

Миољуб Ристић¹, Зорица Шегуљев¹,
Владимир Петровић¹ Горана Ћосић¹,
Весна Милошевић², Јован Матијасевић³,
Јасминка Недељковић⁴

¹Институт за јавно здравље Војводине,
Центар за контролу и превенцију болести,
Нови Сад, Србија

²Институт за јавно здравље Војводине,
Центар за вирусологију, Нови Сад, Србија

³Институт за плућне болести Војводине,
Сремска Каменица, Србија

⁴Институт за вирусологију, вакцине и серуме Торлак,
Београд, Србија

Резултати надзора над грипом током пандемијске и постпандемијских сезона у АП Војводини, Србија

Кључне речи:

инфлуенца,
сентинел надзор,
пандемијска инфлуенца,
вирусолошки надзор

Сажетак

Увод. Иако је инфлуенца најдуже и највише изучавана заразна болест, до данас се није много постигло у спречавању и сузбијању овог обољења. Многе заразне болести су данас елиминисане или је њихово јављање значајно смањено, али је инфлуенца задржала епидемијски и пандемијски карактер. Епидемије инфлуенце се јављају сваке године. У земљама северне хемисфере епидемије имају сезонски карактер. Пораст броја оболелих је суперпониран, односно поклапа се са почетком зимског периода. Пандемије се јављају у дужим временским интервалима и узроковане су новим подтипovima вируса.

Циљ рада. Анализирати епидемиолошке карактеристике инфлуенце кроз надзор над грипом током три сезоне праћења.

Метод. Подаци за анализу потичу из епидемиолошког надзора над грипом кроз предострожни (сентинел) надзор, вирусолошки надзор и надзор над тешким акутним респираторним дистрес синдромом. Мрежу сентинел лекара чинили су лекари из државног сектора, лекари опште медицине и педијатри, а у јединицама интензивне терапије специјалисти ургентне медицине и пулмолози. Координатори надзора су били стручњаци Института за јавно здравље Војводине, Нови Сад.

Резултати. У АП Војводини, током пандемијске године надзора над грипом, стопа инциденције је изнад средњег прага интензитета у периоду од 45. недеље текуће године до 1. недеље наредне године, док су у постпандемијском периоду вредности стопа инциденције изнад прага средњег интензитета у периоду од 1. до 11. недеље (сезона 2010/2011), односно од 11. до 14. недеље (сезона 2011/2012) надзора. Током пандемијске и наредне године у узорцима болесничког материјала (брис грла/носа) доминира инфекција вирусом грипа тип А подтип H1N1, а у сезони 2011/2012 инфекција вирусом грипа тип А подтип H3N2. Током пандемијске године укупан број умрлих је 32, а током наредне сезоне 6, док у последњој сезони надзора нису регистровани смртни исходи од грипа. Највеће процентуално учешће умрлих је у узрасту од 40 до 59 година и износи 55,3% (21/38).

Закључак. Вирус инфлуенце је константно присутан у популацији, с различитим интензитетом активности од године до године. Обољење се најчешће региструје у предшколском и школском узрасту, али су смртни исходи због грипа најчешће регистровани међу радно активним становништвом.

Увод

Грип је обољење од кога оболевају особе свих узраста, а највећа учесталост оболевања од грипа је у узрасту испод 20 година живота. Стопе морталитета од грипа су веће код старијих особа. Различити чиниоци утичу на исход болести након оболевања од грипа. Обољење има неповољнији исход уколико је удружено са неким од коморбидитета (кардиоваскуларна обољења, пушење, пулмоналне сметње, метаболички поремећаји, малигне болести и трудноћа). У најризичнију групу спадају оболеле особе старије од 65 година, које имају и неку од поремаћаја на кардиоваскуларном или респираторном систему¹.

Циљ рада

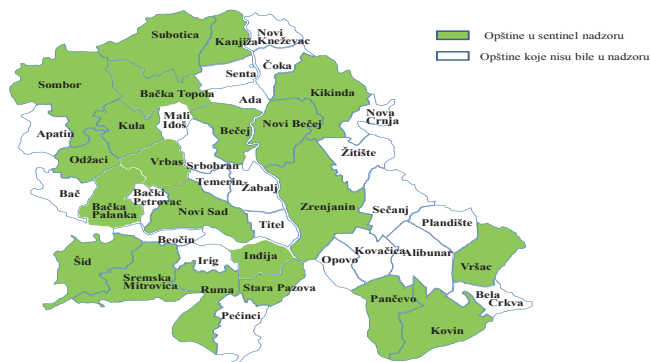
Циљ рада је био да се на основу анализе резултата спровођења надзора над грипом утврде епидемиолошке карактеристике вируса грипа кроз три врсте надзора над грипом.

Метод

У раду су сумирана искуства из сентинел надзора над обољењима сличним грипу и вирусолошког надзора над грипом током пандемијског и постпандемијског периода у три сезоне (2009/10/11/12) у АП Војводини са два милиона становника.

Надзор над грипом током три сезоне праћења је почињао у октобру текуће године и трајао до последње недеље месеца маја наредне године. Праћене су и карактеристике пацијената који су због основне болести хоспитализовани у јединице интензивне неге. Епидемиолошки надзор над грипом у АП Војводини, као и у остатку Републике Србије, током јесени и зиме у сезонама 2009/10/11/12. је спроведен у складу са препорукама Европског центра за контролу болести - ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) од септембра 2009² и у складу с препорукама Светске здравствене организације^{3,4}.

У надзор су укључена 93 (сезоне 2009/2010 и 2010/2011) лекара из 19 општина, односно 97 (сезона 2011/2012) лекара из 21 од укупно 42 општине АП Војводине (Графикон 1).



Графикон 1. Општине АП Војводине предвиђене за сентинел надзор над грипом

Сентинел лекари, предвиђени за учествовање у надзору, недељно су пријављивали обољења слична грипу и акутне респираторне инфекције према узрастним групама (0-4, 5-14, 15-64 и преко 65 година живота), а податке су недељно достављали Институту за јавно здравље Војводине.

На основу пристиглих података, процењиван је број оболелих у стопама инциденције на 100.000 становника и у односу на вредности историјских епидемијских прагова за грип за територију АП Војводине. Узорковање болесничког материјала су спроводили сентинел лекари и лекари из јединице интензивне неге у Сремској Каменици. Узорци (брис грла/носа) су транспортовани од места узорковања ка Институту за јавно здравље Војводине и Институту за вирусологију, вакцине и серуме Торлак, Београд.

Кандидати за узорковање болесничког материјала били су пацијенти који су испуњавали критеријуме дефиниција случаја обољења сличног грипу и акутног респираторног дистрес синдрома, према стручно методолошком упутству датом од стране Института за јавно здравље Србије, за актуелну сезону.

Дефиниција случаја обољења сличног грипу је била: обољење слично грипу је акутна респираторна болест са почетком у претходних 7 дана са измереном температуром од 38°C или изнад 38°C и кашљем.

Дефиниција случаја за акутни респираторни дистрес синдром је била:

1. Хипоксија резистентна на оксигенотерапију (6-8 l/min кисеоника преко маске за неинвазивну респираторну потпору);
2. Хилусна петелјка уобичајеног изгледа (на графији плућа), и једно од два следећа мерила:
 - PCV (капиларни притисак у плућима) испод 18 mmHg или индекс оксигенације PaO_2 (mmHg)/ FiO_2 (изражава се као децимални број) ≤ 200 ;

- ултразвучним прегледом срца виђена лева комора нормалног изгледа и функције.

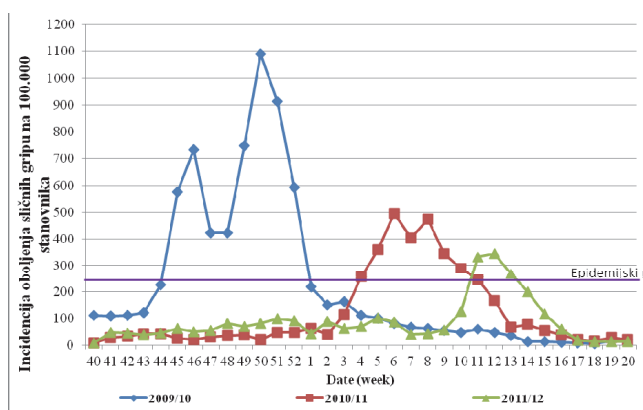
Вирусолошки надзор над грипом је укључивао сентинел лекаре и лекаре из Јединице интензивне терапије Института за плућне болести Војводине. Лабораторијска потврда грипа је рађена *PCR* методом⁵.

У факторе ризика за настанак компликација оболевања од грипа уврштени су астма, хронична опструктивна болест плућа, хронично бубрежно обољење, хронично кардиоваскуларно обољење, гојазност, шећерна болест, трудноћа, малигно обољење, хронично неуролошко обољење, малнутриција и *HIV* инфекција.

Резултати

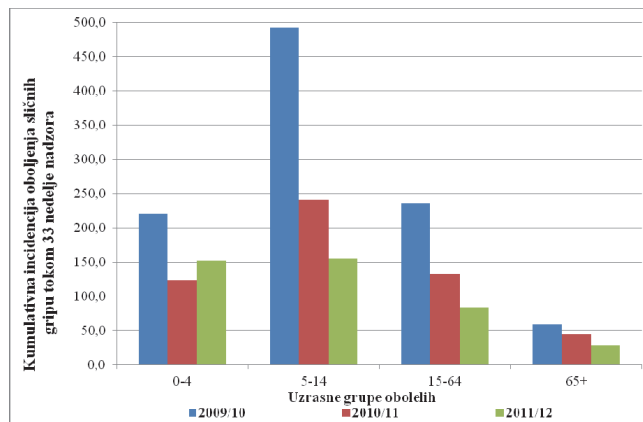
У АП Војводини, активност вируса грипа се прати сентинел надзором над грипом од 2004/2005. године. Сентинел надзором је покривено 5% укупне популације Војводине.

Током **пандемијске године**, на основу регистрованих стопа инциденције обољења сличних грипу, интензитет клиничке активности вируса грипа је изнад средњег прага (*Inc.* 246,3/100.000) за територију АП Војводине у периоду од 45. до 52. недеље надзора са пиком оболевања у 50. недељи (*Inc.* 1090,3/100.000). Током **наредне две сезоне** сентинел надзора интензитет клиничке активности вируса је изнад средњег прага активности у периодима од 4. до 10. недеље (сезона 2010/2011), односно од 11. до 13. недеље надзора (сезона 2011/2012), (Графикон 2).



Графикон 2. Стопе инциденције обољења сличних грипу током сезона 2009/10/11/12 на 100.000 становника АП Војводине

На основу вредности кумулативне инциденције по узрасту током три сезоне надзора над обољењима сличним грипу у АП Војводини, уочљиво је да је у свакој сезони највећи број оболелих регистрован у узрасту од 5 до 14 година, а најмањи број оболелих у узрасту преко 65 година. Током последње сезоне надзора регистрован број оболелих у узрастима 0-4 и 5-14 година је приближно једнак (*Inc.* 152,6/100.000: *Inc.* 155,6/100.000), (Графикон 3).

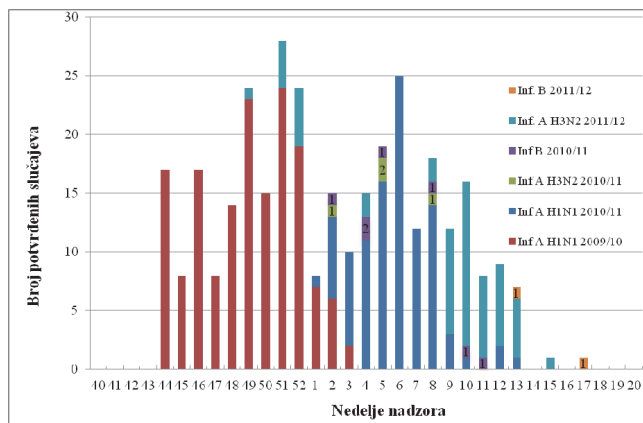


Графикон 3. Узрасно специфична стопа инциденције обољења сличних грипу кроз 3 сезоне надзора на 100.000 становника АП Војводине

Резултати вирусолошког надзора над грипом показују да је током **пандемијске сезоне** надзора једини изолат био вирус грипа тип *A (H1N1)*. Ради постављања дијагнозе инфлуенце *A (H1N1)* узоркована су 443 узорка болесничког материјала (брис грла/носа). У 36,1% (160/443) узорка добијен је позитиван резултат. Највећи број (24) потврђених случајева инфекције регистрован је у 51. недељи надзора, што се поклапа са највећом активношћу вируса током сентинел надзора над обољењима сличним грипу.

У оквиру вирусолошког надзора у **сезони 2010/2011**, од укупно 213 тестираних узорка болесничког материјала, инфекција је потврђена у 112 узорка - инфлуенца *A (H1N1)* код 90% (101/112), тип *B* код 6,3% (7/112), а инфлуенца *A (H3N2)* код 3,6% (4/112). Највећи број потврђених случајева (22%) инфекције регистрован је током 6 недеље надзора, када је регистрован и највећи интензитет клиничке активности вируса грипа (*Inc.* 496,3/100.000).

Током **последње сезоне** надзора доминира инфекција вирусом инфлуенце *A (H3N2)* са учешћем 96,5% (55/57) од свих потврђених случајева тестираних узорка (Графикон 4).

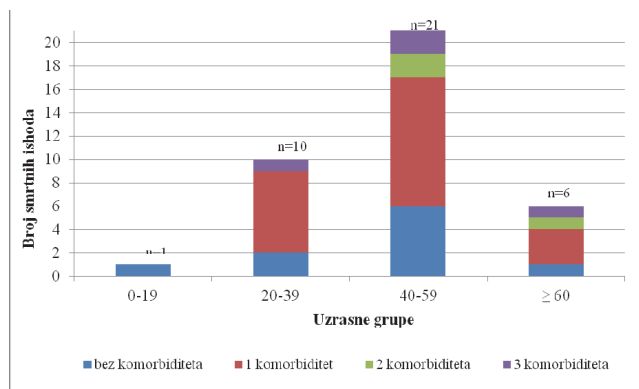


Графикон 4. Резултати вирусолошког надзора над грипом током сезона 2009/10/11/12. на територији АП Војводине

Просечна старост 38 оболелих особа са смртним исходом од грипа током сезона 2009/2010 и 2010/2011 је 47,1 (ранг: 12 до 76 година), а код свих умрлих потврђена је инфекција вирусом инфлуенце *A (H1N1)*. Сви оболели са смртним исходом су лечени у јединици интензивне терапије и били су на респиратору. Број дана од почетка болести до регистравања смртног исхода је у интервалу од 1 до 56 дана (просечно 14,3 дана), а просечна дужина болничког лечења пре смртног исхода је 9,7 дана (ранг: 0 до 50 дана). Током последње сезоне надзора (2011/2012. година) нису регистровани смртни исходи због грипа.

Гојазност има највеће учешће као коморбидитетни фактор и регистрована је код 36,8% (14/38) умрлих.

Од укупно 38 умрлих (стопа морталитета за АП Војводину 1,9/100.000), у узрасту од 20 до 59 година живота оболело је 81,6% (31/38) пацијената, а највеће процентуално учешће од 55,3% (21/38) случајева имали су оболели са једним коморбидитетом, док ¼ умрлих није имала ниједан коморбидитет (Графикон 5).



Графикон 5. Број коморбидитета код оболелих од грипа са смртним исходом у сезонама надзора 2009/10/11 по узрастним групама на територији АП Војводине

Дискусија

У раду су приказане епидемиолошке карактеристике грипа преко сентинел надзора над грипом, вирусолошког надзора и надзора над акутним респираторним дистрес синдромом у три сезоне (2009/10/11/12).

Током пандемијске сезоне 2009/10. надзора над грипом, највеће вредности стопа инциденције у АП Војводини, као и земљама у окружењу (Словенија, Румунија, Мађарска), регистроване су у периоду од 45. до 52. недеље надзора. За разлику од пандемијске године, у постпандемијским сезонама надзора над грипом у АП Војводини, као и земљама у окружењу (Словенија, Хрватска, Црна Гора, Румунија, Бугарска) највећи број случајева обољења сличних грипу регистрован је са почетком календарске године. Једино је у Азербејџану током сезона 2010/11/12. и у Енглеској током сезоне 2010/2011. највећи број обољења сличних грипу регистрован у периодима године као у време пандемије⁶.

Као последица ранијег прокуживања вирусом грипа најстарије популације, резултати нашег истраживања показују да је највећи број оболелих у све три сезоне праћења у узрасту од 5 до 14 година а најмањи у узрасту преко 65 година, што је у складу са резултатима других земаља током пандемијске године надзора над грипом⁷⁻⁹.

Резултати истраживања показују да је у време епидемије грипа учешће акутног респираторног дистрес синдрома, изазваног *H1N1* инфекцијом, у Јединицима интензивне терапије у распону од 49% до 72% од укупног броја хоспитализованих по свим узроцима оболевања^{10,11}.

Слично објављеним резултатима других земаља^{12,13}, у нашем истраживању најчешћи коморбидитет код фаталних исхода оболевања од грипа су гојазност и кардиоваскуларне болести.

Истраживања Моргана (*Morgan*) и сарадника¹⁴ су показала да гојазне особе, без обзира на постојање других коморбидитета, имају већи ризик за настанак компликација и смртних исхода услед оболевања од грипа тип *A (H1N1)*. Међутим, резултати других студија нису довели у узрочно-последичну везу гојазност као фактор ризика за настанак смртног исхода у случају оболевања од грипа¹⁵.

Слично нашим резултатима, у студији рађеној у Сицилији¹⁶ код 86% смртних случајева у Јединици интензивне неге током пандемијске године надзора над грипом, регистрован је бар један фактор коморбидитета, од тога код око 60% и више од једног фактора коморбидитета.

Луи (*Louie*) и сарадници¹⁷ у својим истраживањима указују да је трудноћа фактор ризика за настанак компликација након оболевања од грипа.

У нашем истраживању, до смртног исхода је дошло код две здраве труднице, узраста 26 и 32 године, оболеле

од вируса грипа тип *A (H1N1)*. Труднице су биле у *I*, односно *VII* месецу трудноће, а смртни исходи у оба случаја су регистровани 5 дана након почетка болести.

Закључак

Захваљујући епидемиолошком надзору над gripом, утврђено је да је активност вируса инфлуенце била изнад епидемијског прага у АП Војводини током све три сезоне

надзора. Највећи интензитет активности вируса прати и највећи проценат потврђених случајева вируса грипа. Од грипа најчешће оболевају школска деца, а највећи број умрлих, услед инфекције вирусом грипа тип *A (H1N1)*, припада узрасту од 40 до 59 година.

Континуираним спровођењем надзора над gripом и повећањем обухвата имунизацијом свих категорија становништва које су у ризику за настанак компликација, може доћи до значајне редукције оболевања и умирања од грипа.

Mioljub Ristić¹, Zorica Šeguljev¹,
Vladimir Petrović¹, Gorana Čosić¹,
Vesna Milošević², Jovan Matijašević³,
Jasminka Nedeljković⁴

¹Institute of Public Health of Vojvodina,
Center for Disease Control and Prevention,
Novi Sad, Serbia

²Institute of Public Health of Vojvodina,
Centre for Virology, Novi Sad, Serbia

³Institute of Pulmonary diseases of Vojvodina,
Intensive Care Unit, Sremska Kamenica, Serbia

⁴Institute for Virology, Vaccines and Sera Torlak,
Belgrade, Serbia

Results of influenza surveillance during the pandemic and post-pandemic influenza season in AP Vojvodina, Serbia

Key words:

Influenza,
sentinel surveillance,
pandemic influenza,
virological surveillance

Abstract

Introduction. Although influenza is longest and most studied infectious disease, to date, not much has been achieved in preventing and combating this disease. Many infectious diseases are now eliminated or significantly reduced, but only influenza remained epidemic and pandemic character. Influenza epidemics occur every year. Increase in number of patients occurs in early winter. Pandemics occur over long intervals of time and are caused by new subtypes of the influenza virus.

Objective. To analyze the epidemiological characteristics of influenza through surveillance of influenza during 3 seasons of monitoring.

Method. Data for the analysis were gathered from epidemiological surveillance of influenza through sentinel surveillance, virological surveillance and control of severe acute respiratory distress syndrome. Sentinel physician network consisted of doctors from the public sector, general practitioners, pediatricians, and specialists of emergency medicine and pulmonologists from intensive care units. Supervisors were experts from the Institute of Public Health of Vojvodina, Novi Sad. Samples from the patients (nasopharyngeal swabs) were tested by PCR in National Reference Laboratories (Institute of Virology, Vaccines and Sera "Torlak" in Belgrade) and in Institute of Public Health of Vojvodina).

Results. During the pandemic season, based on the recorded incidence or intensity of clinical activity, incidence rate of the influenza virus infections was above the intermediate threshold (246.3) for the territory of Vojvodina in the period from 45th to 52nd week of surveillance with the peak incidence at 50th week (1090.3 / 100,000). In the next two seasons of sentinel surveillance intensity of virus activity threshold was above the average over the period of 4 to 10 weeks (season 2010/11) and of 11 to 13 weeks of surveillance (season 2011/12). The largest number of patients was registered in the age group of 5–14 years, and the lowest number of patients was in age group over 65.

Summarized results of virological surveillance of influenza show that during the **pandemic season** the most frequent isolate was the virus influenza A (H1N1). The largest number (24) of confirmed cases was registered in 51st week of surveillance, which coincided with the highest activity of the virus influenza during sentinel surveillance of ILI. Within virological surveillance in the season **2010/11** out of total of 213 tested samples of patient material, infection was confirmed in 112 samples: influenza A (H1N1) was confirmed in 90% (101/112), type B in 6.3% (7/112) and influenza A (H3N2) in 3.6% (4/112) samples. During the **last season** dominant infection was influenza A (H3N2) with a share of 96.5% (55/57) of all confirmed cases of sentinel and non-sentinel specimens tested.

The average age of the 38 patients with fatal outcome during the seasons 2009/10 and 2010/11 was 47.1 (range: 12 to 76 years), and all were confirmed to infection with influenza virus A (H1N1). Obesity had the largest share as a factor of comorbidity, and was registered in 36.8% (14/38) patients with fatal outcome.

Conclusion. The influenza virus is constantly present in a population with different intensity from year to year. Disease is the most often registered in the preschool and school children, but fatalities due to influenza are usually registered among the working population.

ILI – influenza like illness

A (H1N1)- influenza virus tip A, subtip H1N1

A (H3N2)- influenza virus tip A, subtip H3N2

Literatura References

1. Miroslav AV, Sonja R. *Influenca-flu*. Veterinarski glasnik [Internet]. 2010 [cited 2013 April 8];64(1-2):109-25. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0350-2457/2010/0350-24571002109V.pdf>
2. European Center for Disease Control and Prevention. ECDC. Overview of surveillance of influenza 2009/2010 in EU/EEA. [Internet]. 2009 [cited 2013 April 10]; Available from: <http://tinyurl.com/oq3yacx>
3. World Health Organization. Regional Office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans. [Internet]. 2011 [cited 2013 April 14]; Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf
4. World Health Organization. Interim WHO guidance for the surveillance of human infection with swine influenza A(H1N1) virus. [Internet]. 2009 [cited 2013 April 20]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definitions.pdf
5. World Health Organization. CDC Protocol of Realtime RTPCR for swine influenza A(H1N1) [Internet]. 30.april 2009. [cited 2013 May 8]; Available from: <http://tinyurl.com/dlr2mz>
6. EuroFlu: The WHO European Influenza Network. EuroFlu Weekly Electronic Bulletin Influenza seasons 2009-2010, 2010-2011, 2011-2012. [Internet]. [cited 2013 May 12]. Available from: www.euroflu.org
7. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. *Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study*. Lancet. March 2010;375(9720):1100-8.
8. Sigmundsdottir G, Gudnason T, Ólafsson Ö, Baldvinsdottir GE, Atladottir A, Löve A, et al. *Surveillance of influenza in Iceland during the 2009 pandemic*. Eurosurveillance [Internet]. 2010 [cited 2013 May 15];15(49):pii=19740. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19740>
9. Gilsdorf A, Poggensee G; Working Group Pandemic Influenza A(H1N1) v. *Influenza A(H1N1)v in Germany: the first 10,000 cases*. Eurosurveillance [Internet]. 2009 [cited 2013 May 23];14(34):pii=19318; Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19318>
10. The ANZIC Influenza Investigators. *Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand*. The New England Journal of Medicine [Internet]. 2009 [cited 2013 May 28];361:1925-34. Available from: <http://tinyurl.com/o5mcuwf>
11. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. *Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada*. JAMA [Internet]. 2009 [cited 2013 Jun 1];302:1872-1879. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184799>
12. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, Altmann D, Krause G, Eckmanns T, et al. *Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany*. Eurosurveillance [Internet]. 2010 [cited 2013 Jun 6];15(49):pii=19741. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19741>
13. Jain S, Kamimoto L, Bramley A, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. *Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States*. April–June The New England Journal of Medicine [Internet]. 2009 [cited 2013 Jun 6];9;361(20):1935-1944. Available from: <http://tinyurl.com/q7pz8ow>
14. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, et al. *Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease*. Public library of science [Internet]. 2010 [cited 2013 Jun 10];5(3):e9694. Available from: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi/10.1371/journal.pone.0009694>
15. Ray DE, Matchett SC, Baker K, Wasser T, Young MJ. *The effect of body mass index on patient outcomes in a medical ICU*. Chest Journal [Internet]. 2005 [cited 2013 Jun 10];127(6):2125-2131. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1083429>
16. Tramuto F, Maida CM, Bonura F, Perna AM, Puzelli S, De Marco MA, et al. *Surveillance of hospitalised patients with influenza-like illness during pandemic influenza A(H1N1) season in Sicily, April 2009 – December 2010*. Eurosurveillance [Internet]. 2011 [cited 2013 Jun 10];16(35):pii=19957. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19957>
17. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. *California Pandemic (H1N1) Working Group: Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California*. The New England Journal of Medicine [Internet]. 2010 [cited 2013 Jun 10];362(1):27-35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0910444>

Примљен • Received: 12/06/2013

Прихваћен • Accepted: 07/08/2013