

KARAKTERISTIKE GRIPA A (H1N1): ANALIZA SLUČAJEVA LEČENIH U KLINIČKOM CENTRU „Kragujevac“ U Kragujevcu

Zorana Đorđević, Predrag Čanović, Zoran Todorović, Olgica Gajović, Željko Mijailović, Biljana Popovska
Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

CHARACTERISTICS OF INFLUENZA A (H1N1): ANALYSIS OF THE CASES TREATED IN CLINICAL CENTRE “Kragujevac” IN Kragujevac

Zorana Djordjevic, Predrag Canovic, Zoran Todorovic, Olgica Gajovic, Zeljko Mijailovic, Biljana Popovska
Clinic for Infectious Diseases, Clinical Centre “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Cilj. Cilj rada je sagledavanje osnovnih karakteristika oboljenja izazvanog novim virusom gripa A (H1N1).

Metod. Podaci su dobijeni iz istorija bolesti pacijenata hospitalizovanih u Kliničkom centru u Kragujevcu u sezoni 2009/2010. godine. Kriterijumi za dijagnozu zasnovani su na preporukama Instituta za javno zdravlje Srbije.

Rezultati. Hospitalizovano je 326 pacijenata (stopa hospitalizacije je 112,2/100,000). Virusološku potvrdu imalo je 30 obolelih. Prosečan uzrast obolelih je 29,36 ± 17,96 godina. Pacijenti muškog pola bili su zastupljeniji među obolelima sa 52,45%. Najčešće zastupljeni početni simptomi bolesti bili su temperatura viša od 38°C (90,18%) i kašalj (79,76%). Prisutni komorbiditeti su bili: bronhijalna astma (7,67%), dijabetes (5,21%), hronična bolest pluća (4,60%) i kardiovaskularne bolesti (4,29%). Najčešća komplikacija bila je pneumonija (57,97%). Ukupno 5,83% pacijenata razvilo je akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Mehanička ventilacija je primenjena kod 17 (5,21%) pacijenata, a smrtni ishod nastupio je kod 15 (4,60%) obolelih. Pacijenti su lečeni od 2-28 dana.

Zaključak. Grip izazvan virusom A (H1N1) dovodio je do povećane hospitalizacije radno aktivnog stanovništva u odnosu na sezonski grip, simptomi su bili slični kao i kod sezonskog gripa (sa nešto češćim gastrointestinalnim tegobama), kod četvrtine hospitalizovanih registrovan je bio neki komorbiditet (dominantna komplikacija bila je pneumonija), a smrtni ishod je bio povezan sa razvojem ARDS-a.

Ključne reči: infuluenca A virus, H1N1 podtip; znaci i simptomi; komorbiditet.

UVOD

Početkom 2009. godine na teritoriji Meksika i Sjedinjenih Američkih Država prijavljeni su prvi slučajevi respiratornog oboljenja koji su dovedeni u vezu sa svinjskim gripom (1, 2). Laboratorijska ispitivanja pokazala su da se radi o novom virusu, nastalom rekombinacijom gena ljudskog, ptičijeg i svinjskog virusa gripa (3, 4). On se odlikovao velikom infektivnošću, a pokazivao je i visok stepen adaptacije na čoveka.

Pošto se radilo o sasvim novom podtipu virusa gripa A, koji ranije nije cirkulisao u ljudskoj populaciji i protiv

ABSTRACT

Objective. The aim is to assess the basic characteristics of the disease caused by the new influenza A (H1N1).

Method. Data were obtained from the medical records of the patients hospitalized at the Clinical Centre in Kragujevac during the 2009/2010 season. The diagnostic criteria were based on the recommendations of the Institute of Public Health of Serbia.

Results. Total of 326 patients were hospitalized (hospitalization rate was 112.2 per 100.000). Total of 30 patients had virological confirmation. The average age of patients was 29.36 ± 17.96 years. Male patients were predominant with 52.45%. The initial symptoms were fever over 38°C (90.18%) and cough (79.76%). The comorbidities presented were: bronchial asthma (7.67%), diabetes (5.21%), chronic pulmonary disease (4.60%) and cardiovascular diseases (4.29%). The most common complication was pneumonia (57.97%). Total of 5.83% of patients developed acute respiratory distress syndrome (ARDS). Mechanical ventilation was used in 17 (5.21%) patients and death occurred in 15 (4.60%) patients. The patients were treated for 2-28 days.

Conclusion. Influenza A (H1N1) was characterized by higher hospitalization of working active population than the season influenza, the symptoms were similar to the seasonal influenza (with more gastrointestinal complaints), one-quarter of the hospitalized patients had some comorbidity (the most frequent complication was pneumonia) and the death was related to ARDS.

Key words: influenza A virus, H1N1 subtype; signs and symptoms; comorbidity.

koga nije postojao odgovarajući imunitet, ubrzo se iskazao njegov pandemijski potencijal. Došlo je do širenja virusa u celom svetu i pojave većeg broja istovremenih epidemija, sa visokim stopama morbiditeta i mortaliteta. Sve ovo govorilo je da ovaj grip postaje značajan zdravstveni problem (5).

Pojava pandemijskog gripa u Srbiji je bila očekivana, jer se pre registrovanja u Srbiji, virus javio u velikom broju zemalja Evrope.

Klinički spektar oboljenja uzrokovanih infekcijom virusa gripa A(H1N1) bio je raznolik. Kod većine obolelih

klinička slika bila je umerene težine, a samo kod nekih pacijenata, usled razvoja teže forme bolesti, postojala je potreba za hospitalizacijom (2).

Cilj rada bio je da sagleda osnovne karakteristike oboljenja izazvanog novim virusom gripa A (H1N1) kod pacijenata hospitalizovanih u Kliničkom centru u Kragujevcu u periodu od juna 2009. do aprila 2010. godine.

BOLESNICI I METOD

Prikupljanje relevantnih podataka za izradu ovog rada izvršeno je uvidom u istorije bolesti pacijenata obolelih od novog virusa gripa A (H1N1) koji su hospitalizovani u Kliničkom centru u Kragujevcu. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze zasnovani su na preporukama Stručno-metodološkog uputstva za kontrolu širenja pandemijskog gripa Instituta za javno zdravlje Srbije (6) koji je pored epidemioloških podataka o kontaktu sa drugim obolelim, prisustva simptoma i znakova bolesti, podrazumevao i virusološke analize. One su rađene samo kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom, kada je uziman kombinovani bris guša/nos, najkasnije do petog dana od pojave prvih simptoma i/ili znakova bolesti, ali pre započinjanja antivirusne terapije. Uzorci su transportovani do referentne laboratorije za grip (Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“ – Beograd). Prema preporuci Centra za prevenciju i kontrolu bolesti (CDC) iz Atlante, laboratorijsko dokazivanje virusa gripa rađeno je testom RT-PCR (*Real-time Polymerase Chain Reaction*), kao najosetljivijim.

Kriterijumi za prijem na bolničko lečenje bili su propisani Uputstvom (6) koje je nalagalo hospitalizaciju pacijenata sa teškom formom bolesti, dok su pacijenti sa blagom i srednje teškom formom, lečeni u kućnim uslovima, a pod kontrolom nadležnog lekara. Prema ovom uputstvu definicija kliničkih oblika gripa bila je sledeća:

- blagu formu bolesti karakteriše osećaj grebanja u guši, suv nadražajni kašalj, curenje iz nosa, kijavica, lako do umereno povišena temperatura, malaksalost.
 - srednje tešku formu bolesti karakteriše temperatura preko 38°C, suv nadražajni kašalj, gušobolja, izražena malaksalost, glavobolja, kijavica, bolovi u mišićima i zglobovima, dijareja itd.
 - tešku formu bolesti, pored simptoma i znakova nabrojanih za srednje težak oblik bolesti, karakteriše postojanje bilo kojeg od navedenih stanja:
1. respiratorna ugroženost (otežano disanje- nemogućnost izgovaranja rečenica u kontinuitetu, korišćenje pomoćne respiratorne muskulature – prisutno uvlačenje supraklavikularnih jama kod odraslih, a kod dece subkostalnih jama, osećaj nedostatka vazduha),
 2. ubrzano disanje mereno tokom pola minuta (odrasli >30 respiracija/ min, deca starija od 1 godine >40/ min, novorođenčad do 1 godine >50/ min),

3. saturacija kiseonikom $\leq 92\%$ (SaO₂) merena pulsним oksimetrom,
4. postojanje dehidracije ili znakova šoka (kod odraslih - sistolni pritisak <90 mmHg, dijastolni <60 mmHg, kapilarno punjenje na koži iznad sternuma >2 s; kod dece - snižen turgor kože, upale oči, uvučena fontanela, kapilarno punjenje na koži iznad sternuma >2 s),
5. izmenjeno stanje svesti (konfuznost ili dublje izmene svesti, agitiranost, konvulzije sa poremećajem svesti),
6. brza progresija bolesti (iz sata u sat),
7. poremećaj rada srca i
8. održavanje simptoma gripa i pored primenjene terapije.

Brza orijentacija za odlučivanje o hospitalizaciji u cilju racionalnog korišćenja bolničkih kapaciteta podrazumavala je prisustvo najmanje dva od sledećih kriterijuma:

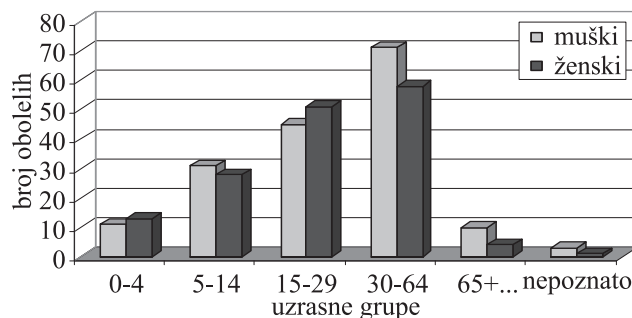
1. saturaciju arterijske krvi kiseonikom $\leq 92\%$,
2. rendgenografski verifikovanu pneumoniju,
3. održavanje temperature preko 38°C tokom tri dana,
4. prisustvo faktora rizika za teško oboljenje.

U ispitivanoj grupi analizirani su sledeći parametri: životno doba, pol, simptomi bolesti, postojanje komorbiditeta, pojava komplikacija i ishod lečenja.

Posmatrana obeležja prikazana su tabelarno i grafički u apsolutnim i relativnim brojevima. Stope su računane na 100.000 stanovnika i prema popisu stanovništva iz 2002. godine (7).

REZULTATI

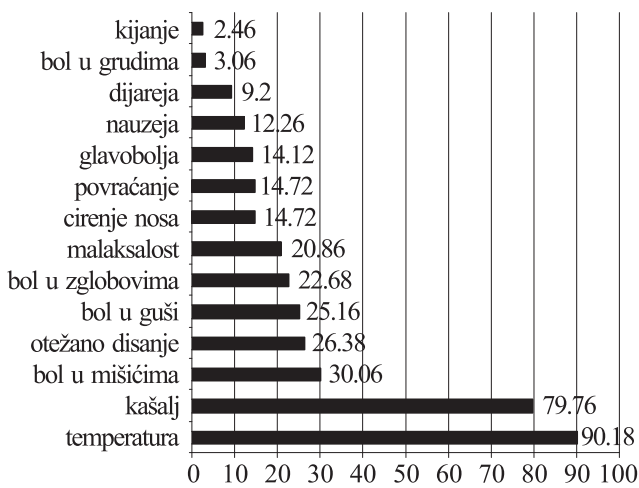
U Kliničkom centru „Kragujevac“ u Kragujevcu u periodu od 24.06.2009. do 20.04.2010. godine hospitalizovano je 326 pacijenata koji su lečeni od oboljenja izazvanog novim virusom gripa A (H1N1), što čini stopu hospitalizacije od 112,2/100.000 stanovnika. Podaci o oboljevanju po polu i uzrasnim grupama prikazani su na slici 1. Najmlađi bolesnici imali su 1 godinu, a najstariji 74 (prosečno 29,36 ± 17,96) godina. Najveći broj hospitalizovanih pacijenata imao je od 30-64 godina (39,57%) i 15-29 godina (29,45%), sledi uzrasna grupa 5-14



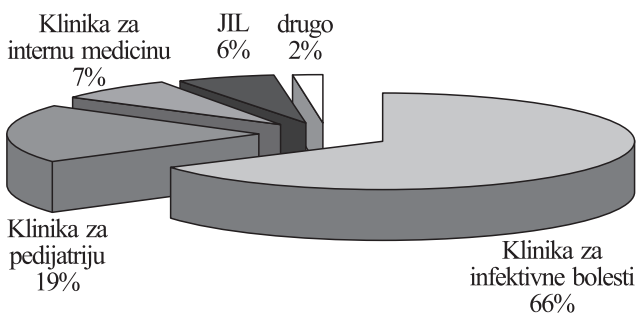
Slika 1. Polna i uzrasna struktura hospitalizovanih pacijenata obolelih od gripa A (H1N1).

(18,10%), dok su ostale dobne grupe manje zastupljene. U odnosu na polnu strukturu hospitalizovano je nešto više muškaraca (n=171, 52,45%) nego žena (n=155, 47,55%).

Najčešći simptomi i znaci prisutni na početku oboljenja bili su: temperatura preko 38°C (90,18%), kašalj (79,76%), bolovi u mišićima (30,06%), otežano disanje (26,38%), bol u guši (26,16%), bol u zglobovima (22,68%) i malaksalost (20,86%), ali su bili zastupljeni i simptomi od strane gastrointestinalnog trakta: povraćanje (14,72% obolelih), nauzeja (12,26%) i dijareja (9,2%) (slika 2). Oboleli pacijenti lečeni su u Klinici za infektivne bolesti (66,56%) i Klinici za pedijatriju (18,71%), dok su u Jedinici intenzivnog lečenja hospitalizovani oboleli sa teškom formom bolesti ili oni koji su zahtevali primenu mehaničke ventilacije (6,44%) (slika 3).



Slika 2. Učestalost početnih simptoma i znakova kod obolelih od gripa A (H1N1).



Slika 3. Odeljenja na kojima su lečeni pacijenti oboleli od gripa u KC u Kragujevcu.

Zastupljenost prethodnih bolesti ili stanja, tj. komorbiditeta pacijenata prikazana je u tabeli 1. U ispitivanoj grupi najviše je bilo osoba bez utvrđene pridružene bolesti (71,48%), dok je kod 7,67% hospitalizovanih registrovana astma, kod 5,21% dijabetes, 4,60% imalo je hroničnu bolest pluća, a 4,29% bolesti kardiovaskularnog sistema. Virusološku potvrdu (RT-PCR

Tabela 1. Pristupstvo prethodnih bolesti ili stanja kod hospitalizovanih pacijenata obolelih od gripa A (H1N1).

Komorbiditet	Broj obolelih	%
Astma	25	7,67
Dijabetes	17	5,21
Plućne bolesti	15	4,60
Bolesti kardiovaskularnog sistema	14	4,29
Bolesti nervnog sistema	13	3,99
Gojaznost	7	2,15
Karcinomi	1	0,31
Porodilja	1	0,31

test) o izolaciji virusa gripa A (H1N1) imalo je 30 obolelih. Najčešća komplikacija kod hospitalizovanih pacijenata bila je pneumonija (n=189, 57,97%), dok se najteže pogoršanje u vidu akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), manifestovalo kod 19 (5,83%) bolesnika. Među ovim obolelima, 8 je pripadalo uzrasnoj grupi 15-29 godina, a 10 je imalo od 30-64 godine. Mehanička ventilacija je primenjena kod 17 (5,21%) pacijenata u trajanju od 1-24 dana.

Kod 15 (4,60%) pacijenata nastupio je smrtni ishod, što čini stopu mortaliteta od 5,2/100.000 stanovnika, dok je stopa bolničkog letaliteta iznosila 4,6%. Najveći broj umrlih (n=12) pripadao je uzrasnoj grupi 30-64 godina. Najčešći komorbiditet kod pacijenata sa smrtnim ishodom, bio je dijabetes (n=6), dok je gojaznost utvrđena kod 2 pacijenta. Dužina bolničkog lečenja za sve pacijente obolele od gripa A (H1N1) kretala se od 2-28 (prosečno 7,18 ± 4,66) dana.

DISKUSIJA

Prvi slučajevi oboljevanja od novog virusa gripa A (H1N1) i prve hospitalizacije u Kliničkom centru (KC) u Kragujevcu zabeležene su ubrzo pošto se grip pojavio na teritoriji Srbije (juna 2009. godine), a neposredno posle njegove pojave u Evropi. Registrovanje aktivnosti virusa gripa tokom leta kao i epidemijsko javljanje u periodu oktobar–decembar neobična je odlika bolesti koja je karakterisala sezonu 2009/2010. Tokom ove epidemije, čiji je epidemijski talas trajao 9 nedelja, u KC u Kragujevcu na bolničkom lečenju zadržano je ukupno 326 osoba, što čini stopu hospitalizacije od 112,2/100.000 stanovnika. Ta vrednost bila je viša od prosečne za Srbiju (78,9/100.000 stanovnika). Stopa hospitalizacije pokazuje visok stepen variranja po okruzima i kreće se u rasponu 1: 14,4. Najviše stope zabeležene su u Pomoravskom, Zlatiborskom, Južnobanatskom i Srednjobanatskom okrugu (8).

Analizom uzrasne strukture pacijenata utvrđeno je da se bolest registruje u svim dobnim grupama, a da oko 70% hospitalizovanih pripada uzrastu 15-64 godina, tj. radno-aktivnom stanovništvu. Dominacija srednje i mlađe životne dobi jedna je od odlika novog gripa po kojoj se razlikuje od sezonskog (9,10).

Prosečna životna dob bolesnika bila je 29,26 godina i znatno je niža nego u prethodnim sezonama, ali je slična onoj koja se za ovu sezonu navodi u drugim regionima sveta (11-14). Nagli pad broja obolelih starijih od 60 godina života objašnjava se činjenicom da su te osobe tokom svog života (najverovatnije u detinjstvu, 1957. godine), došle u kontakt sa agensom koji je genetski sličan novom virusu gripa, i tom prilikom stvorile zaštitna antitela, koja ih sada štite od infekcije (15). Veliki ideo mlađih osoba u ukupnom broju obolelih od novog gripa, objašnjava se pretpostavkom da virus gripa A (H1N1) na neki način, kod mladih ljudi sa aktivnijim imunskim sistemom, izaziva tzv. citokinsku oluju (16). Produkcija velikih količina citokina i proinflatornih hemokina (kao što su interferon i tumorski nekrotični faktor) u ćelijama inficiranim virusom, daje teže forme gripa (17).

Među hospitalizovanim pacijentima, beleži se blaga dominacija osoba muškog pola (52,45%), što je u saglasnosti sa rezultatima koje navode drugi autori (13,18), ali se i pored toga svi slažu da su na ovaj virus podjednako osetljive osobe oba pola.

Simptomi i znaci bolesti na koje su se najčešće žalili pacijenti prilikom prvog javljanja lekaru bili su slični onima koji se javljaju kod sezonskog gripa: povišena telesna temperatura (preko 38°C), kašalj i otežano disanje, bolovi u zglobovima i mišićima, malaksalost, što srećemo u radovima drugih autora (18-20). Za razliku od sezonskog, grip izvan virusom A (H1N1) karakteriše učestalija pojava simptoma od strane gastrointestinalnog trakta (21). Kod naših pacijenata povraćanje se javilo kod 14,72%, a dijareja kod 9,2%, dok pojedini autori navode i znatno veću učestalost ovih simptoma (oko 20%) (4, 22).

Iz dostupnih literarnih podataka vidimo da je često ispitivana uloga prethodnih bolesti ili stanja na pojavu težih kliničkih formi gripa koje su zahtevale bolničko lečenje. Najviše je ispitivano učešće oboljenja respiratornog sistema, posebno astme, bolesti kardiovaskularnog sistema, dijabetesa, gojaznosti, hronične bolesti srca i imunosupresije (14, 22-24). U našem ispitivanju, od prisutnih komorbiditeta kod hospitalizovanih pacijenata registrovane su: bronhijalna astma (7,67%), dijabetes (5,21%), hronične bolesti pluća (4,60%), bolesti kardiovaskularnog sistema (4,29%), bolesti nervnog sistema (3,99%) i karcinomi (0,31%), a neretko je kod iste osobe utvrđeno postojanje i dve bolesti. Kod 71,48% pacijenata obuhvaćenih ovim ispitivanjem nije utvrđeno

postojanje pridruženih bolesti tj. prethodno su bile zdrave osobe. Ovo je još jedna bitna razlika u odnosu na sezonski grip, od koga pretežno oboljevaju osobe sa nekom hroničnom bolešću.

Posebnu pažnju istraživača pobudila je uloga astme kao faktora rizika za teže kliničke forme novog gripa, naročito u dečjem uzrastu. Navodi se da astma može biti važan faktor rizika za teške forme, bez jasne relacije u pogledu ozbiljnosti (25). Kod naših pacijenata astma se sretala u 7,67% svih hospitalizovanih i češće je bila prisutna kod bolesnika mlađe životne dobi.

Veliko interesovanje naučne javnosti privuklo je ispitivanje uloge gojaznosti kao faktora rizika za nastanak težih oblika ovog oboljenja. Američki autori navode da ljudi sa viškom telesne mase, inače prethodno zdravi, mogu imati povećani rizik od ozbiljnih komplikacija, pa čak i smrti (26). Kao povod za ovakav zaključak naveli su slučajeve deset pacijenata obolelih od novog gripa koji su lečeni u bolnici u Mičigenu, od kojih je devetoro bilo sa viškom telesne mase, a sedmero ozbiljno gojaznih. U našem istraživanju 7 (2,15%) obolelih pripadalo je grupi gojaznih, ali ovaj podatak je podložan diskusiji jer se u našim istorijama bolesti ne praktikuje obavezno upisivanje telesne mase i visine, na osnovu kojih bi se moglo vršiti izračunavanje "body mass index-a". Podaci o gojaznosti pacijenata postojali su samo za ekstremne slučajeve kod kojih je gojaznost verifikovana pri pregledu kao važan pokazatelj zdravstvenog stanja pacijenta i mogući faktor rizika, ali pretpostavljamo da je ovakvih pacijenata, sigurno bilo više.

Trudnoća i nedavni porođaj su se u radovima više autora izdvojili kao značajni faktori rizika za nastanak ozbiljnijih formi bolesti tokom infekcije novim virusom gripa. Opisani su i slučajevi prekida trudnoće, prevremenih porođaja, pa i smrtni ishodi porodilje (27). U gupi pacijenata obuhvaćenih našim ispitivanjem nije bilo trudnica, ali bila je jedna porodilja kod koje je ishod bolesti bio povoljan.

U sprovedenom ispitivanju pneumonija je registrovana kod 189 (57,97%) obolelih, odnosno kod više od polovine svih hospitalizovanih. Ona se javljala od 4-14 dana bolesti i ispoljavala se: groznicom, dispnejom i produktivnim kašljem. Nalaz na radiografiji pluća je odstupao od promena koje su karakteristične za influencu (28). Progresija bolesti ka ARDS-u kao teškoj respiratornoj komplikaciji beleži se kod 19 (5,83%) pacijenata, pretežno osoba mlađe do srednje životne dobi (prosečno 40,76 ± 13, 15), što je u saglasnosti sa podacima iz literature (29, 30). Prema opsežnom ispitivanju koje je sprovedeno u Sjedinjenim Američkim Državama navodi se da je 66% bolnički lečenih pacijenata na radiografiji pluća imalo znake infiltracije, a 31% je smešteno u jedinicu intenzivne nege radi respiratorne potpore (12).

Od ukupnog broja pacijenata koji su lečeni u ovom centru kod 30-oro je laboratorijski potvrđena infekcija virusom gripa. Laboratorijsko ispitivanje rađeno je u skladu sa preporukama Stručno-metodološkog uputstva (6). Nakon što je prisustvo virusa potvrđeno kod obolelih u našoj zemlji (prvih 100 laboratorijski potvrđenih slučajeva) i konstatacije da se više ne može sprečiti i suzbiti njegovo dalje širenje, prešlo se na laboratorijsko ispitivanje samo slučajeva sa teškom kliničkom slikom. Ovim se prešlo iz faze sprečavanja unosa novog virusa gripa u zemlju u fazu preduzimanja mera za suzbijanje daljeg širenja, što je i bilo u skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije.

Uzorkovanje materijala (kombinovani bris guša/nos) rađeno je u saradnji sa stručnom službom IZJZ Kragujevac. Dokazivanje virusa gripa rađeno je testom RT-PCR u Institutu za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“ – Beograd. Kod 23 pacijenta nije laboratorijski potvrđeno prisustvo virusa, što se može objasniti: senzitivnošću testa (oko 90%), izboru prajmera koji može dati lažnu negativnost (prajmeri i probe se moraju validirati najmanje jednom godišnje sa sojevima u cirkulaciji). Na rezultate testa mogu bitno uticati i drugi faktori: pravovremeno uzimanje odgovarajućeg materijala za ispitivanje (najbolji rezultati su dobijani ukoliko je uzorkovanje izvršeno unutar 3 dana od pojave prvih simptoma bolesti), zatim, kasno javljanje obolelog zdravstvenom sistemu ili brzi nastup smrtnog ishoda, poštovanje tehnike uzorkovanja, uslova transporta i čuvanja uzorkovanog materijala i dr. (6). Ovim faktorima može se objasniti i činjenica da 7 pacijenata, kod kojih je nastupio smrtni ishod, čija klinička slika je u potpunosti odgovarala zadatim kriterijumima, i kod kojih je došlo do razvoja ARDS-a, kao najteže komplikacije ove bolesti, nisu imala virusološku potvrdu bolesti.

Kod 15 pacijenata lečenih u ovom centru nastupio je smrtni ishod, tako da je stopa bolničkog letaliteta iznosila 4,6% i dva puta je veća od proseka za Srbiju (2,3%) (8). Ovo se donekle može protumačiti činjenicom da Klinički centar u Kragujevcu, kao ustanova tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, pruža usluge najtežim pacijentima iz više regiona koji mu gravitiraju.

Najviše umrlih pripadalo je mlađoj životnoj dobi, što je značajna razlika u odnosu na sezonski grip od kojeg dominantno umiru osobe najstarije dobne grupe tj. osobe preko 65 godina. Podatke slične našima iznose i drugi autori (31). Smrtni ishod je prvenstveno nastupio kod pacijenata koji su imali neki komorbiditet (dijabetes, gojaznost i dr.), što srećemo i u dostupnoj literaturi (32, 33). Osnovna karakteristika svih ovih pacijenata je rapidna progresija bolesti ka ARDS-u (1-4 dana od pojave prvih simptoma bolesti) kao najtežem obliku bolesti koji je neretko vodio nepovoljnom ishodu.

Na osnovu analize dobijenih podataka može se zaključiti da je grip izazvan virusom A (H1N1) dovodio do: povećane hospitalizacije radno aktivnog stanovništva u odnosu na sezonski grip; simptomi su bili slični kao i kod sezonskog gripa, sa nešto češćim tegobama od strane gastrointestinalnog trakta; kod četvrtine hospitalizovanih registruje se prisustvo nekog komorbiditeta; dominantana komplikacija bila je pojava pneumonija; smrtni ishod je bio povezan sa razvojem ARDS-a.

LITERATURA

1. World Health Organization. Swine flu illness in the United States and Mexico- update 2, 26 April 2009. (http://www.who.int/csr/don/2009_04_26/en/index.html)
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 536-41.
3. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15.
4. Chang LY, Shih SR, Shao PL, Huang DT, Huang LM. Novel swine-origin influenza virus A (H1N1): the first pandemic of the 21st century. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 526-32.
5. Franco-Giraldo A, Alvarez-Dardet C. Global public health: international health is tested to its limits by the human influenza A epidemic. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25: 540-7.
6. Stručno-metodološko uputstvo za kontrolu širenja pandemijskog gripa u Srbiji. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije. (http://www.batut.org.rs/activenews_view.asp?articleID=273)
7. Popis stanovništva, domaćinstava i stanova u Republici Srbiji 2002. (<http://www.webrzs.stat.gov.rs/axd/popis.htm>)
8. Analiza epidemije pandemijskog gripa A (H1N1) u Republici Srbiji u sezoni 2009/2010. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije. (<http://www.Minzdravlja.info/downloads/2010>)
9. Schout D, Hajjar LA, Galas FR, et al. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1N1) in the Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil-June-September 2009. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 1025-30.
10. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935-44.

11. Cullen G, Martin J, O'Donnell J, et al. Surveillance of the first 205 confirmed hospitalized cases of pandemic H1N1 influenza in Ireland, 28 April - 3 October 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(44). pii: 19389.
12. 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: 1896-902.
13. Xiao H, Lu SH, Ou Q, Chen YY, Huang SP. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection: Shanghai, June - July 2009. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 401-5.
14. Shiley KT, Nadolski G, Mickus T, Fishman NO, Lautenbach E. Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 676-82.
15. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361: 674-9.
16. Smith T. Swine flu and deaths in healthy adults - cytokine storm?. (http://scienceblogs.com/aetiology/2009/04/swine_flu_and_deaths_in_health.php)
17. Schmitz N, Kurrer M, Bachmann M, Kopf M. Interleukin-1 is responsible for acute lung immunopathology but increases survival of respiratory influenza virus infection. *J Virol* 2005; 79: 6441-8.
18. Al-Khuwaitir TS, Al-Abdulkarim AS, Abba AA, et al. H1N1 influenza A. Preliminary evaluation in hospitalized patients in a secondary care facility in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2009; 30: 1532-6.
19. Komiya N, Gu Y, Kamiya H, et al. Clinical features of cases of influenza A (H1N1)v in Osaka prefecture, Japan, May 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(29). pii: 19272.
20. Belgian Working Group on Influenza A (H1N1). Influenza A (H1N1) virus infections in Belgium, May-June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(28). pii: 19270.
21. Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15.
22. Dee S, Jayathissa S. Clinical and epidemiological characteristics of the hospitalised patients due to pandemic H1N1 2009 viral infection: experience at Hutt Hospital, New Zealand. *N Z Med J* 2010; 123: 45-53.
23. La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, Vaillant L, Gueguen J, Gastellu-Etcheberry M. The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. *Euro Surveill* 2009; 14(42). pii: 19366.
24. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update. *Weekly epidemiological record*. 2009. Geneva: World Health Organization. (<http://www.who.int/wer/2009/wer8430/en/index.html>)
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) - New York City, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 58: 1436-40.
26. Kelly H, Grant K, Williams S, Smith D. H1N1 swine origin influenza infection in the United States and Europe in 2009 may be similar to H1N1 seasonal influenza infection in two Australian states in 2007 and 2008. *Influenza Other Respi Viruses* 2009; 3: 183-8.
27. Oluyomi-Obi T, Avery L, Schneider C, et al. Perinatal and maternal outcomes in critically ill obstetrics patients with pandemic H1N1 Influenza A. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 443-52.
28. Čanović P, Gajović O, Todorović Z, Mijailović Ž. Radiografske manifestacije gripoznih pneumonija. *Medicus* 2003; 4: 14-18.
29. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni 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.
30. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872-9.
31. Lee EH, Wu C, Lee EU, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1498-504.
32. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveill* 2010; 15(49). pii: 19741.
33. Nicolay N, Callaghan MA, Domegan LM, et al. Epidemiology, clinical characteristics and resource implications of pandemic (H1N1) 2009 in intensive care units in Ireland. *Crit Care Resusc* 2010; 12: 255-61.