key words:** pneumonia, pregnancy, Influenza A H1N1

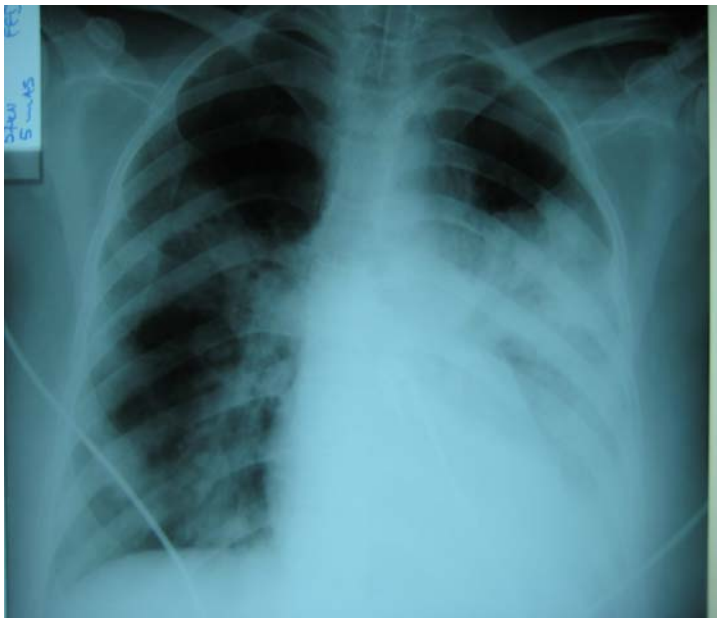
### **Uvod**

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije teške forme virusne infekcije izazvane virusom Influenza A H1N1 karakterišu se visokom febrilnošću, tahidispneom, hipoksijom, cijanozom, suvim kašljem, pojavom hemoptizija, bolom u grudima i hipotenzijom. (1) Centar za kontrolu bolesti (Center for Disease Control - CDC) napominje da su trudnice u trećem trimestru rizičnije za nastanak teške forme bolesti, odnosno za pojavu komplikacija. (2)

### **Prikaz slučaja**

Bolesnica stara 32 godine primljena je u Institut za plućne bolesti Vojvodine 13.12.2009. godine. Ovo je prva hospitalizacija u IPBV. Primljena je u 33 nedelji trudnoće zbog obostrane upale pluća, pod sumnjom da je uzročnik H1N1 virus influenze A.

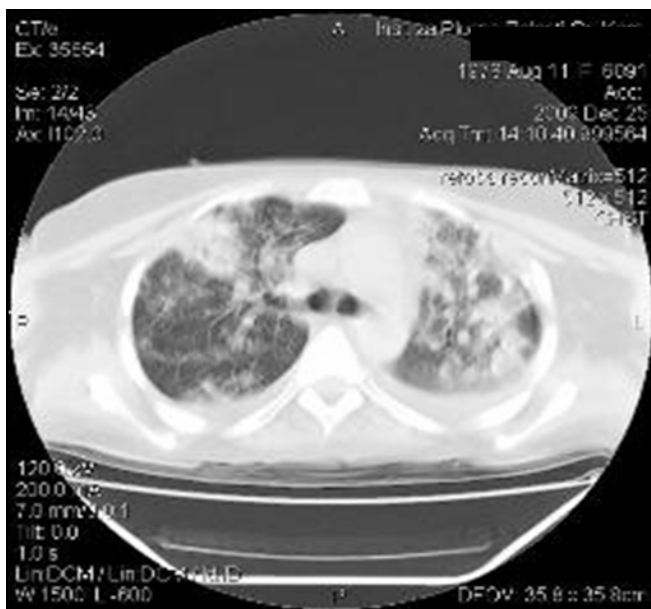
Anamnestički se dobijaju podaci da su tegobe počele pet dana pred prijem i karakterisale su se slabošću, malaksalošću i povišenom telesnom temperaturom. Kako su se tegobe intenzivirale pojavom kašlja sa obilnim iskašljavanjem, bolesnica se dva dana pred prijem javila lekaru i od terapije dobila Novalgetol u infuziji, a na dan prijema Pancef. Kako je došlo do pogoršanja simptoma u vidu otežanog disanja upućena je u našu Ustanovu radi daljeg lečenja. Na dan prijema pregledana je od strane ginekologa koji konstatuje da je trudnoća urednog toka. Fizikalnim pregledom bolesnice po prijemu konstatuje se trudnoća u osmom mesecu. Ovo je druga trudnoća, prethodna je protekla uredno 2007. godine. Bolesnica je pri prijemu svesna, orijentisana, komunikativna, pokretna, srednje razvijene ostemuskuarne gradje, normalno uhranjena, koža i vidljive sluznice uobičajene prebojenosti i vlažnosti, afebrilna, tahikardna, normotenzivna, tahipnoična, odaje utisak srednje teškog bolesnika.



**Slika 1:** radiogram po prijemu u Intenzivni blok

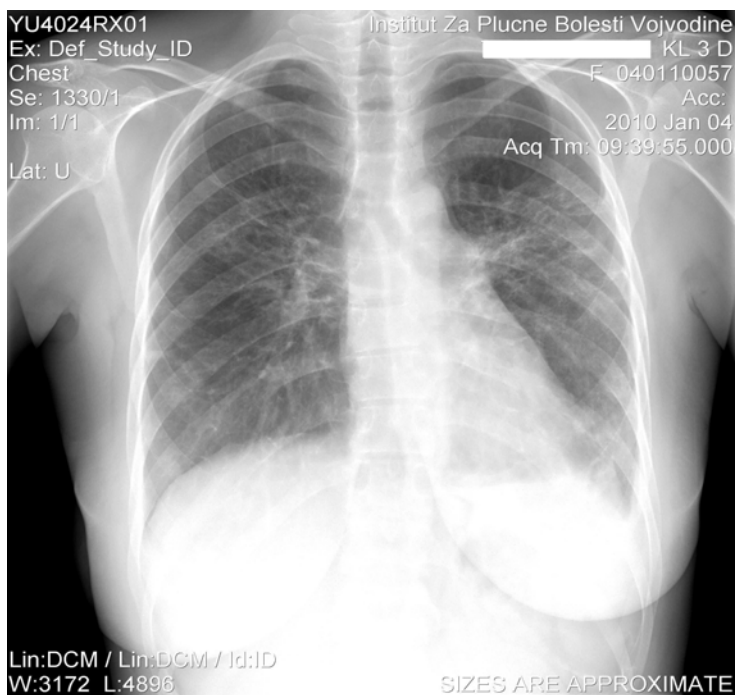
Na rendgenogramu grudnog koša uočavaju se trakasto mrljaste promene obostrano difuzno koje konfluiraju u projekciji srednjih i donjih plućnih polja levo i parahilarno desno. U gasnim analizama postoji parcijalna respiratorna insuficijencija, a u biohumoralnom statusu povišene vrednosti transaminaza, procalcitonina i anemija. Uzet je bris grla i nosa i hemokulture i započeta je antivirusna i antibiotska terapija po protokolu za tešku vanbolničku upalu pluća. Prvog dana hospitalizacije dolazi do pogoršanja respiratornog statusa uz hemodinamsku nestabilnost, dolazi do promene mentalnog statusa i razvoja metaboličke acidoze, te je bolesnica intubirana i stavljena na mehaničku ventilaciju. Iz brisa grisa grla i nosa dokazana je infekcija H1N1 influenzom A. Nakon konsultacije ginekološkog konzilijuma GAK Novi Sad koji je potvrdio vitalnost ploda, predloženo je, uz saglasnost porodice, da se trudnoća prekine carskim rezom. Neposredno nakon intervencije, neonatus muškog pola je u transportnom inkubatoru premešten na Kliniku za zdravstvenu zaštitu dece i omladine. Bolesnici je uključena kortikosteroidna terapija zbog teškog akutnog respiratornog distres sindroma. U nastavku hospitalizacije registruje se trend poboljšanja parametara ventilacije, uz delimičnu regresiju radiološkog nalaza. Petog dana mehaničke ventilacije načinjena je traheostoma. Bolesnica tokom boravka u intenzivnom bloku dobija upalu pluća povezanu sa mehaničkom ventilacijom, koja je uspešno sanirana antibioticima prema prispelom antibiogramu. Osmog dana hospitalizacije bolesnica je odvojena od mehaničkog ventilatora i ubrzo premeštena u Jedinicu poluintenzivne nege.





**Slika 2:** CT nakon premeštaja u Poluintenzivnu jedinicu

Na CT-u grudnog koša (25.12.) verifikuju se obostrano mrljaste trakaste, delom nodularne promene koje su u projekciji oba gornja režnja sa konsolidacijom plućnog parenhima i naznačenim bronhogramom. Sa leve strane u bazalnim partijama iznad izliva izražena kondenzacija plućnog parenhima i naznačen bronhogram. Hilusi su uvećani, najverovatnije reaktivno. LGL medijastinuma se ne mogu jasno izdiferencirati. Tokom dalje hospitalizacije bolesnica je dekanulisana, suficijentno diše i afebrilna je. Bolesnica se otpušta na dalje kućno lečenje uz preporuku za terapiju.



### **Slika 3:** Radiogram na otpustu

Na dan otpusta bolesnica je urednih vitalnih parametara, na rendgenogramu grudnog koša odlična regresija promena u plućima, zaostaju manje mrljaste promene bazalno desno uz torakalni zid, uz manje trakaste promene parahilarno levo. Na otpustu biohumoralni status bolesnice je u referentnim okvirima, uredne gasne razmene, u krvnoj slici postoji anemija sa trombocitozom.

### **Diskusija**

CDC navodi da su riziko faktori za hospitalizaciju od Influenza A H1N1 infekcije hronična plućna oboljenja, dijabetes, kardiovaskularne bolesti, neurološka oboljenja i trudnoća. (2) Ova virusna infekcija može imati teži tok i ozbiljnije komplikacije kod trudnica. Prema podacima CDC-a u periodu od aprila do oktobra 2009. u SAD-u je od težeg oblika pneumonije uzrokovane virusom Influenze A/H1N1 obolelo više od 700 trudnica, 100 je zahtevalo prijem u Intenzivne jedinice, a u 28 obolelih bolest se završila smrtnim ishodom (2).

Prema istraživanjima Kalifornijskog odeljenja za javno zdravlje čak 10% obolelih od težeg oblika H1N1/A pneumonija koji su zahtevali hospitalizaciju bile su trudnice, a više od 70% su bile u drugom i trećem trimestru. Prema istom izvoru broj obolelih koji je zahtevao hospitalizaciju bio je četiri puta veći među trudnicama nego među opštom populacijom(3). Prema podacima Agencije za javno zdravlje Kanade 4% od obolelih žena bile su trudnice od čega je 85% zahtevalo hospitalizaciju, 16% u jedinicama intenzivne nege, a 4 slučaja se završilo smrtnim ishodom (4).

### **Zaključak:**

Na osnovu predloženih podataka i brojnih istraživanja može se zaključiti da su trudnice u većem riziku od razvoja teške forme infekcije Influenza A H1N1 virusom. Statistički podaci ukazuju na značajno učešće infekcije Influenza A H1N1 virusom u porastu maternalnog mortaliteta.

### **LITERATURA:**

1. World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009:revised guidance
2. United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> (December 15, 2009)
3. H1N1 Influenza May Increase Maternal Deaths: *N Engl J Med*. Published online (December 23, 2009)
4. Public health agency of Canada – Agence de sante publique du Canada: Update of Canadian H1N1 pandemic; Severe H1N1 diseases, preventing cases reducing mortality (September 2009)