

## Klinička slika influence u osobito rizičnih bolesnika

### *Clinical Features of Influenza in High Risk Patient*

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

<sup>1</sup>Odjel za opću infektologiju

<sup>2</sup>Zavod za akutne respiratorne infekcije

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" Zagreb

10000 Zagreb, Mirogojska 8

**Sažetak** Teži klinički tijek i veći broj težih komplikacija u tijeku influence pojavljuju se u mlađe djece, djece i adolescenata na terapiji salicilatima, trudnica, pretilih osoba, starijih osoba, bolesnika s kroničnim bolestima te imunokompromitiranih osoba. S poboljšanom zdravstvenom skrbi i napretkom medicine, postotak starijih osoba, bolesnika s kroničnim bolestima, kao i imunokompromitiranih osoba u svijetu u stalnom je porastu. Taj podatak, kao i veća prevalencija stanja koja su visokorizična za influencu, kao što su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti važan su čimbenik koji dovodi do povećanja broja hospitalizacija i smrti zbog influence. Prisutnost kroničnih bolesti može maskirati kliničku sliku influence pa bolest ostane neprepoznata. Ipak u tih bolesnika vodeći simptomi bolesti su vrućica i kašalj. U tijeku influence u visokorizičnih bolesnika nerijetko se pojavljuju komplikacije bolesti od kojih je najteža pneumonija. Stoga se u slučaju pojave simptoma influence preporučuje što ranija terapija inhibitorima neuraminidaze. U kasnijem tijeku bolesti moguće su superinfekcije drugim, poglavito bakterijskim uzročnicima. Imunosni je odgovor organizma na cijepljenje protiv influence u starijih i imunokompromitiranih bolesnika slabiji. Ipak, redovito cijepljenje dovelo je do smanjenja morbiditeta i mortaliteta u tih bolesnika te se preporučuje za sve visokorizične osobe.

**Ključne riječi:** influenza, klinička slika, visokorizične osobe

**Summary** A more severe clinical course and a higher number of serious complications occur in young children, children and adolescents on salicylate therapy, pregnant women, obese or elderly people, patients with chronic diseases and immunocompromised persons. With an improved healthcare and advances in medicine, the percentage of elderly persons, patients with chronic diseases and immunocompromised persons is continuously increasing on the global level. This increase and a higher prevalence of high risk conditions, such as cardiovascular and cerebrovascular diseases, are significant factors leading to an increased number of hospitalizations and deaths due to influenza. As the presence of chronic diseases may mask the clinical features of influenza, the disease remains unrecognized. However, the leading symptoms in these patients are fever and cough. In the course of influenza, complications often occur in high-risk patients, the most severe being pneumonia. Therefore, when symptoms of influenza occur, neuraminidase inhibitor treatment is recommended as early as possible. In the later course of the disease, superinfections with other primarily bacterial pathogens are possible. The immune response to vaccination against influenza in elderly and immunocompromised patients is weaker. However, regular immunization has resulted in reduced morbidity and mortality rates in these patients and is therefore recommended for all high-risk persons.

**Key words:** influenza, clinical features, high-risk persons

Influenca ili gripa relativno je teška bolest dišnog sustava u koje se nerijetko pojavljuju komplikacije. Osobe koje imaju veći rizik od nastanka težih komplikacija bolesti jesu: djeca mlađa od dvije godine, osobe mlađe od 19 godina koje su na dugotrajnoj terapiji salicilatima, trudnice, pretili osobe, osobe starije od 65 godina, bolesnici s kroničnim bolestima pluća, srca, bubrega, jetre, kroničnim endokrinološkim bolestima, kroničnim metaboličkim bolestima, bolesnici koji boluju od neuroloških i neuromišićnih bolesti, imunokompromitirani bolesnici (tablica 1) (1). Influenca, pneumonija i kardiovaskularne komplikacije influence među vodećim su uzrocima mortaliteta u starijih osoba. Uz to, zbog velike koncentracije starijih visokorizičnih bolesnika zatvoreni su kolektivi idealno mjesto za pojavu i širenje influence. U imunokompromitiranih osoba influenza

češće dovodi do hospitalizacije, veće potrošnje antibiotika i primjene invazivnih dijagnostičkih metoda te nerijetko komplikacija i smrtnog ishoda. Imunokompromitirane osobe ne mogu učinkovito odstraniti virus influence iz organizma, što omogućuje dodatnu replikaciju virusa i povećani rizik od nastanka komplikacija. Novi izvještaji potvrđuju da pretili osobe imaju veći rizik od razvoja komplikacija u tijeku pandemijske A/H1N1-influence. S druge strane, tijekom pandemijske influence A/H1N1 smrtni ishodi bilježe se u znatnog broja prethodno zdravih bolesnika (2). Gotovo polovica bolesnika s težim kliničkim oblikom nije imala nijedan čimbenik rizika za komplikacije (3). Isto tako, opisuju se blagi slučajevi bolesti u imunokompromitiranih bolesnika bilo da se radi o sezonskoj ili pandemijskoj A/H1N1-influenci (4, 5).

Tablica 1. Osobito rizične osobe za influencu

- Djeca mlađa od 2 godine
- Osobe mlađe od 19 godina koje su na dugotrajnoj terapiji salicilatima
- Osobe starije od 65 godina
- Trudnice
- Pretile osobe
- Imunokompromitirane osobe zbog bolesti ili terapije (HIV, AIDS, maligne bolesti, osobe s transplantacijom, dugotrajna terapija kortikosteroidima)
- Osobe s kroničnim bolestima:
  - astma
  - neurološke i neuromišićne bolesti
  - kronične plućne bolesti (kronična opstruktivna plućna bolest, cistična fibroza)
  - bolesti srca (kongenitalne srčane bolesti, kongestivno srčano zatajenje i dr.)
  - hematološke bolesti (anemija srpastih stanica)
  - endokrine bolesti (šećerna bolest)
  - bolesti bubrega
  - jetrene bolesti
  - metaboličke bolesti

## Trudnice

Nakon posljednjih pandemija influence porastao je interes za učinak virusa influence na trudnicu i fetus. Tako je tijekom pandemije 1918. godine zabilježen veći broj abortusa, prijevremenih poroda, kao i smrtnih slučajeva trudnica (6). Za vrijeme azijske pandemije registriran je veći broj prirodnih malformacija novorođenčadi, ponajprije središnjega živčanog sustava (7).

Trudnice, osobito one u drugom i trećem trimestru trudnoće imaju veći rizik od nastanka srčanih ili plućnih komplikacija tijekom influence (8). Isto tako, teži klinički tijek, češće komplikacije bolesti, poglavito primarna virusna pneumonija u prethodno zdravih trudnica s pandemijskom A/H1N1-influencom nerijetko se pojavljuju (9). Pneumonija može progredirati prema razvoju akutnoga respiratornog distress sindroma (ARDS), respiratornoj insuficijenciji koja zahtijeva umjetnu ventilaciju i daljnjem nepovoljnom tijeku bolesti. Prisutnost neke druge bolesti, kao što su astma, imunosupresija, dijabetes ili srčana bolest pridonosi težini bolesti. Vjerojatnost nastanka komplikacije gripe raste s gestacijskom dobi, odnosno vremenom trudnoće. Mehaničke, imunosne i hormonalne promjene tijekom trudnoće odgovorne su za veći rizik od komplikacija gripe u trudnica (10). Nije posve jasan mehanizam učinka virusa influence na fetus. Viremija se, iako rijetko, opisuje u tijeku influence, kao i transplacentarni prijenos virusa (11). Uz to, virus influence može indirektno imati učinak na fetus i u slučaju odsutnosti transplacentarnog prijenosa virusa. Tako vrućica u prvom trimestru trudnoće povećava rizik od nastanka prirodnih malformacija i drugih posljedica na plod

(12). Stoga se u trudnica s influencom preporučuje što ranija terapija antivirusnim lijekovima (tablica 2). Iako ne postoje pouzdani podaci o djelovanju inhibitora neuraminidaze na fetus, korist od terapije premašuje potencijalni rizik za fetus (13). Uz to, u trudnica se preporučuje cijepljenje protiv gripe. Dokazano je da pored zaštite majke, cjepivo smanjuje učestalost gripe u novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 6 mjeseci (14). Prema dosadašnjim izvještajima nisu zabilježene teže nuspojave cjepiva bilo za trudnicu ili novorođenče (15).

Tablica 2. Osobitosti influence u trudnica

- veći rizik od nastanka prirodnih malformacija
- veći broj srčanih i plućnih komplikacija
- broj komplikacija raste s gestacijskom dobi
- česta primarna virusna pneumonija (pandemijski virus A/H1N1)
- preporučuje se terapija inhibitorima neuraminidaze
- preporučuje se cijepljenje

## Imunokompromitirani bolesnici

### Osobe zaražene HIV-om

Osobe zaražene HIV-om osjetljivije su na infekciju virusom influence, produženi su replikacija i izlučivanje virusa, duže je trajanje simptoma i veći mortalitet (16). Uvođenje antiretrovirusne terapije u tu populaciju dovelo je do smanjenja broja komplikacija, kao i hospitalizacija zbog influence. Klinički znakovi i simptomi bolesti slični su onima u osoba koje nisu zaražene HIV-om, odnosno dominiraju vrućica, kašalj, hunjavica, opće lošije osjećanje, glavobolja i bol u mišićima. Bilježi se veća prevalencija pandemijske A/H1N1-influence u toj nego u općoj populaciji. Isto tako, bolesnici zaraženi HIV-om s pandemijskom A/H1N1-influencom češće imaju simptome sa strane gastrointestinalnog trakta (povraćanje, proljev, bol u trbuhu), dok su težina bolesti i mortalitet slični onima u općoj populaciji (17). Cijepljenje u HIV-pozitivnih bolesnika nešto je manje učinkovito nego u zdrave populacije. Serološki odgovor na cijepljenje korelira s brojem CD4-limfocita, omjerom CD4 i CD8-limfocita, a u obrnutoj je korelaciji sa stadijem bolesti (tablica 3) (18). Dobar učinak cjepiva bilježi se u bolesnika koji imaju broj CD4-limfocita  $>100/\mu\text{L}$  i  $<30.000$  kopija/mL HIV-a (16). S druge strane, bolesnici s AIDS-om imaju slabiji imunski odgovor na cijepljenje protiv influence. Razina kopija HIV-a ima veće značenje od broja CD4-limfocita na imunski odgovor organizma na cjepivo. Poznato je da cjepivo u osoba zaraženih HIV-om može dovesti do povećane razine kopija HIV-a i/ili pada broja CD4-limfocita, najčešće prolazno i bez bitnih reperkusija na osnovnu bolest.

Tablica 3. Osobitosti influence u osoba zaraženih HIV-om

- produžena replikacija i izlučivanje virusa
- simptomi bolesti slični onima u osoba iz opće populacije
- u pandemijskoj influenci A/H1N1 češći simptomi sa strane probavnog sustava
- cijepljenje je manje učinkovito
- imunosni odgovor na cijepljenje korelira s brojem CD4-limfocita

## Bolesnici s transplantiranim solidnim organima

Postoje značajne razlike u incidenciji influence između primalaca solidnih organa. Veća incidencija influence opisuje se u bolesnika koji su imali presađena pluća nego onih s jetrom i bubregom (tablica 4) (19).

Tablica 4. Osobitosti influence u bolesnika s transplantiranim solidnim organom

- imaju nedovoljnu razinu zaštitnih protutijela
- najveća incidencija u bolesnika s presađenim plućima
- obliterirajući bronhiolitis čest razlog odbacivanja presatka
- vodeći simptomi: opća slabost, vrućica, kašalj, mialgije i dispneja
- primarna virusna pneumonija česta komplikacija
- dobar učinak antivirusnih lijekova
- lošiji imunosni odgovor na cijepljenje
- preporučuje se redovito cijepljenje (6 mjeseci nakon transplantacije)

Za to postoji više razloga kao što su smanjenje sekretornih protutijela u plućnom presatku, oštećenje respiratornog epitela ili oštećenje limfatičke drenaže presađenih pluća koja su primarno mjesto infekcije, oslabljenog refleksa kašlja zbog denervacije transplantiranih pluća, oštećenje mukocilijarnog aparata i direktno izlaganje alotransplantata okolišu. Klinička slika influence u tih bolesnika može biti različita intenziteta, ovisno o stupnju imunosupresije, tipu transplantata i virulenciji virusa. Ti bolesnici uzimaju imunosupresivne lijekove koji mijenjaju imunosne mehanizme. Stoga oni mogu imati teži klinički tijek influence i lošiji imunosni odgovor na cjepivo. Smatra se da je najvažniji čimbenik u slabijoj obrani od influence u bolesnika s transplantiranim organom nedovoljna razina serumskih protutijela koja inhibiraju hemaglutinin. Istraživanja bolesnika s transplantiranim organom nakon cijepljenja pokazuju da se u značajno nižeg postotka tih osoba razvije protektivna razina protutijela u odnosu prema zdravim osobama (20). Poznato je da influenza inducira imunosne mehanizme u presatka i tako dovodi do akutne reakcije odbacivanja u tih bolesnika (19, 21). U bolesnika s presađenim plućima patohistološka analiza dijagnosticira obliterirajući bronhiolitis koji se smatra glavnim razlogom kraćeg pre-

življenja tih bolesnika nakon transplantacije. Karakteriziran je fibroznom destrukcijom malih dišnih putova i glavni je razlog za odbacivanje presatka, morbiditet i mortalitet tih bolesnika (19). Vjeruje se da virusna infekcija pojačano stimulira celularni imunitet koji u konačnici dovodi do odbacivanja presatka. Vodeći simptomi influence u bolesnika koji imaju presađen solidni organ opća su slabost, mialgije/artralgijske, vrućica, kašalj i dispneja. Primarna virusna pneumonija opisuje se u oko polovice bolesnika, a sekundarna bakterijska u gotovo petine bolesnika. Uz to kad se pojavljuju i druge komplikacije kao što su miokarditis, miozitis i obliterirajući bronhiolitis. U bolesnika nakon transplantacije pluća influenza se nerijetko prezentira simptomima gastrointestinalnog sustava. Pandemijska influenza A/H1N1 isto tako uzrokuje značajan morbiditet i mortalitet u bolesnika s transplantiranim solidnim organima. U jednome multicentričnom istraživanju s dokazanom pandemijskom A/H1N1-influencom 71% bolesnika s transplantiranim solidnim organima bilo je hospitalizirano, u 30% razvila se pneumonija, 16% liječeno je u JIL-u, a umrlo je 4% bolesnika (22).

Liječenje inhibitorima neuraminidaze pokazalo je dobar učinak u bolesnika s transplantacijom poglavito ako je liječenje započeto unutar 48 sati od prvih simptoma bolesti. Bolesnici s težim kliničkim tijekom bolesti mogu dobiti dvostruku dozu antivirusnog lijeka. Prema preporukama Američkog društva za transplantaciju liječenje inhibitorima neuraminidaze potrebno je započeti neovisno o trajanju simptoma influence (23). Cijepljenje protiv influence preporučuje se svake godine za sve bolesnike s transplantiranim solidnim organom, s tim da prvo cijepljenje počinje oko 6 mjeseci nakon transplantacije (23). Isto tako, budući da je čest prijenos virusa iz njegove najbliže okoline, cijepljenje se preporučuje i za njihove kućne kontakte kao važna preventivna mjera. Titar protutijela nakon cijepljenja u bolesnika s transplantacijom, iako je manji nego u zdravih osoba, u većine ima zaštitni učinak (24-26). U najvećoj mjeri ovisi o režimu imunosupresivne terapije. Dokazano je da kortikosteroidna terapija nema učinka na djelotvornost cjepiva (27). Živo cjepivo protiv gripe koje rabe neke zemlje kontraindicirano je u tih bolesnika jer može uzrokovati tešku bolest.

## Bolesnici s transplantiranom koštanom srži

Bolesnici nakon transplantacije koštane srži često imaju težu kliničku sliku influence, produženo vrijeme izlučivanja virusa i veću pojavnost razvoja rezistencije na antivirusne lijekove (tablica 5). Rizični čimbenik za razvoj težeg oblika bolesti jest rana infekcija nakon transplantacije te izrazita limfopenija (28, 29). Intenzivni kemoterapijski tretman i iradijacija prije transplantacije koštane srži u tih bolesnika dovode do značajne imunosupresije i nekoliko mjeseci nakon transplantacije. Uz to, moguće su i druge komplikacije transplantata kao što su zakasnjelo prihvaćanje presatka te bolest presatka protiv domaćina koje dovode do

Tablica 5. Osobitosti influence u bolesnika s transplantiranom koštanom srži

- produženo vrijeme izlučivanja i veća pojavnost rezistencije
- rana infekcija nakon transplantacije i limfopenija čimbenici su rizika od teže bolesti
- klinička slika slična onoj u imunokompetentnih osoba
- primarna virusna pneumonija relativno česta i teška komplikacija
- dobar učinak antivirusnih lijekova (katkad dvostruko viša doza)
- slabiji imunوسي odgovor na cijepljenje
- preporučuje se redovito cijepljenje (šest mjeseci nakon transplantacije)

prolongirane imunosi disfunkcije (1). U većine bolesnika s transplantiranom koštanom srži influenza se klinički prezentira slično kao u imunokompetentnih osoba. Dominiraju simptomi sa strane gornjeg dijela dišnog sustava: grlobolja, hunjavica, lošije osjećanje i glavobolja (30). Opći simptomi kao što su vrućica, mialgije i umor mogu biti slabije izraženi ili odsutni. Kao komplikacija bolesti može se razviti pneumonija koja može dovesti do respiratorne insuficijencije i na kraju do smrtnog ishoda. Progresija infekcije iz gornjeg u donji dio dišnog sustava pojavljuje se oko tjedan dana od prvih simptoma bolesti (27). Klinički i radiološki pneumonija se prezentira kao primarna virusna. Rendgenska snimka pluća može otkriti tipične difuzne intersticijske infiltrate, kao i konsolidaciju pojedinih plućnih polja koje sliče bakterijskoj ili gljivičnoj etiologiji (31). Virusna pneumonija može se komplicirati superinfekcijom bakterijom ili gljivom. Stoga se u tih bolesnika preporučuje u sklopu dijagnostičke obrade učiniti bronhoalveolarnu lavažu (BAL) da se otkriju mogući oportunistički patogeni. Najvažniji čimbenik rizika od razvoja pneumonije jest značajna limfopenija (27). Simptomi bolesti uobičajeno traju 1 do 2 tjedna iako može biti produženo izlučivanje virusa. Učinak kortikosteroida na težinu i prognozu bolesti je kontroverzan. Naime, kortikosteroidi vjerojatno produžuju izlučivanje virusa, ali paradoksalno smanjuju upalni odgovor citokina. Opisuju se blaži klinički oblici influence u bolesnika s transplantiranom koštanom srži, bez vrućice i općih simptoma bolesti (1). Smatra se da u tih bolesnika u tijeku influence može biti smanjena produkcija citokina. Bolesnici s pandemijskom influencom A/H1N1 za razliku od sezonske influence znatno češće tijekom bolesti dobiju infekciju donjeg dijela dišnog sustava, hipoksemiju i respiratornu insuficijenciju (32). Ipak, nema razlike u mortalitetu između te dvije skupine bolesnika.

Bolesnike s transplantiranom koštanom srži potrebno je liječiti antivirusnim lijekovima. Oseltamivir se daje u dozi od 2x75 mg tijekom 5 dana. U nekih bolesnika potrebno je dati dvostruko višu dozu, poglavito u onih s virusnom pneumonijom, te u onih koji zbog osnovne bolesti imaju izraženu malapsorpciju (28). Dvostruka doza lijeka preporučuje se u bolesnika s transplantiranim hematopoetskim stanicama i pandemijskom A/H1N1-influencom koji imaju izraženu limfopeniju. Poznato je da ti bolesnici imaju slabiji

imunosi odgovor na cijepljenje protiv gripe. Jedno je istraživanje potvrdilo da se učinkovit imunosi odgovor na cijepljenje protiv gripe u tih bolesnika razvije tek dvije godine nakon transplantacije (33). Ipak, u osoba koje imaju transplantiranu koštanu srž preporučuje se redovito cijepljenje protiv influence šest mjeseci nakon transplantacije. Isto tako, važno je cijepljenje svih kućnih kontakata i medicinskog osoblja tih bolesnika.

### Ostali imunokompromitirani bolesnici

U bolesnika s hematološkim, kao i metastatskim malignim bolestima nerijetko se opisuju protrahirani tijekom bolesti praćen komplikacijama (34). Ti bolesnici podvrgavaju se različitim protokolima kemoterapije koja uzrokuje akutnu i značajnu imunosi supresiju. Stupanj imunosi supresije ovisi o primijenjenim lijekovima, njihovim dozama i trajanju terapije. Bolesnici sa sistemskim lupusom smatraju se imunokompromitiranim ovisno o stupnju aktivnosti bolesti i upotrebi imunosi supresivnih lijekova. Prvi izvještaji opisuju vrućicu i kašalj u većine bolesnika s malignim bolestima u tijeku pandemijske influence A/H1N1 (35). Zahvaćenost donjeg dijela dišnog sustava opisuje se u više od četvrtine bolesnika. Inhibitori neuraminidaze pokazali su se učinkovitima kada se primjenjuju na početku bolesti. Poznato je da je optimalno antivirusni lijek dati unutar 48 sati od početka bolesti. Isto tako, liječenje se preporučuje neovisno o trajanju simptoma bolesti. Naime, potvrđeni su progresija bolesti i razvoj virusne pneumonije u tih bolesnika i nakon prvog tjedna od pojave simptoma bolesti, odnosno klinički učinak u bolesnika koji su se liječili 48 sati nakon početka bolesti (27). Zadnjih godina bilo je pokušaja liječenja bolesnika s tri antivirusna lijeka - oseltamivir, ribavirin i amantadin. No, ne postoje randomizirana istraživanja koja bi potvrdila opravdanost kombinirane antivirusne terapije. Važan čimbenik koji determinira imunosi odgovor na cijepljenje u bolesnika na kemoterapiji jest vrijeme cijepljenja. Imunosi odgovor može biti adekvatan ako se cijepljenje protiv influence provede između dva ciklusa kemoterapije za razliku od cijepljenja u vrijeme kemoterapije. Stoga se u tih bolesnika preporuča provesti redovito cijepljenje, i to dva tjedna nakon ili između dvije kemoterapije (36).

### Starije osobe i bolesnici s kroničnim bolestima

Influenca je glavna infektivna bolest koja je povezana s povećanim rizikom od teških komplikacija i smrti u starijoj dobi. Epidemiološki pokazatelji potvrđuju da najviši mortalitet ("višak smrtnosti") u starijih koincidira s epidemijom influence tijekom zimskih mjeseci (tablica 6) (37). Uzrok smrtnog ishoda može biti sama influenza, ali i dekompenzacija popratnih kroničnih bolesti kao što su ishemička srčana bolest, cerebrovaskularna i šećerna bolest (38). Upalni proces potaknut virusom influence, nerijetko neprepoznat, u najvećoj mjeri odgovoran je za višak smrtnosti od navedenih bolesti (39). Infarkt miokarda pokazuje sezonske varijacije s najvećom incidencijom tijekom



Tablica 6. Osobitosti influence u starijih osoba

- najviši mortalitet tijekom epidemije influence (zimski mjeseci)
- smanjena aktivnost citotoksičnih limfocita
- katkad odsutni tipični simptomi influence
- češći simptomi sa strane donjeg dijela dišnog sustava
- pneumonija relativno česta komplikacija
- *Streptococcus pneumoniae* najčešći uzročnik bakterijske pneumonije
- u bolesnika s kroničnim bolestima pogoršanje osnovne bolesti
- iako je smanjena njegova učinkovitost, cjepivo smanjuje pobol i mortalitet

zimskih mjeseci (40). Influenca značajno inducira akutnu upalu arterijske stijenke i na taj način trigerira destabilizaciju aterosklerotskog plaka koji dovodi do akutnoga koronarnog sindroma (41). U tijeku influence produciraju se brojni proupalni i protrombotski citokini koji uzrokuju disfunkciju endotela, pojačanu viskoznost plazme, tahikardiju i oslobađanje kateholamina. Sama influenza klinički je povezana s fiziološkim distresom, a dehidracija dovodi do hipotenzije i hemokoncentracije, posljedično do hipoksemije i ishemije. S druge strane, influenza je isto tako velik problem u starijoj dobnoj skupini zbog oslabljenog imunskog sustava. Naime, tijekom godina života dolazi do promjene imunskog odgovora, što u starijih osoba dovodi do smanjene aktivnosti citotoksičnih T-limfocita (42). Na taj način smanjena je sposobnost uništavanja epitelnih stanica dišnog sustava koje su inficirane virusom influence. U starijih osoba nerijetko su odsutni tipični simptomi gripe zbog nekoliko razloga: klinička prezentacija gripe ovisi o popratnoj kroničnoj bolesti, oslabljeni imunski sustav u toj dobi, kao i nerijetko uzimanje lijekova koji imaju antipiretski učinak. Starije osobe pokazuju češće simptome sa strane donjeg dijela dišnog sustava, kao što su kašalj, sipnja i bol u prsima (39). Kašalj je njihov najčešći simptom, dok je vrućica u odnosu na mlađe osobe rjeđe prisutna. Simptomi sa strane gastrointestinalnog trakta češći su, poglavito kod virusa influence B. Prisutnost kroničnih bolesti pridonosi težini bolesti. Nekomplicirana influenza uobičajeno traje 1-2 tjedna. Značajna i trajnija nesposobnost može trajati više tjedana nakon preboljele influence. U starijih bolesnika u tijeku influence nisu rijetke teške komplikacije uključujući pneumoniju i pogoršanje postojećih bolesti koje mogu dovesti do hospitalizacije ili smrti. Pneumonija je relativno česta komplikacija i rizik je još veći u osoba s kroničnim kardiopulmonalnim bolestima. Etiologija može biti virusna, bakterijska ili miješana. U primarnoj virusnoj pneumoniji stanje bolesnika može se brzo pogoršavati s mortalitetom koji može biti do 50% unutar prva 4-5 dana bolesti. Kombinirana pneumonija češća je i oko 75% bolesnika s teškom pneumonijom ima sekundarnu bakterijsku infekciju. *Streptococcus pneumoniae* dominantni je uzročnik bakterijskih komplikacija influence zbog svoje pojačane adhezije na epitelne stanice djelovanjem virusne neu-

raminidaze. Uz to, u tijeku epidemije influence uočava se veći broj stafilokoknih pneumonija s visokim mortalitetom.

U bolesnika s astmom u tijeku influence pojavljuje se pogoršanje simptoma osnovne bolesti, a uz to su češće komplikacije. Bolesnici sa šećernom bolesti u pravilu imaju poremećenu regulaciju glikemije koja nerijetko zahtijeva bolnički nadzor i primjenu inzulina. Opisuje se slučaj fulminantnog dijabetesa melitusa tipa 1 u bolesnika koji je prebolio influencu B (43). Bolesnici s neurološkim i neuromuskularnim bolestima imaju najveći rizik od razvoja respiratorne insuficijencije u tijeku influence. Ti bolesnici inače imaju reduciranu funkciju pluća i sposobnost adekvatnog odstranjenja sekreta koji se u tijeku influence dodatno pogoršaju. Bolesnici na hemodijalizi imaju kompleksne i brojne uzroke imunodne disfunkcije što pridonosi težini kliničke slike u tijeku influence. Dekompenzacija jetre nerijetko se opisuje u bolesnika s cirozom jetre koji imaju influencu (44). Primarno mjesto infekcije virusom influence u jetri jest u hepatocitima, a tek su minimalno zahvaćene Kupfferove stanice, žučni vodovi i krvne žile. Dokazana je prisutnost virusnih antigena (hemaglutinina i neuraminidaze) u hepatocitima uz minimalnu upalnu reakciju, a nije dokazana replikacija virusa ni u jetri ni u mozgu (45). Važan mehanizam kojim virus influence oštećuje jetru jest sekundarni poremećaj metabolizma lipida (46). Uz to cirkulirajući citokini i kemokini koji se proizvode tijekom influence pridonose oštećenju hepatocita. Reyeov sindrom bio je dugo godina smatran vodećom komplikacijom jetre tijekom influence sve do otkrića njegove povezanosti s uzimanjem salicilata 1980. godine (47). Pojavljuje se poglavito u djece, iako se opisuju i slučajevi u mlađih odraslih s visokim mortalitetom. Poremećeni metabolizam mitohondrija dovodi do zatajenja jetre i encefalopatije (48).

Epidemiološka istraživanja potvrdila su da cijepljenje protiv influence smanjuje rizik od srčane dekompenzacije, ponovnoga srčanog infarkta i moždanog udara u starijih osoba iako je smanjena učinkovitost cjepiva u toj populaciji (48). U cijepljenih starijih osoba registrira se smanjenje broja hospitalizacija zbog srčanih i cerebrovaskularnih bolesti, kao i redukcija mortaliteta tijekom sezone influence (49).

## Zaključak

Influenca je relativno teška bolest s nerijetkom pojavom komplikacija u osobito rizičnih osoba. Vodeći simptomi bolesti su vrućica i kašalj. Pneumonija je relativno česta i najteža komplikacija. U kroničnih bolesnika nerijetko dolazi do pogoršanja osnovne bolesti. Imunokompromitirani bolesnici imaju produženo vrijeme izlučivanja virusa. Inhibitori neuraminidaze pokazuju dobar klinički učinak. Liječenje je potrebno započeti odmah na početku bolesti. Imunosni je odgovor na cijepljenje u starijih osoba, kroničnih i imunokompromitiranih bolesnika slabiji. Ipak, cijepljenje protiv influence u tih bolesnika dovodi do pada morbiditeta i mortaliteta.

## Literatura

1. KUNISAKI KM, JANOFF EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009;9:493-504.
2. NGUYEN-VAN-TAM JS, OPENSHAW PJ, HASHIM A, GADD EM, LIM WS, SEMPLE MG i sur. Risk factors for hospitalization and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). *Thorax* 2010;65:645-51.
3. CHOWELL G, BERTOZZI SM, COLCHERO MA, LOPEZ-GATELL H, ALPUCHE-ARANDA C, HERNANDEZ M i sur. Severe respiratory disease concurrent with circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-9.
4. LJUNGMAN P, ANDERSSON J, ASCHAN J, BARKHOLT L, EHRNST A, JOHANSSON M i sur. Influenza A in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1993;17:244-7.
5. REDELMAN-SIDI G, SEPKOWITZ KA, HUANG CK i sur. 2009 H1N1 influenza infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J of Infect* 2010;60:257-63.
6. HARRIS JW. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 1919;72:978-80.
7. COFFEY VP, JESSOP WJE. Maternal influenza and congenital deformities. A follow-up study. *Lancet* 1963;281:748-51.
8. NEUZIL KM, REED GW, MITCHEL EF, SIMONSEN L, GRIFFIN MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-102.
9. JAMIESON DJ, HONEIN MA, RASMUSSEN SA, WILLIAMS JL, SWERDLOW DL, BIGGERSTAFF MS i sur. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.
10. JAMIESON DJ, THEILER RN, RASMUSSEN SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1638-43.
11. IRVING WL, JAMES DK, STEPHENSON T, LAING P, JAMESON C, OXFORD JS i sur. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000;107:1282-9.
12. MORETTI ME, BAR-OZ B, FRIED S, KOREN G. Maternal hyperthermia and risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005;16:216-9.
13. RASMUSSEN SA, JAMIESON DJ, MACFARLANE K, CRAGAN JD, WILLIAMS J, HENDERSON Z i sur. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health* 2009;99(Suppl.2):S248-52.
14. ZAMAN K, ROY E, ARIFEEN SE, RAHMAN M, RAQIB R, WILSON E i sur. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555-64.
15. MAK TK, MANGTANI P, LEESE J, WATSON JM, PFEIFER D. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:44-52.
16. FINE AD, BRIDGES CB, DE GUZMAN AM, GLOVER L, ZELLER B, WONG SJ i sur. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. *Clin Infect Dis* 2001;32:1784-91.
17. PETERS PJ, SKARBINSKI J, LOUIE JK, JAIN S, NEW YORK CITY DEPARTMENT OF HEALTH SWINE FLU INVESTIGATION TEAM, ROLAND M i sur. HIV-infected hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (pH1N1)-United States, spring and summer 2009. *Clin Infect Dis* 2011;52:183-8.
18. JACKSON CR, VAVRO CL, VALENTINE ME, PENNINGTON KN, LANIER ER, KATZ SL i sur. Effect of influenza immunization on immunologic and virologic characteristics of pediatric patients infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:200-4.
19. VILCHEZ RA, McCURRY K, DAUBER J, LACONO A, GRIFFITH B, FUNG J i sur. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transpl Dis* 2002;2:287-91.
20. BLUMBERG EA, ALBANO C, PRUETT T, ISAACS R, FITZPATRICK J, BERGIN J i sur. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:295-302.
21. GARANTZIOTIS S, HOWELL DN, McADAMS HP, DAVIS RD, HENSHAW NG, PALMER SM. Influenza pneumonia in lung transplant recipients: clinical features and association with bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest* 2001;119:1277-80.
22. KUMAR D, MICHAELS MG, MORRIS MI, GREEN M, AVERY RK, LIU C i sur. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:521-6.
23. American Society of Transplantation. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl.10):160-3.
24. BRIGGS WA, ROZEK RJ, MIGDAL SD, SHILLIS JL, BRACKETT RG, BRANDON FB i sur. Influenza vaccination in kidney transplant recipients: cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med* 1980;92:471-7.
25. FRAUND S, WAGNER D, PETHIG K, DRESCHER J, GIRGSDIES OE, HAVERICH A. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:220-5.
26. BURBACH G, BIENZLE U, STARK K, RAYES N, NEUHAUS R, SERKE S i sur. Influenza vaccination in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:753-5.
27. KUBIET MA, GONZALES-ROTHU RJ, COTTEY R, BENDER BS. Serum antibody response to influenza vaccine in pulmonary patients receiving corticosteroids. *Chest* 1996;110:367-70.
28. NICHOLS WG, GUTHRIE KA, COREY L, BOECKH M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1300-6.
29. KHANNA N, STEFFEN I, STUDD JD, SCHREIBER A, LEHMANN T, WEISSER M i sur. Outcome of influenza infections in outpatients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009;11:100-5.
30. CASPER C, ENGLUND J, BOECKH M. How I treat influenza in patients with hematologic malignancies. *Blood* 2010;115:1331-42.
31. KIM YJ, BOECKH M, ENGLUND JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:222-42.

32. CHOI SM, BOUDREAULT AA, XIE H, ENGLUND JA, COREY L, BOECKH M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2011;117:5050-6.
33. ENGELHARD D, NAGLER A, HARDAN I, MORAG A, AKER M, BACIU H i sur. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogenic T cell-depleted and autologous BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:1-5.
34. STROUSE JJ, RELLER ME, BUNDY DG, AMOAKO M, CANCIO M, HAN RN i sur. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2010;116:3431-4.
35. REDELMAN-SIDI G, SEPKOWITZ KA, HUANG CK, PARK S, STILES J, EAGAN J i sur. Pandemic H1N1 influenza infection in cancer patients. Presented at the Annual meeting of the infectious disease society of America, Philadelphia, PA, November 1, 2009. Abstract LB-51.
36. ARROWOOD JR, HAYNEY MS. Immunization recommendations for adults with cancer. *Ann Pharmacother* 2002;36:1219-29.
37. SIMONSEN L, CLARKE MJ, WILLIAMSON DW, STROUP DF, ARDEN NH, SCHONBERGER LB. The impact of influenza epidemics on mortality: Introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997;87:1944-50.
38. GLEZEN WP, PAYNE AA, SNYDER DN, DOWNS TD. Mortality and influenza. *J Infect Dis* 1982;146:313-21.
39. GOVAERT TM, DINANT G, ARETZ K, KNOTTNERUS JA. The predictive value of influenza symptomatology in elderly people. *Fam Pract* 1998;15:16-22.
40. SHETH T, NAIR C, MULLER J, YUSUF S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1916-9.
41. MADJID M, ABOSHADY I, AWAN I, LITOVSKY S, CASSCELLS SW. Influenza and cardiovascular disease. *Tex Heart Inst J* 2004;31:4-13.
42. CASTLE S, UYEMURA K, WONG W, MODLIN R, EFFROS R. Evidence of enhanced type 2 immune response and impaired upregulation of a type 1 response in frail elderly nursing home residents. *Mech Ageing Dev* 1997;94:7-16.
43. SANO H, TERASAKI J, TSUTSUMI C, IMAGAWA A, HANA-FUSA T. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus after influenza B infection. *Diab Met Clin Pract* 2008;79:8-9.
44. DUCHINI A, VIERNES EM, NYBERG LM, HENDRY RM, POCKROS PJ. Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A. *Arch Intern Med* 2000;160:113-5.
45. DAVIS LE, KORNFIELD M. Mouse influenza B virus following intravenous administration in mice. *Am J Pathol* 1986;122:190-2.
46. KANG ES, LEE HJ, BOULET J, MYERS LK, COOK GA, OLSON G. Acute alterations in the regulation of lipid metabolism after intravascular re-exposure to a single bolus of homologous virus during influenza B infection in ferrets: possible model of epiphenomena associated with influenza. *Int J Exp Pathol* 1991;72:319-27.
47. MONTO AS. The disappearance of Reye's syndrome - A public health triumph. *N Engl J Med* 1999;340:1423-4.
48. HARDIE RM, NEWTON LH, BRUCE JC, GLASGOW JF, MOWAT AP, STEPHENSON JB i sur. The changing clinical pattern of Reye's syndrome, 1982-1990. *Arch Dis Child* 1996;74:400-5.
49. NICHOL KL, NORDIN J, MULLOOLY J, LASK R, FILLBRANDT K, IWANE M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-32.

**Adresa za dopisivanje:***Prim. dr. sc. Ivan Puljiz, dr. med.**Odjel za opću infektologiju**Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"**10000 Zagreb, Mirogojska 8**e-mail: ipuljiz@bfm.hr***Primljeno/Received:**

3. 6. 2011.

June 3, 2011

**Prihvaćeno/Accepted:**

7. 6. 2011.

June 7, 2011