

## Influenza: klinička slika bolesti i komplikacije

### *Influenza: Clinical Presentation and Complications*

Ilija Kuzman<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za akutne respiratorne infekcije  
Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”  
10000 Zagreb, Mirogojska 8

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Šalata 3

**Sažetak** Influenza ili gripa akutna je bolest dišnog sustava uzrokovana virusima influence. Virusi influence neprestano se mijenjaju, a antigenske promjene virusa influence A odgovorne su za epidemije koje se pojavljuju svake godine u zimskim mjesecima te za pandemijsko pojavljivanje influence svih nekoliko desetljeća. Influenca je klinički obilježena ponajprije općim simptomima, povišenom temperaturom i glavoboljom, umorom te bolima u mišićima. Respiratorni simptomi se obično pridružuju nakon dan-dva, poglavito suhi kašalj i grlobolja. Influenca je, u pravilu, teška bolest zbog brojnih komplikacija koje mogu biti uzrokovane samim virusom influence ili sekundarnim bakterijskim infekcijama. Komplikacije su najčešće u dišnom sustavu, osobito upale pluća, ali mogu biti zahvaćeni i drugi organski sustavi. Upala pluća vrlo je česta i teška, a nerijetko i pogibeljna komplikacija influence jer je odgovorna za golemu većinu smrtnih slučajeva. Klinički i patofiziološki razlikuju se dva oblika pneumonija u influenci. To je primarna virusna pneumonija uzrokovana samim virusom influence, a pojavljuje se u početku bolesti i sekundarna bakterijska pneumonija koja se obično pojavljuje u drugom tjednu bolesti. U djece se pneumonija pojavljuje mnogo rjeđe nego u odraslih, a relativno često dijagnosticiraju se laringitis, krup i bronhiolitis, zatim pogoršanje kroničnog bronhitisa i astme te česte bakterijske superinfekcije s upalom uha i sinusa. Zahvaćenost živčanog sustava u tijeku influence češća je u djece nego u odraslih. Neurološke komplikacije influence uključuju konvulzije, encefalopatiju, meningitis i encefalitis, Guillain-Barréov sindrom, transverzalni mijelitis te Reyeov sindrom. Relativno često registrira se oštećenje jetre, a rjeđe miozitis, miokarditis i perikarditis. U nekih se bolesnika razvija rhabdomioliza s akutnim zatajenjem bubrega. Bolest koju uzrokuje pandemijski virus A(H1N1) klinički se bitno ne razlikuje od sezonske influence. Najvažnija je razlika češće obolijevanje s većim brojem komplikacija i smrtnih ishoda u mlađih od 55 godina, a u sezonskoj influenci većina se komplikacija i smrti registrira u starijih od 65 godina. Najčešća je komplikacija pandemijske influence primarna virusna pneumonija, nerijetko s razvojem akutnoga respiratornog distress sindroma (ARDS), a sekundarne bakterijske infekcije pojavljuju se rijetko.

**Ključne riječi:** influenza, klinička slika, komplikacije, pandemija

**Summary** Influenza or flu is an acute respiratory disease caused by influenza viruses. Influenza viruses are continuously changing, and antigen changes of influenza A virus are responsible for epidemics occurring each winter and for pandemics occurring every several decades. The clinical features of influenza primarily include general symptoms, i.e. high temperature and headache, muscle pain and fatigue. Respiratory symptoms, primarily dry cough and sore throat, usually occur after a day or two. Generally, influenza is a serious disease due to a number of complications that may be caused by either influenza virus itself or secondary bacterial infections. The most frequent complications are respiratory complications, especially pneumonias, but other organ systems may be also affected. Pneumonia is a very common, severe and often fatal complication of influenza because it is responsible for the majority of fatal outcomes. Clinically and pathophysiologically, there are two forms of pneumonias in influenza. These are primary viral pneumonia caused by influenza virus, which occurs at the onset of the disease, and secondary bacterial pneumonia, which usually occurs during the second week of the disease. In children, pneumonia occurs much more rarely than in adults. Laryngitis, croup and bronchiolitis have been observed relatively frequently, as well as exacerbation of chronic bronchitis and asthma. Bacterial superinfections with otitis and sinusitis have been also frequently observed. Nervous system is more frequently affected in children than in adults. Neurological complications of influenza include convulsions, encephalopathy, meningitis and encephalitis, Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and Reye's syndrome. Hepatic impairment has been observed relatively frequently, while myositis, myocarditis and pericarditis have been observed rarely. Rhabdomyolysis with acute renal failure has been recorded in some patients. The clinical features of the disease caused by pandemic virus A (H1N1) are not significantly different from those of seasonal influenza. The most important difference is a higher morbidity and a greater number of complications and fatal outcomes in patients below the age of 55, while in seasonal influenza, the majority of complications and fatal outcomes have been recorded in patients above the age of 65 years. The most frequent complication of pandemic influenza is primary viral pneumonia, often accompanied by acute respiratory distress syndrome (ARDS), while secondary bacterial infections occur rarely.

**Key words:** influenza, clinical presentation, complications, pandemic

Influenca ili gripa (jedan je izraz iz latinskog, a drugi iz grčkog jezika) jest najteža virusna bolest dišnog sustava koja se lako prenosi, a prouzročena je virusima influence A, B i C. Influenca se neizostavno pojavljuje svake godine u zimskim mjesecima u obliku manjih ili većih epidemija. Počinje vrlo naglo povišenom temperaturom i glavoboljom te bolima u mišićima i umorom, a respiratorni simptomi (otežano disanje na nos, grlobolja, suhi nadražajni kašalj) obično se pojavljuju nakon 1 do 3 dana. Influncu prate brojne komplikacije, među kojima je upala pluća vrlo česta i teška (1-3). U Hrvatskoj se na godinu prosječno registrira 80 do 100 tisuća oboljelih (4).

Na površini virusne ovojnice nalaze se dva osnovna antigena – hemaglutinin (H) i neuraminidaza (N). Oni su nestabilni, neprestano mijenjaju svoja antigenska svojstva, pa tako nastaju mutacije virusa koje su osobito karakteristične za virus influence A. Manje se promjene (antigensko skretanje, engl. *drift*) događaju češće, svake 2 do 3 godine, a veće (antigenski otklon, engl. *shift*) rjeđe, u prosjeku svakih 10 do 50 godina. Zato samo virus influence A, zbog korenitih promjena, može prouzročiti velike epidemije i pandemije te pojavu teških kliničkih oblika bolesti s brojnim komplikacijama (5-7).

## Kratki povijesni osvrt

Influenca je odavna dobro poznata bolest, a prvi vjerodostojan opis potječe od Hipokrata još iz petog stoljeća prije Krista. Prvi opis pandemije potječe iz godine 1580., a od tada je zabilježeno 30-ak pandemija. U 20. stoljeću dogodile su se tri pandemije: godine 1918. (španjolska gripa), 1957. (azijska) i 1968. (hongkonška gripa). Najveća i svakako najdramatičnija pandemija bila je ona iz godine 1918., nazvana španjolskom, kada je od influence umrlo više od 50 milijuna ljudi diljem svijeta. Brojne epidemije influence imale su vrlo važan utjecaj na razvoj cjelokupne civilizacije i kulture. Gripa je jedina klasična infektivna bolest koja se još uvijek pojavljuje pandemijski (2, 3, 8). I u 21. stoljeću, četrdeset godina nakon hongkonške gripe pojavljuje se nova pandemija. U proljeće 2009. godine u Meksiku i Kaliforniji pojavio se novi virus influence A(H1N1), a budući da je nastao rekombinacijom čak četiri virusa influence A (dva svinjska, jedan humani i jedan ptičji) u organizmu svinje, bolest je prigodno nazvana svinjskom gripom (9, 10).

Nemali strah u svijetu izazvala je pojava virusa ptičje gripe A(H5N1) 1997. godine u Hong Kongu, koji u ljudi uzrokuje vrlo tešku bolest sa smrtnošću višom od 50%. No, na sreću ovaj virus nije postao pandemijski jer nije poprimio temeljnu značajku za to – laki prijenos s čovjeka na čovjeka (11-13).

## Osnovne epidemiološke značajke

Influenca je kozmopolitna bolest s vrlo lakim i brzim širenjem pa se danas još jedino ona od svih klasičnih zaraznih bolesti pojavljuje pandemijski. Manje ili veće epidemije po-

javljaju se svake godine tijekom zimskih mjeseci, u Europi i u nas od prosinca do travnja, a na južnoj hemisferi od svibnja do rujna. Osnovna značajka koja određuje razmjere epidemije jest stupanj imunosti protiv virusa influence u određenoj populaciji. Kada se dogode veće antigenske promjene virusa influence A, za koji je razina protutijela u populaciji niska, mogu se pojaviti velike epidemije. Epidemije prouzročene virusom influence B uvijek su manjih razmjera, a pojavljuju se svakih 5 do 6 godina. Virus influence C uzrokuje blaži oblik respiratorne bolesti, najčešće samo običnu prehladu (2, 3).

Epidemija izbija naglo, vrhunac doseže za 3 do 4 tjedna, a obično traje 7 do 10 tjedana te prestaje isto tako naglo kao što je počela. U epidemiji obično oboli 5 do 15% pučanstva, a u određenim populacijskim skupinama i do 50%. U prosjeku svake sezone oboli jedan od 10 odraslih i jedno od troje djece. Vrlo je važna epidemiološka značajka influence i porast stope mortaliteta u epidemijama. Ta je stopa vrlo uočljiva i naziva se *viškom smrtnosti* (2, 3, 5).

Prvi je znak epidemije influence porast broja djece s akutnim respiratornim infekcijama, a potom uslijedi nagli porast broja hospitaliziranih bolesnika zbog upale pluća, poglavito starijih i kroničnih bolesnika. Epidemije influence, koje se pojavljuju svake godine, uzrokuju brojne zdravstvene, društvene i ekonomske probleme. Za vrijeme epidemije višestruko poraste broj bolesnika u pedijatrijskim ordinacijama i ordinacijama primarne zdravstvene zaštite. Tada se registrira velik broj bolovanja i izostanaka iz škole, povećava se potrošnja lijekova, posebno antibiotika, znatno se povećava broj hospitaliziranih bolesnika, osobito iz starije populacije. Zbog toga je gripa vrlo važna bolest za cjelokupnu zajednicu, a ne samo za pojedinca i zdravstvenu službu. Sve to osjetno povećava troškove u zdravstvenom i državnom sustavu (2, 5, 8).

Pri pandemijskoj pojavi sve su ove značajke influence višestruko istaknutije. Pandemije se pojavljuju izvan uobičajenog sezonstva, traju više mjeseci, a ponavljaju se u nekoliko valova. Bolest obično zahvaća veći broj ljudi s težom kliničkom slikom i češćim komplikacijama te većom stopom smrtnosti. U odnosu prema sezonskoj influenci, u pandemijama se bilježe različiti rizični čimbenici i posebno izložene populacijske skupine sa znatno većim brojem primarnih virusnih pneumonija i drugih komplikacija (3, 13).

Imunost je protiv influence tipno specifična pa preboljenje bolesti uzrokovane jednim tipom ne pruža zaštitu za drugi tip virusa. Budući da imunost najviše ovisi o antigenima hemaglutininu i neuraminidazi, koji se neprestano mijenjaju, čovjek je neprekidno izložen infekciji virusima influence (2, 3, 5).

## Prijenos bolesti

Čovjek je jedini prirodni izvor infekcije. Kao kapljična infekcija, influenza se brzo prenosi i eksplozivno širi među ljudima. Tomu su razlog čovjekova prirodna neotpornost na viruse influence, kratka inkubacija, relativno velika otpornost virusa te način života suvremenoga čovjeka. Suvre-

meni brzi ritam života u velikim gradovima, putovanja te rad u velikim kolektivima i svakodnevni kontakt s mnogo ljudi idealni su uvjeti za brzo širenje influence. Škole su posebno pogodna mjesta za prijenos i širenje virusa influence pa se bolest prije i češće pojavljuje u obiteljima sa školskom djecom nego u drugima (3, 5).

Virus se prenosi izravnim dodirima ili kapljičnim putem te uporabom inficiranih predmeta. Zaražena osoba kašljanjem i kihanjem, ali i pri govoru i smijanju izbacuje infektivni sekret kroz nos i usta raspršen u kapljice različite veličine. Tako se virus nesmetano širi na udaljenost do 1,5 metara (14-16). Bolesnik je zarazan jedan ili dva dana prije pojave simptoma pa do normalizacije tjelesne temperature, u prosjeku 5-7 dana (17, 18). Mala djeca i imunokompromitirani bolesnici mogu izlučivati viruse influence i do tri tjedna (19, 20).

## Patogeneza i razvoj bolesti

Nakon infekcije i za vrijeme bolesti virusi influence nalaze se u epitelnim stanicama dišnoga sustava. U tim se stanicama virusi razmnožavaju, a one propadaju nakon oslobađanja virusa. U pravilu, ne nastaje viremija, a uzročni virus i upalne promjene ostaju lokalizirani u dišnome sustavu (2, 5). U lakšim oblicima bolesti, bez komplikacija, upala je kataralna, a zahvaćena je samo sluznica gornjeg dijela dišnoga sustava. U težim je slučajevima izražena jača hiperemija, katkad i hemoragije, a upalom može biti zahvaćena sluznica cijeloga dišnog sustava.

Zapažen je izrazit afinitet virusa prema mucinu. Prvi korak u infekciji obavlja neuraminidaza. Ona svojom enzimskom aktivnošću smanjuje viskoznost sluzi na respiratornim sluznicama, čime ogoli receptore na površini epitelnih stanica te omogućuje vezanje virusnog hemaglutinina na njih. To pospješuje prodiranje virusa u napadnute stanice i početak upalne reakcije. Razrijeđena sluz koja sadržava viruse lakše dospijeva u donji dio dišnoga sustava (5, 21).

Budući da virusi influence općenito smanjuju otpornost organizma i izravno oštećuju respiratornu sluznicu, izrazito pogoduju nastanku i širenju bakterijskih infekcija (22). Najčešći su uzročnici takvih sekundarnih bakterijskih upala *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, a znatno rjeđi *Staphylococcus aureus* i gram-negativne enterobakterije. U takvim infekcijama početna kataralna upala ubrzo postaje gnojna, a klinički tijek bolesti teži i duži. Patohistološki se otkrivaju opsežne nekrotične promjene s hiperemijom i hemoragijama, infiltrati neutrofila, nakupine fibrina i pseudomembrane. Gnojna upala uzrokovana bakterijskom superinfekcijom može zahvatiti sve dijelove dišnoga sustava, uključujući srednje uho i paranazalne šupljine te, naravno, bronhe i pluća (2, 3, 7). Osobito težak oblik bolesti, s brojnim bakterijskim komplikacijama i smrtnim ishodom, imaju stariji i iscrpljeni kronični bolesnici (srčane i plućne bolesti, dijabetes, alkoholizam, imunodeficijencija).

## Klinička slika

Inkubacija influence iznosi svega 1 do 3 dana. Bolest nastupa vrlo naglo, a praćena je visokom temperaturom i jače istaknutim općim simptomima. Temperatura može biti izrazito visoka, nerijetko i iznad 40 °C, osobito u prva tri dana bolesti, a često je popraćena osjećajem hladnoće ili tresavicom. Većina bolesnika ima jaku glavobolju, zatim mialgije, posebno u nožnim i leđnim mišićima te artralgijske. Bolesnici osjećaju potpunu klonulost i nemoć, gubitak teka, mučninu, a neki su pospani, smeteni ili dezorijentirani. Povraćanje i proljev nisu rijetke pojave, posebno u male djece. Febrilna faza bolesti traje 3 do 7 dana, a u djece katkad i dulje (1-3).

Istodobno ili češće, nakon dan-dva pojavljuju se respiratorni simptomi, najprije s osjećajem žarenja i stezanja u nosu i ždrijelu te pritiskom iza prsne kosti. Potom se pojavljuje suhi nadražajni kašalj, a u nekih bolesnika i promuklost, dakle, znakovi laringitisa i traheitisa. Ovim se simptomima obično pridružuje i konjunktivitis. Tek potkraj febrilne faze nastaje hunjavica sa seroznom sekrecijom iz nosa, a suhi kašalj postaje produktivan. Bolest obično traje 5 do 7 dana, a oporavak je relativno spor i dug. Kašalj, umor, nevoljkost, slab tek i slične tegobe u rekonvalescenciji mogu potrajati i nekoliko tjedana (1, 5-7).

Ovako težak i potpuno razvijen oblik bolesti najčešće se susreće u bolesnika koji prije nisu preboljeli influencu, odnosno u onih koji nemaju nikakvu imunitet na tada cirkulirajući tip virusa. To su obično djeca i mladež. S druge strane, u starijih je ljudi težak oblik influence najčešće posljedica komplikacija. No katkad se influenza očituje i kao blaga bolest, sa slabo izraženim općim simptomima ili kao obična prehlada. Tada je riječ o slabije virulentnom virusu ili osobama s djelomičnom imunošću na aktualni virus.

Klinički se bitno ne razlikuje bolest koju uzrokuje virus influence A i B. Budući da virus influence A uzrokuje češće i veće epidemije praćene brojnim komplikacijama, stekao se dojam da je to mnogo teža bolest. Virus influence C uzrokuje blažu bolest, najčešće samo običnu prehladu (5).

Obično su jasno istaknute razlike između kliničke pojavnosti influence, osobito pri težem obliku bolesti i drugih prehlada (tablica 1). Bolesnici s influencom imaju mnogo teže simptome – visoku temperaturu s popratnom općom slabošću, glavobolju i boli u mišićima koje katkad mogu biti vrlo jake, sve do nemogućnosti hodanja (miozitis). Bolesnik s influencom, u pravilu, liježe u krevet.

## Komplikacije

Influenca je, u pravilu, teška bolest, praćena raznim poremećajima organskih funkcija i čestim komplikacijama. Brojne su i raznovrsne komplikacije koje prate influencu (tablica 2). Mogu biti uzrokovane samim virusom influence ili sekundarnim bakterijskim infekcijama, odnosno zajedničkim djelovanjem tih dvaju čimbenika. Komplikacije su najčešće u dišnom sustavu, osobito upale pluća, ali mogu biti zahvaćeni i drugi organi (1-5, 8, 23). U djece se pneu-

Tablica 1. Razlike između influence i drugih virusnih respiratornih infekcija

Simptomi	Influenca	Prehlada
Nastup (početak bolesti)	vrlo naglo	postupno
Temperatura	visoka	normalna ili umjereno povišena
Glavobolja	redovito	rijetko
Bol u mišićima	često	rijetko
Umor i iscrpljenost	jače istaknuti	ne
Kašalj	nadražajan, vrlo neugodan	odsutan ili blag
Hunjavica	katkad	redovito
Kihanje	katkad	uobičajeno
Komplikacije	često	vrlo rijetko

Tablica 2. Virusne i bakterijske komplikacije u influenci

Priroda komplikacija	U dišnom sustavu	Izvan dišnog sustava
<b>VIRUSNE</b>	laringitis krup bronhiolitis virusna pneumonija	miozitis rabdomioliza encefalopatija meningoencefalitis Guillain-Barréov sindrom Reyeov sindrom mioperikarditis infarkt miokarda reaktivni artritis
<b>BAKTERIJSKE</b>	otitis media sinusitis sekundarna pneumonija AE-KOPB	bakteriemija/sepsa gnojni meningitis

AE-KOPB = akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti

monija pojavljuje mnogo rjeđe nego u odraslih, a relativno često se dijagnosticiraju laringitis, krup i bronhiolitis, zatim pogoršanje kroničnog bronhitisa i astme te česte bakterijske superinfekcije s upalom uha i sinusa (1, 5, 8).

U bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) i astmom u toku influence nerijetko se registrira pogoršanje osnovne bolesti, odnosno egzacerbacija. Mehanizam kojim virus uzrokuje egzacerbaciju nije jasan, a uključuje djelovanje interleukina, citokina i promjenu odnosa subpopulacija T-limfocita koji dovode do povećane osjetljivosti na alergene (23, 24).

U epidemiji influence registriraju se i komplikacije izvan dišnog sustava. U srčanih bolesnika influenza je povezana

sa značajno većim rizikom od smrti. Naime, virusi influence neizravno mogu pogoršati kongestivno srčano zatajenje, kao i ishemijsku srčanu bolest. Influenca se okrivljuje za veću incidenciju infarkta u vrijeme trajanja epidemije. U bolesnika s influencom katkad se registriraju miokarditis i perikarditis. Približno polovica bolesnika s influencom ima patološke promjene u EKG-u, od kojih se većina normalizira u rekonvalescentnoj fazi (25, 26).

Zahvaćenost živčanog sustava u tijeku influence češća je u djece nego u odraslih. Neurološke komplikacije influence uključuju konvulzije, encefalopatiju, meningitis i encefalitis, *Guillain-Barréov sindrom*, transverzalni mijelitis te *Reyeov sindrom*. Patogeneza ovih sindroma nije dovoljno istražena, a uključuje izravno djelovanje virusa na živčani sustav, razvoj imunokompleksa i hiperprodukciju sistemskih citokina (27-30).

Jedna od vrlo važnih, ali nedovoljno proučenih komplikacija influence jest *Reyeov sindrom*, a susreće se samo u djece. Karakteriziran je encefalopatijom koja nastaje zbog edema mozga uz istodobnu nekrozu jetre. Najvažniji laboratorijski nalaz jest povišena vrijednost amonijaka u serumu. Uočena je povezanost *Reyeova sindroma* s uzimanjem salicilata u virusnim respiratornim infekcijama, čini se učestalije pri infekciji virusom influence B nego A (1, 23).

Iako su mialgije u influenci redovita pojava, pravi je miozitis mnogo rjeđi. Bolesnici s akutnim miozitisom imaju izrazitu osjetljivost i bolnost zahvaćenih mišića s otežanim kretanjem. Laboratorijski se registrira vrlo visoka vrijednost kreatinin-kinaze (CK). U nekih se bolesnika razvija rabdomioliza s akutnim zatajenjem bubrega, a pojavljuje se i reaktivni artritis (31, 32).

Unatoč svemu, influenza obično ima dobru prognozu, jer najčešće dolazi do potpunog ozdravljenja. Komplikacije i smrtni slučajevi događaju se u neotpornih i iscrpljenih kroničnih bolesnika, u male djece i u staraca (1-3, 8, 23). Rizične populacijske skupine za nastanak komplikacija u sezonskoj i pandemijskoj influenci prikazuje tablica 3. No u pandemijskoj influenci teški oblici bolesti pa i sa smrtnim ishodom registriraju se i u mladih, prethodno zdravih ljudi bez poznatih čimbenika rizika.

## Upala pluća u influenci

Upala pluća vrlo je česta i teška, a nerijetko i pogibeljna komplikacija influence. Česta, jer se pojavljuje u 10% bolesnika s influencom, a teška jer je odgovorna za golemu većinu smrtnih slučajeva. I tzv. višak smrtnosti koji se pojavljuje u mjesecima kad traje epidemija influence nastaje poglavito zbog povećanja broja pneumonija, pogotovo u starijih ljudi. Postoje dva, etiološki, patofiziološki i klinički različita oblika nastanka i prezentacije upale pluća u influenci. To je primarna virusna pneumonija uzrokovana samim virusom influence i sekundarna pneumonija koja nastaje zbog superinfekcije različitim bakterijama (tablica 4). U praksi se susreće i treći oblik pneumonije, koji ujedinjuje kliničke značajke primarne virusne i sekundarne bakte-

Tablica 3. Skupine bolesnika s visokim rizikom od nastanka komplikacija u influenci

Djeca mlađa od dvije godine
Osobe starije od 65 godina
Bolesnici s kroničnim bolestima pluća (uključujući astmu), srca (osim hipertenzije), bubrega i jetre te hematološkim, neurološkim i neuromuskularnim oštećenjima i metaboličkim poremećajima (uključujući dijabetes)
Imunokompromitirani bolesnici (uključujući aktivne zloćudne bolesti)
Trudnice i babinjače
Djeca koja dugotrajno uzimaju salicilate
Patološka debljina
Štićenici domova za starije i hendikepirane osobe

Tablica 4. Kliničke, rendgenske i laboratorijske značajke pneumonija u influenci

Obilježje	Primarna, virusna pneumonija	Sekundarna, bakterijska pneumonija
Vrijeme nastanka	u početku bolesti	obično u drugom tjednu
Rizični čimbenici	pandemijski virus, kronične bolesti, trudnoća, pretilost	starija dob, kronične bolesti
Kašalj	suh, nadražajan	produktivan
Auskultacijski nalaz	obično uredan ili hropci difuzno	hropci i krepitacije na jednom arealu
Rendgenski nalaz	intersticijski infiltrat, obično obostrano	alveolarni infiltrat, lobarni ili segmentalni
Bakteriološki nalaz iskašljaja	miješana flora	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Dokaz virusa influence	da	ne
Leukociti	normalan ili smanjen broj, katkad i leukocitoza	obično leukocitoza sa skretanjem ulijevo
Učinak antibiotika	ne	da
Komplikacije	ARDS, respiratorna insuficijencija	bakterijemija, sepsa, gnojni meningitis
Smrtnost	relativno visoka	niža

rijske pneumonije, pa se naziva miješanim oblikom (1-3, 6, 7, 23, 24).

Primarna pneumonija uzrokovana virusom influence A prvi je put opisana za vrijeme epidemije azijske gripe, godine 1957/58, a pretpostavlja se da je bila čestim uzrokom smrti u epidemiji španjolske gripe godine 1918 (33). Primarna virusna pneumonija pojavljuje se na samom početku bolesti i vrlo se brzo razvija tijekom nekoliko dana. Su-

sreće se poglavito pri pandemijskoj pojavi influence.

Uz vrlo istaknute opće simptome, odmah se pojavljuju kašalj, otežano disanje i zaduha s pritiskom u prsištu, a potom dispneja i cijanoza. Može se razviti i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Patohistološki se nalaze traheitis i bronhitis te difuzna infiltracija intersticija s hijalnim membranama u alveolama. Rendgenski nalaz obično otkriva obostrano difuzne intersticijske infiltrate koji se šire od hilusa prema periferiji. Antibiotici su bez učinka, a stopa smrtnosti je visoka. Od primarne virusne pneumonije najčešće oboljevaju bolesnici s rizičnim čimbenicima (kronične bolesti, imunodeficijencija, trudnoća), ali i prije toga zdravi ljudi. Primarna virusna pneumonija često se pojavljuje u epidemijama, a u sezonskoj je influenci prava rijetkost (3, 5, 24, 34).

Sekundarna bakterijska pneumonija najčešće se pojavljuje nakon kliničkog poboljšanja influence. Ponovni porast temperature uz pogoršanje općeg stanja i pojavu produktivnog kašlja, koji uslijede u razdoblju od 2 do 14 dana, obično su znak da se influenza komplicirala sekundarnom bakterijskom pneumonijom. Ona se kudikamo učestalije pojavljuje u starijih osoba nego u mlađih i u djece. Poglavitito oboljevaju bolesnici s kroničnim bolestima pluća, srca i bubrega te dijabetičari i alkoholičari. Klinički se sekundarna pneumonija očituje svim atributima bakterijske infekcije. Rendgenski se otkrivaju znakovi konsolidacije ili alveolarni tip infiltrata, nerijetko i pleuralni izljev. Bolest je praćena leukocitozom sa skretanjem ulijevo, visokom vrijednošću CRP-a i ubrzanom sedimentacijom. Bakterije se mogu vidjeti mikroskopski u iskašljaju obojenom po Gramu i dokazati kultivacijom. Liječenje je antibioticima uspješno, a stopa smrtnosti mnogo je niža nego u primarnoj virusnoj pneumoniji (3, 5, 23).

Istodobna virusna i bakterijska infekcija uzrokuje miješana, vrlo težak oblik pneumonije u influenci. Tada se već u početku bolesti pojavljuje bakterijska pneumonija, kada su opći simptomi izrazito teški, a respiratorni vrlo uočljivi. Tok je bolesti vrlo težak s brzom progresijom simptoma. Patološke promjene u plućima posljedica su izravnog djelovanja virusa influence i bakterijskog uzročnika pneumonije, a opisuju se nekrotizirajući traheobronhitis sa pneumoničnim infiltratima. Osim u starijih, ovaj se oblik susreće i u mlađih osoba s izrazito smanjenom otpornošću, a stopa je smrtnosti visoka (3, 5, 8).

## Kliničke osobitosti pandemijske influence 2009. godine

Influenca koja se redovito pojavljuje svake godine zimi sada se naziva sezonskom, za razliku od pandemijske. U proljeće 2009. godine, dakle 40 godina nakon prethodne pandemije influence (hongkonška gripa 1968. godine) u Meksiku i Kaliforniji pojavio se novi virus influence koji se brzo proširio po cijelom svijetu i postao uzročnikom prve pandemije influence u 21. stoljeću (9, 10, 35, 36).

Bolest koju uzrokuje pandemijski virus A(H1N1) klinički se bitno ne razlikuje od sezonske gripe. Pandemijska influen-

ca nastupa naglo s povišenom temperaturom, glavoboljom i drugim općim simptomima, kao što su boli mišića i zglobova, mučnina, a nerijetko i proljev, odnosno povraćanje. Tim se simptomima pridružuju znakovi zahvaćenosti dišnog sustava – kašalj, grlobolja, otežano disanje na nos ili promuklost. Zapravo, dva različita virusa uzrokuju sličnu bolest, pa se samo laboratorijskim testiranjem može odrediti uzročni virus (34, 36, 37).

No, u odnosu na vrijeme pojavnosti (ljetno i jeseno), brzinu širenja, dobnu raspodjelu, rizične skupine te neka klinička obilježja i komplikacije, ipak postoje znatne razlike (tablica 5). Najvažnija je učestalija pojava pandemijske influence u mlađim s proporcionalno više teških i smrtonosnih oblika bolesti u mlađim dobnim skupinama, a u sezonskoj gripi većina se komplikacija i smrtnih ishoda registrira u starijih od 65 godina (38-40). Zabrinjava i za sada je bez objašnjenja pojava komplikacija u prethodno zdravih i mlađih ljudi bez bilo kojih rizičnih čimbenika. Među bolesnicima sa smrtnim ishodom takvih je čak 30-45% (34, 41-43).

Tablica 5. Najvažnije razlike između pandemijske i sezonske influence

Značajka	Pandemijska influenza	Sezonska influenza
Dob	mного češće mlađi	svi, najčešće školska djeca
Rizične skupine	trudnice, pretili osobe, kronične bolesti, imunodeficijencija	starija dob i kronične bolesti, imunodeficijencija
Pneumonija	primarna, virusna	sekundarna, bakterijska
Komplikacije i smrtnost	češće u mlađim	mного češće u starijih od 65 godina
Sezonstvo	ne	da, uvijek u zimskim mjesecima
Trajanje pandemije/epidemije	dulje od šest mjeseci	8-10 tjedana

Stariji od 60 godina rjeđe su oboljevali od mlađih, a to se tumači postojanjem određene imunosti u njih, odnosno prisutnošću protutijela s velikim stupnjem podudarnosti prema antigenima pandemijskog virusa. Takva protutijela otkrivena su u više od trećine starijih koji su došli u kontakt s prvobitnom formom sezonskog virusa A(H1N1) koji je cirkulirao do 1957. godine, kada ga je potisnuo virus A(H2N2), uzročnik azijske pandemije. Zaštitna protutijela nisu otkrivena u mlađim od 18 godina, a u dobnj skupini od 18 do 60 godina otkrivena su u niskom postotku (44).

Golema većina ljudi inficiranih pandemijskim virusom influence ima vrlo blag oblik bolesti (39, 40, 42). No virus katkad uzrokuje i teške, odnosno vrlo teške i pogibeljne oblike bolesti sa zahvaćenošću i slomom funkcije brojnih organskih sustava (34, 41-43, 45, 46). Bolesnici s prosječnom težinom bolesti ne hospitaliziraju se i ne zahtijevaju primjenu protuvirusnih lijekova. Teži oblici bolesti s komplika-

cijama koje treba hospitalizirati susreću se u otprilike 1-2% oboljelih, a smrtnost je manja od 0,3% (37, 39, 41-43).

U patogenezi nastanka teških i smrtonosnih oblika bolesti ključno je prodiranje pandemijskog virusa u plućni parenhim s razvojem primarne virusne pneumonije. Pandemijski virus A(H1N1) putem sijalične kiseline ima sposobnost vezanja na stanice površinskog epitela u donjem dijelu dišnog sustava, a sezonski virusi vežu se na stanice u gornjem dijelu dišnog sustava (47). Time se objašnjava mnogo češća zahvaćenost pluća s teškim oblicima bolesti, uključujući ARDS, respiratornu insuficijenciju i multiorgansko zatajenje.

U pandemijskoj influenci bilježe se razne komplikacije. Primarna virusna pneumonija vrlo je česta komplikacija, a nerijetko je praćena razvojem ARDS-a. Virusna se pneumonija pojavljuje i otkriva već na početku bolesti, a za sezonsku influencu karakteristične su sekundarne bakterijske pneumonije koje se pojavljuju kasnije, poglavito u starijih ljudi i kroničnih bolesnika. U pandemijskoj influenci vrlo rijetko se pojavljuju sekundarne bakterijske infekcije. Pandemijski virus influence uzrokuje komplikacije i u drugim organskim sustavima osim respiratornoga, poglavito razne neurološke sindrome, oštećenje miokarda, bubrega, jetre, zglobova i drugih organa (37, 34, 39-43).

Razlikuju se i rizične skupine sklonije češćem i težem obolijevanju od pandemijske, odnosno sezonske influence. Rizičnim skupinama za pandemijsku influencu (kao i za sezonsku) smatraju se kronični bolesnici (mlađi i stariji) te osobe s oštećenim imunim sustavom (41, 45, 46), ali i trudnice (48, 49) i izrazito pretili osobe (50).

Za razliku od sezonskoga, pandemijski virus A(H1N1) ne pokazuje rezistenciju prema inhibitorima neuraminidaze (51). Ovi lijekovi (zanamivir, oseltamivir) skraćuju trajanje bolesti i ublažuju simptome, a u velikom postotku smanjuju broj i težinu komplikacija, potrošnju antibiotika i potrebu hospitalizacije bolesnika ako se primijene u prvih 48 sati od početka bolesti.

Sezonska influenza u nas se uvijek pojavljuje u zimskim mjesecima s prosječnim trajanjem od 7 do 10 tjedana. Pandemijski se virus pojavio već u srpnju, intenzivniji pandemijski val bilježi se u listopadu, studenome i prosincu 2009. godine, a završava u ožujku 2010. godine (4, 34). U Hrvatskoj je registrirano 58.255 oboljelih od pandemijske influence, a ukupno je umrlo 58 bolesnika, od toga 32 s laboratorijski dokazanim pandemijskim virusom A(H1N1) (4).

U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u pandemijskoj sezoni 2009/2010. godine ukupno su hospitalizirana 562 bolesnika s influencom i/ili komplikacijama. Pandemijski virus A(H1N1) dokazan je u 169 bolesnika. Umrlo je 15 bolesnika, a 13 ih je bilo mlađe od 55 godina. Umrli nisu imali veći broj rizičnih čimbenika od preživjelih, a u troje umrlih nije zabilježen ni jedan čimbenik rizika (34, 52).

U naših hospitaliziranih bolesnika pneumonija je bila najučestalija komplikacija, a dvaput je češće registrirana u odraslih nego u djece te u svih bolesnika sa smrtnim is-

hodom bolesti. ARDS je bio česta pridružena komplikacija virusne pneumonije, odnosno osnovni razlog respiratorne insuficijencije i mehaničke ventilacije. U razvijenim centrima tvrdokorni ARDS u najtežih bolesnika s djelomičnim je uspjehom razrješavan kompliciranim postupkom izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO, engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) (41-43, 45-46, 52). Kao i u ostalim centrima, jednak je postotak naših bolesnika liječen u jedinici intenzivne skrbi, primjenom svih raspoloživih metoda, a u njih je smrtnost iznosila 26% (34, 52).

Za razliku od američkih i nekih europskih izvješća (37, 39-42), u nas je hospitaliziran manji broj djece, ona su u prosjeku imala znatno manji broj rizičnih čimbenika i komplikacija u usporedbi s odraslima, a nije umrlo ni jedno dije-

te. Dakle, u našoj dječjoj populaciji nije bilo bitnih razlika između kliničke prezentacije sezonske i pandemijske influence. No u odraslih je pandemijska influenza bila znatno teža i smrtonosnija bolest, posebno u dobnim skupinama mladih odraslih od 20 do 50 godina (34).

Iako je broj prijavljenih bolesnika s pandemijskom influencom u Hrvatskoj iznosio samo polovicu prosječnog broja bolesnika sa sezonskom influencom (4), broj bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu četverostruko je veći od desetogodišnjeg prosjeka sezonske influence. Od pandemijske influence umrlo je dvaput više hospitaliziranih bolesnika nego od sezonske, a u prosjeku su bili mladi od 31,7 godina (34, 52).

## Literatura

- NICHOLSON KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26-37.
- DOLIN R. Influenza: current concepts. *Am Fam Physician* 1976;14:72-7.
- KUZMAN I. Virusi influence. U: Kuzman I. (ur.) *Pneumonije – uzročnici, dijagnostika, liječenje*. Zagreb: Medicinska naklada 1999;284-97.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo Zagreb. Dostupno: <http://www.hzjz.hr>
- COX NJ, SUBBARAO K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
- KUZMAN I. Virusi influence. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M i sur. *Infektologija*. Zagreb: Profil 2006;490-6.
- NICHOLSON KG, WOOD JM, ZAMBON M. Influenza. *Lancet* 2003;362:1733-45.
- PULJIZ I, KUZMAN I. Gripa - uvijek aktualna bolest. *Medicus* 2005;14:137-46.
- Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children - Southern California, March - April 2009. *MMWR* 2009;58:400-2.
- SCALERA NM, MOSSAD SB. The first pandemic of the 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A (H1N1) virus. *Postgrad Med* 2009;121:43-7.
- YUEN KY, WONG SSS. Human infection by influenza A H5N1. *Hong Kong Med J* 2005;11:189-99.
- KUZMAN I. Ptičja gripa i pandemija influence: Očekivana realnost. *Infekt Glasnik* 2006;26:2-5.
- OXFORD JS. Preparing for the first influenza pandemic of the 21st century. *Lancet Infect Dis* 2005;5:129-31.
- BLACHERER FM, LINDSLEY WG, PEARCE TA i sur. Measurement of airborne influenza virus in a hospital emergency department. *Clin Infect Dis* 2009;48:438-40.
- MUBAREKA S, LOWEN AC, STEEL J i sur. Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model. *J Infect Dis* 2009;199:858-65.
- WONG BC, LEE N, LI Y i sur. Possible role of aerosol transmission in a hospital outbreak of influenza. *Clin Infect Dis* 2010;51:117683.
- BRANKSTON G, GITTERMAN L, HIRJI Z i sur. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007;7:257-65.
- LEE N, CHAN PK, HUI DS i sur. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009; 200:492-500.
- LAU LL, COWLING BJ, FANG VJ i sur. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis* 2010;201:1509-16.
- NICHOLS WG, GUTHRIE KA, COREY L i sur. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1300-6.
- HALL WJ, DOUGLAS RG, HYDE RW i sur. Pulmonary mechanics after uncomplicated influenza A infection. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:141-8.
- PELTOLA VT, MURTI KG, McCULLERS JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 2005;192:249-57.

23. SIMONSEN L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999;17:S3-S10.
24. KIM EA, LEE KS, PRIMACK SL i sur. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002;22:S199-S213.
25. MAMAS MA, FRASER D, NEYES L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008;130:304-9.
26. ISON MG, CAMPBELL V, REMBOLD C i sur. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:415-22.
27. BAYER WH. Influenza B encephalitis. *West J Med* 1987;147:466.
28. FUJIMOTO S, KOBAYASHI M, UEMURA O i sur. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet* 1998;352:873-5.
29. STEININGER C, POPOW-KRAUPP T, LAFERL H i sur. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:567-74.
30. SIVADON-TARDY V, ORLIKOWSKI D, PORCHER R i sur. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:48-56.
31. DIETZMAN DE, SCHALLER JG, RAY CG i sur. Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics* 1976;57:255-8.
32. DELL KM, SCHULMAN SL. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a child with influenza A infection. *Pediatr Nephrol* 1997;11:363-5.
33. MARTIN CM, KUNIN CM, GOTTLIEB LS i sur. Asian influenza A in Boston, 1957-1958. *Arch Intern Med* 1959;103:515-31.
34. ČELJUSKA-TOŠEV E, KUZMAN I, KNEZOVIĆ I i sur. Kliničke i epidemiološke značajke hospitaliziranih bolesnika s pandemijom influenza A(H1N1)2009. *Infekt Glasn* 2010;30:149-59.
35. DAWOOD FS, JAIN S, FINELLI LO i sur. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
36. TANG JW, SHETTY N, LAM TTY, HON KLE. Emerging, novel, and known influenza virus infections in humans. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:603-17.
37. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-19.
38. COWLING BJ, CHAN KH, FANG VJ i sur. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010;362:2175-84.
39. GIRARD MP, TAM JS, ASSOSSOU OM i sur. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine* 2010;28:4895-902.
40. FISHER MC. Novel H1N1 pandemic. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:911-4.
41. PATEL M, DENNIS A, FLUTTER C i sur. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth* 2010;104:128-42.
42. JAIN S, KAMIMOTO L, BRAMBLEY AM i sur. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
43. JAIN R, GOLDMAN RD. Novel influenza A(H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care* 2009;25:791-6.
44. HANCOCK K, VEGUILLA V, LU X i sur. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-52.
45. LOUIE JK, ACOSTA M, WINTER K i sur. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-902.
46. NGUJEN-VAN-TAM JS, OPENSHAW PJM, HASHIM A i sur. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). *Thorax* 2010;65:645-51.
47. CHILDS RA, PALMA AS, WHARTON S i sur. Receptor-binding specificity pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009;27:797-9.
48. JAMIESON DJ, HONEIN MA, RASMUSSEN SA i sur. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.
49. SISTON AM, RASMUSSEN SA, HONEIN MA i sur. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517-25.
50. LOUIE JK, ACOSTA M, SAMUEL MC. A novel risk factor for a novel virus: Obesity and 2009 pandemic influenza A(H1N1). *Clin Infect Dis* 2011;52:1-12.
51. UYEKI T. Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A(H1N1). *N Engl J Med* 2009;361:110.
52. KUTLEŠA M, SANTINI M, KRAJINOVIĆ V i sur. Novel observations during extracorporeal membrane oxygenation in patients with ARDS due to H1N1 pandemic influenza. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123:117-9.

**Adresa za dopisivanje:**

Prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med.  
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
 10000 Zagreb, Mirogojska 8  
 E-mail: iljakuzman@net.hr

**Primljeno/Received:**

15. 3. 2011.  
 March 15, 2011

**Prihvaćeno/Accepted:**

30. 3. 2011.  
 March 30, 2011