

Фактори ризика за настанак синдрома акутног респираторног дистреса код особа оболелих од грипа А (H1N1)

Зорана Ђорђевић¹, Зорица Лазић^{2,3}, Олгица Гајовић^{1,3}, Предраг Чановић^{1,3},
Зоран Тодоровић^{1,3}, Жељко Мијаиловић^{1,3}, Зоран Букумирић⁴, Радојица Столић⁵

¹Клиника за инфективне болести, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија;

²Клиника за интерну медицину, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

⁴Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет,
Универзитет у Приштини, Косовска Митровица, Србија;

⁵Медицински факултет, Универзитет у Приштини, Косовска Митровица, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Синдром акутног респираторног дистреса (енгл. *acute respiratory distress syndrome – ARDS*) јесте значајна компликација код особа оболелих од грипа А (H1N1) због тежине болести и неповољног исхода.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се утврде фактори ризика који доводе до развоја ARDS код особа оболелих од грипа А (H1N1), као и исход њиховог лечења.

Методe рада Ова серија случајева обухватила је болеснике који су се лечили у Клиничком центру у Крагујевцу у сезони грипа 2009/2010. године. Подаци су добијени из њихове медицинске документације, а критеријуми за укључење у истраживање постављени су према препорукама Стручно-методолошког упутства за контролу ширења пандемијског грипа у Републици Србији. Подаци су анализирани применом дескриптивних статистичких и метода за испитивање статистичких хипотеза. Анализа зависности урађена је коришћењем просте логистичке регресије. Статистичке хипотезе су испитане на нивоу значајности од 0,05.

Резултати Код 14 испитаника са gripом развио се ARDS и они су чинили студијску групу, док су 34 болесника код којих није дошло до развоја ARDS чинили контролну групу испитаника (усклађивање група извршено је према старости). Проста логистичка регресиона анализа као факторе ризика за настанак ARDS издвојила је: шећерну болест тип 1 или тип 2 ($p=0,028$), висок ниво С-реактивног протеина ($p=0,004$), аспартат-аминотрансферазе ($p=0,006$), урее ($p=0,028$), креатинкиназа ($p=0,001$) и лактат-деhidрогеназа ($p=0,005$) и дужи период који је протекао од појаве симптома обољења до примене специфичне антивирусне терапије ($p=0,021$).

Закључак Истраживање је показало да су шећерна болест, касни почетак примене антивирусне терапије и неке лабораторијске анализе фактори ризика за настанак ARDS код особа оболелих од грипа А (H1N1).

Кључне речи: грип А (H1N1); ARDS; фактори ризика

УВОД

Почетком 2009. године, убрзо након појаве вируса грипа А (H1N1), свет се суочио с његовим брзим ширењем [1, 2]. Због тога је Светска здравствена организација 11. јуна исте године прогласила шесту фазу пандемије грипа [3].

Клинички спектар обољења узрокован новим вирусом грипа био је разнолик. Код већине оболелих особа клиничка слика је била умерене тежине, а само се код неких болесника, услед развоја тежег облика обољења, јавила потреба за болничким лечењем [4]. Према наводима из литературе, тешки клинички облици грипа изазваног вирусом А (H1N1) чешће су се јављали код болесника који су претходно већ имали неко обољење дисајног система, посебно астму, затим болести кардиоваскуларног система, шећерна болест, хроничне болести срца и имунде-

фицијентна стања или били гојазни [5, 6]. Код мањег броја оболелих развио се синдром акутног респираторног дистреса (енгл. *acute respiratory distress syndrome – ARDS*), који је неретко доводио до смрти болесника.

ARDS код одраслих особа је клинички синдром акутне респираторне инсуфицијенције, односно акутног плућног едема насталог услед оштећења паренхима плућа, а испољава се инфилтратима на оба плућна крила, тешком и рефрактерном хипоксемијом и хиперкапнијом. Јавља се током различитих обољења и стања, међу којима су најчешћи сепса, вишеструке повреде и дифузне инфекције плућа [7].

Фактори који су код оболелих од грипа А (H1N1) доприносили настанку ARDS још нису довољно познати. Резултати досадашњих испитивања наводе најчешће астму, кардиоваскуларне болести, шећерну болест, гојазност и трудноћу [8].

Correspondence to:

Zorana ĐORĐEVIĆ
Klinika za infektivne bolesti
Klinički centar Krugujevac
Zmaj Jovina 30, 34000 Krugujevac
Srbija
mdjordjevic25@sbb.rs

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се установе фактори ризика који утичу на настанак ARDS код особа оболелих од грипа А (H1N1), као и исход њиховог лечења.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је урађено у Клиничком центру у Крагујевцу током сезоне грипа 2009/2010. године. Подаци за истраживање добијени су из медицинске документације болесника. Студија је била анамнестичког типа, а њен циљ био је да се процене могући фактори ризика за појаву ARDS у групи хоспитализованих испитаника.

Критеријуми за пријем на болничко лечење прописани су Стручно-методолошким упутством за контролу ширења пандемијског грипа у Републици Србији [9], које је налагало хоспитализацију особа с тешким обликом болести, док су болесници код којих је дијагностикован благ или средње тежак облик обољења лечени у кућним условима под контролом надлежног лекара. У упутству су наведене и дефиниције клиничких облика грипа код одраслих особа:

- Благ облик болести одликују осећај гребња у гуши, сув надражајни кашаљ, цурење из носа, кијавица, благо до умерено повишена температура, малаксалост;
 - Средње тежак облик болести одликују температура преко 38°C, сув надражајни кашаљ, гушобоља, изражена малаксалост, главобоља, кијавица, болови у мишићима и зглобовима, дијареја;
 - Тежак облик болести, поред симптома и знакова набројаних за средње тежак облик, одликује и постојање било којег од наведених стања:
1. угроженост органа за дисање (отежано дисање – немогућност изговарања реченица у континуитету; коришћење помоћне респираторне мускулатуре – увлачење супраклавикуларних јама; осећај недостатка ваздуха);
 2. убрзано дисање мерено током пола минута (више од 30 респирација у минути);
 3. засићеност крви кисеоником до 92% (мерена пулсним оксиметром);
 4. дехидратација или знаци шока (систолички притисак <90 mm Hg, дијастолни притисак <60 mm Hg, капиларно пуњење на кожи изнад стернума >2 s);
 5. измењено стање свести (конфузија или дубље измене свести, агитираност, конвулзије с поремећајем свести);
 6. брзо напредовање болести (видљиво из сата у сат);
 7. поремећај рада срца; и
 8. одржавање симптома грипа и поред примене терапије.

Брзо одлучивање о хоспитализацији ради рационалног коришћења болничких капацитета подразумевало је да су испуњена барем два од следећих критеријума: 1) засићеност артеријске крви кисеоником $\leq 92\%$; 2) рендгенски потврђена пнеумонија; 3) траја-

ње повишене телесне температуре (преко 38°C) најмање три дана; 4) постојање фактора ризика за развој тешког обољења.

Испитиване групе чинили су само болесници код којих је потврђен вирус грипа у складу с препорукама Стручно-методолошког упутства [9].

Лабораторијско испитивање рађено је код болесника с тешком клиничком сликом, када је за анализу узиман комбиновани брис ждрела и носа најкасније до тог дана од појаве првих симптома или знакова болести, али пре почетка примене антивирусне терапије. Узорци су транспортовани до референтне лабораторије за грип (Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак” у Београду). Доказивање вируса рађено је тестом RT-PCR (енгл. *real-time polymerase chain reaction*), као најосетљивијим те врсте, према препорукама Центара за превенцију и контролу болести (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) из Атланте. Поред овог теста, за потврду инфекције вирусом грипа коришћен је и брзи тест RAT (*rapid antigen test*) *Quidel Quick Vue Influenza A+B* (*Quidel Corporation, USA*), који је омогућавао брзо препознавање вируса ван лабораторије, тј. у клиничким условима. Болесници код којих поменути тестовима није потврђена инфекција вирусом грипа искључени су из студије.

У раду су анализирани подаци о болесницима код којих је дошло до развоја ARDS. Према дефиницији, ARDS је клинички синдром тешке акутне слабости дисајних органа, односно акутног плућног едема који је настао услед оштећења паренхиме плућа [9, 10]. Одређују га тешка хипоксемија с индексом оксигенације $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ (PaO_2 – парцијални притисак кисеоника у артеријској крви изражен у mm Hg; FiO_2 – фракција удахнутог кисеоника), дифузни инфилтрати на оба плућна крила који се уочавају на рендгенограму плућа, плућни капиларни притисак (PCV) мањи од 18 mm Hg или изостанак повишеног притиска пумпања срца, односно инсуфицијенције леве стране срца.

Сваки случај имао је најмање два, по годинама упарена, контролна испитаника, која су одабрана из групе болнички лечених особа са gripом, али без ARDS, којима је такође лабораторијски потврђена инфекција вирусом грипа А (H1N1).

Да би се утврдили фактори ризика који могу довести до настанка ARDS, анализирани су: демографски подаци о болесницима (старост, место становања, пол) и почетни симптоми и знаци болести (телесна температура већа од 38°C, гушобоља, цурење из носа, кијавица, кашаљ, отежано дисање, дијареја, повраћање, болови у мишићима и зглобовима). Испитано је и да ли постоје неке друге болести, односно стања, као што су малигне болести, шећерна болест тип 1 или тип 2, обољења срца и бронхијална астма, и одређене вредности лабораторијских параметара: леукоцити, брзина седиментације еритроцита у првом сату, С-реактивни протеин (CRP), аспартат-аминотрансфераза (AST), аланин-аминотрансфераза (ALT), уреа, креатин-киназа (CK), лактат-дехидрогеназа (LDH) и фибриноген. Посебно су анализирани подаци о постојању бактеријске

суперинфекције, израчунат је период од појаве првих симптома болести до јављања лекару и до пријема на болничко лечење (изражен у данима), период боравка у јединици интензивног лечења, примена механичке вентилације, примена антибиотске и специфичне антивирусне терапије (оселтамивир), а израчунат је и период од појаве првих симптома болести до примене антивирусне терапије, те утврђен исход лечења.

Све лабораторијске анализе рађене су стандардним методама. Референтне вредности испитиваних лабораторијских параметара су: *CRP* 0,0-5,0 mg/l, *AST* 0-40 IU/l, *ALT* 0-40 IU/l, *LDH* 220-450 IU/l, *CK* 0-171 IU/l, уреа 3-8 mmol/l, фибриноген 2-5 g/l.

Добијени подаци су обрађени дескриптивним статистичким методама и методама за испитивање статистичких хипотеза, при чему су примењени мере централне тенденције (аритметичка средина), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви (показатељи структуре), односно Студентов *t*-тест, Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест, χ^2 -тест и Фишеров (*Fisher*) тест тачне вероватноће. Од метода за анализу зависности коришћена је проста логистичка регресија. Статистичке хипотезе су испитане на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

У Клиничком центру у Крагујевцу у сезони грипа 2009/2010. године укупно је хоспитализовано 326 особа оболелих од грипа изазваног вирусом *A (H1N1)*, од којих је 48 (14,7%) испунило све критеријуме за укључење у ову студију. Четрнаест болесника код којих је дошло до развоја *ARDS* чинили су студијску групу, док су остала 34 оболела испитаника чинила контролну групу.

Статистички значајне разлике између две групе испитаника није било у погледу испитиваних демографских одлика, почетних симптома и знакова болести, те већине придружених болести и стања (коморбидитета). Шећерна болест тип 1 или тип 2 је, међутим, био статистички значајно чешћи код болесника са *ARDS* него у контролној групи испитаника ($p=0,004$) (Табела 1).

Статистички значајна разлика између испитиваних група утврђена је за резултате следећих лабораторијских параметара: брзину седиментације еритроцита у првом сату ($U=63,5$; $p=0,003$), ниво *CRP* ($U=106$; $p=0,003$), *AST* ($U=96,5$; $p=0,001$), уреу ($U=132$; $p=0,037$), *CK* ($t=4,77$; $p<0,001$) и *LDH* ($U=10$; $p<0,001$). Просечне вредности биле су више код болесника са *ARDS* у односу на испитанике контролне групе (Табела 2).

Табела 1. Клиничке одлике и придружене болести код испитаника са gripом и *ARDS* и контролне групе болесника

Table 1. Clinical characteristics and comorbidities of patients with influenza and *ARDS* and control group of patients

Параметар Parameter	Болесници са <i>ARDS</i> Patients with <i>ARDS</i> (n=14)	Контролна група Control group (n=34)	<i>p</i>	<i>OR</i> & 95% <i>CI</i>
Старост болесника Age of patients	41.6±13.1	37.71±10.8	0.256	<i>N/A</i>
Место становања Residence	Село Rural	7 (50%)	0.452	1.6 (0.5-5.6)
	Град Urban	7 (50%)		
Пол Gender	Мушки Male	8 (57%)	0.653	1.3 (0.4-4.7)
	Женски Female	6 (43%)		
Телесна температура преко 38°C Body temperature ≥38°C	14 (100%)	33 (97%)	1	<i>N/A</i>
Гушобоља Sore throat	4 (29%)	11 (32%)	0.797	0.8 (0.2-3.3)
Цурење из носа Runny nose	3 (21%)	5 (15%)	0.57	1.6 (0.3-7.8)
Кијање Sneezing	1 (7%)	0 (0%)	0.292	<i>N/A</i>
Кашаљ Coughing	11 (79%)	28 (82%)	0.76	0.8 (0.2-3.7)
Отежано дисање Breathing difficulties	7 (50%)	8 (24%)	0.72	3.2 (0.9-12.1)
Дијареја Diarrhea	2 (14%)	5 (15%)	1	0.9 (0.2-5.7)
Повраћање Vomiting	2 (14%)	6 (18%)	0.776	0.8 (0.1-4.4)
Бол у мишићима и зглобовима Muscle and joint pain	4 (29%)	11(32%)	0.797	0.8 (0.2-3.3)
Шећерна болест Diabetes mellitus	4 (28%)	1(3%)	0.004*	13.2 (1.3-132)
Оболења срца Heart disease	3 (21%)	5 (15%)	0.57	1.6 (0.3-70.8)
Бронхијална астма Bronchial asthma	1 (7%)	4 (12%)	1	0.6 (0.1-5.7)
Бактеријска суперинфекција Bacterial superinfection	5 (36%)	19 (56%)	0.2	2.2 (0.6-8.2)

Резултати су приказани као $\bar{X}\pm SD$ или број болесника - *n* (%); *OR* - унакрсни однос; *CI* - интервал поверења; *SE* - стандардна грешка; *N/A* - није доступно

* статистички значајно

Results are presented as $\bar{X}\pm SD$ or number of patients - *n* (%); *OR* - odds ratio; *CI* - confidence interval; *SE* - standard error; *N/A* - not available

* statistically significant

Близу границе статистичке значајности био је број леукоцита.

Болесници са ARDS су се, у поређењу са испитаницима контролне групе, статистички значајно чешће примали у јединицу интензивног лечења ($p < 0,001$), код њих је чешће примењивана механичка вентилација ($p < 0,001$), период протекао од појаве првих симптома обољења до примене специфичне антивирусне терапије био је дужи ($U=134,5$; $p=0,003$), чешће је настаупао неповољан исход болести ($\chi^2=19,9$; $p < 0,001$), а и дужи су болнички лечени него испитаници оболелих од грипа код којих није дошло до развоја ARDS ($U=103$; $p=0,001$) (Табела 3).

Резултати просте логистичке регресионе анализе са ARDS као зависном варијаблом приказани су у та-

Табела 2. Лабораторијске анализе испитаника са грипом и ARDS и контролне групе болесника

Table 2. Laboratory analyzes of patients with influenza and ARDS and control group of patients

Параметар Parameter	Болесници са ARDS Patients with ARDS (n=14)	Контролна група Control group (n=34)	p
Le ($\times 10^9/l$)	6.92±4.2	8.77±3.7	0.089
SE (mm)	43.55±14.6	29.87±20.7	0.003*
CRP (mg/l)	153.44±112.9	60.17±61.2	0.003*
AST (IU/l)	73±39.6	38.74±24.5	0.001*
ALT (IU/l)	31.11±12.7	34.32±22.5	0.856
Уреа (mmol/l) Urea (mmol/l)	7.3±5.2	3.98±1.5	0.037*
CK (IU/l)	524.1±255.3	224.39±152.2	<0.001*
LDH (IU/l)	1609.6±1162.2	521.67±214.2	<0.001*
Фибриноген (g/l) Fibrinogen (g/l)	4.14±0.87	3.82±1.26	0.157

Le – број леукоцита; SE – брзина седиментације еритроцита у првом сату; CRP – C-реактивни протеин; AST – аспартат-аминотрансфераза; ALT – аланин-аминотрансфераза; CK – креатин-киназа; LDH – лактат-де-хидрогеназа

* статистички значајно

Le – leukocytes, SE – erythrocyte sedimentation rate in the first hour; CRP – C-reactive protein; AST – aspartate-aminotransferase; ALT – alanine-aminotransferase; CK – creatine kinase; LDH – lactate dehydrogenase

* statistically significant

Табела 3. Ток болести и исход лечења испитаника са грипом и ARDS и контролне групе болесника

Table 3. Disease course and outcome in patients with influenza and ARDS and control group of patients

Параметар Parameter	Болесници са ARDS Patients with ARDS (n=14)	Контролна група Control group (n=34)	p	OR & 95% CI
Број дана од оболевања до јављања лекару Number of days from disease onset to seeing a doctor	2.07±1.5	1.88±1.9	0.345	N/A
Број дана од оболевања до хоспитализације Number of days from disease onset to hospitalization	2.43±1.5	2.97±1.8	0.3	N/A
Боравак у јединици интензивног лечења Intensive care unit stay	11(79%)	0 (0%)	<0.001*	N/A
Механичка вентилација Mechanical ventilation	9 (64%)	0 (0%)	<0.001*	N/A
Терапија антибиотикима Antibiotics therapy	13 (93%)	25 (74%)	0.134	N/A
Антивирусна терапија Antiviral therapy	13 (93%)	28 (82%)	0.656	2.7 (0.3-25.6)
Дани до примене антивирусне терапије Days prior to administration of antiviral therapy	6.36±3.3	4.38±1.6	0.003*	N/A
Неповољан исход Adverse outcome	7(50%)	0 (0%)	<0.001*	0.2 (0.1-0.3)
Укупан број дана лечења Total days of treatment	11.93±8.2	5.68±2.5	0.001*	N/A

Резултати су приказани као $\bar{X} \pm SD$ или број болесника – n (%); * статистички значајно
Results are presented as $\bar{X} \pm SD$ or number of patients – n (%); * statistically significant

бели 4. Као статистички значајни предиктори развоја ARDS издвојили су се: шећерна болест тип 1 или тип 2, више вредности CRP, AST, урее, CK и LDH и дужи период од појаве првих симптома обољења до примене специфичне антивирусне терапије. Мали број испитаника који је обухваћен овом студијом био је ограничење за примену мултиваријантне логистичке регресионе анализе.

Табела 4. Проста логистичка регресија с ARDS као зависном варијаблом
Table 4. Simple logistic regression with ARDS as dependent variable

Параметар Parameter	B	p	OR
Шећерна болест тип 1 и тип 2 Diabetes mellitus type 1 and 2	2.58	0.028	13.2
Le ($\times 10^9/l$)	0.13	0.145	0.8
SE (mm)	0.03	0.084	1.03
CRP (mg/l)	0.01	0.004	1.01
AST (IU/l)	0.03	0.006	1.03
Уреа (mmol/l) Urea (mmol/l)	0.38	0.028	1.46
CK (IU/l)	0.01	0.001	1
LDH (IU/l)	0.01	0.005	1.01
Дани до примене антивирусне терапије Days prior to administration of antiviral therapy	0.44	0.021	1.5

B – коефицијент логистичке регресионе анализе

B – coefficient of logistic regression analysis

Табела 5. Проста логистичка регресија с исходом болести као зависном варијаблом

Table 5. Simple logistic regression with disease outcome as dependent variable

Параметар Parameter	B	p	OR
CRP (mg/l)	0.02	0.002	1.02
AST (IU/l)	0.02	0.033	1.02
Уреа (mmol/l) Urea (mmol/l)	0.84	0.025	2.3
LDH (IU/l)	0.01	0.037	1
Дани до примене антивирусне терапије Days prior to administration of antiviral therapy	0.46	0.019	1.59

Проста логистичка регресиона анализа код које је исход болести узет за зависну варијаблу приказан је у табели 5. Статистички значајни предиктори повезани с неповољним исходом лечења болесника са *ARDS* били су: виши ниво *CRP*, *AST*, урее и *LDH* и дужи период од појаве првих симптома до примене специфичне антивирусне терапије.

ДИСКУСИЈА

Истраживање је показало да почетни симптоми и знаци грипа изазваног вирусом *A (H1N1)* нису указивали на могућност настанка *ARDS*. Ово упућује на то да лекар мора бити веома обазрив приликом првог прегледа болесника и да мора знати да се на основу појединих симптома не може сигурно предвидети даљи ток болести, тј. да ли ће доћи до развоја благог облика обољења или ће болест напредовати ка тежој клиничкој слици. Описани су случајеви када је у року од два сата дошло до развоја *ARDS*, и тада говоримо о фулминантном облику и „малигном и муњевином грипу” [11].

Нашим истраживањем није издвојено много придружених поремећаја здравља као фактора ризика за настанак *ARDS*. Изостанак већег броја особа с придруженим болестима или стањима у испитиваној клиничкој серији произашао је из чињенице да су од грипа *A (H1N1)* претежно оболевале особе млађе и средње животне доби, које су и релативно здравије. Доминација наведених старосних група међу оболелима је једна од одлика овог грипа по којој се он и разликује од сезонског [12, 13], што смо и ми запазили.

Применом просте логистичке регресије шећерна болест се издвојила као једини фактор ризика за настанак *ARDS* од свих испитиваних придружених поремећаја здравља. Добијени резултати високо корелирају са сличним истраживањима изведеним у свету, где се наводи да је ризик од тешке болести и смртног исхода био управо највећи код особа оболелих од шећерне болести [14, 15, 16]. Објашњење се може потражити у добро документованој чињеници да су шећерна болест и хипергликемија изазвана стресом познати фактори повезани с високим ризиком од компликација и смрти код многих критично оболелих особа [17].

Наше истраживање је показало велики значај биохемијских лабораторијских анализа код оболелих од грипа које могу указати на претећи развој *ARDS*. Код болесника чије су вредности *LDH* у серуму биле повећане постојао је већи ризик за развој *ARDS*, али и ризик од неповољног исхода лечења. Резултате сличне нашим наводе и други аутори [18, 19]. Овакав налаз не изненађује јер повећање нивоа *LDH* у серуму (који је иначе неспецифичан ензим и налази се у свим ћелијама) указује на степен некрозе ткива, па самим тим и на тежину вирусне инфекције, али и упалу плућа. Слично објашњење може се дати и за вредности

CRP и других биохемијских показатеља запаљења и некрозе ткива који су овим истраживањем означени као фактори ризика за развој *ARDS* и неповољан исход болести, а у сагласности су с резултатима других испитивања [20, 21]. Велико истраживање које је обухватило 55 болница у Енглеској показало је да високе вредности *CRP* с позитивним радиографским налазом на плућима, посебно код гојазних болесника, оних с хроничном опструктивном болешћу плућа или астмом, могу указати на потенцијално непожељан исход њиховог лечења [22].

Подаци добијени нашом студијом показују да је период (рачунато у данима) који протекне од појаве првих симптома до примене одговарајуће антивирусне терапије значајан фактор ризика за развој *ARDS*, али и неповољан исход болести. Испитаници код којих се развио *ARDS* су нешто касније започели са специфичном антивирусном терапијом, што је довело до каснијег терапијског одговора и до продужене хоспитализације. Препоручену терапију инхибиторима неураминидазе посебно је важно започети благовремено код болесника с препознатим факторима ризика, како би се спречили напредовање обољења и појава компликација, као што је *ARDS* [23]. Слична истраживања која су испитивала ову повезаност показала су да је одложена примена одговарајуће терапије блиско повезана с високим ризиком од прогресије ка тешком облику болести, с развојем респираторне инсуфицијенције, пријемом у јединицу интензивног лечења, продуженим болничким лечењем, па чак и са смрћу болесника [24, 25].

Због непотпуности података у медицинској документацији испитиваних болесника, нисмо анализирали значај гојазности на развој *ARDS* код оболелих од грипа *A (H1N1)*, иако се у литератури наводи да код људи с вишком телесне масе, који су претходно били здрави, може постојати повећани ризик од тешких компликација, па чак и смрти [26, 27]. Будућа истраживања допринеће јаснијем сагледавању улоге овог чиниоца у настанку *ARDS*.

Велико интересовање научне јавности привукло је испитивање трудноће као фактора ризика за настанак тежих облика грипа. Трудноћа и недавни порођај су се у радовима неколико аутора издвојили као значајни фактори ризика за настанак тешких облика болести, а описани су и случајеви прекида трудноће, превремених порођаја и смрти породиље [28]. Међу испитаницама које су обухваћене нашим истраживањем није било трудница.

Наша студија имала је и одређена ограничења. Испитивање је обухватило само болеснике који су задовољили критеријуме за болничко лечење, затим оболеле код којих је у складу с датим препорукама могло да се врши лабораторијско доказивање вирусне етиологије грипа, тако да је велики број болесника морао да се искључи из истраживања, што је утицало на то да се не добију чвршћи докази о улози појединих испитиваних фактора ризика.

ЗАКЉУЧАК

Истраживање је показало да су шећерна болест, касно започињање антивирусне терапије и неке лабораторијске анализе фактори ризика за настанак ARDS код

особа оболелих од грипа А (H1N1). Рано установљавање ових фактора треба да помогне лекарима да препознају болеснике код којих је ризик од развоја ARDS висок и примене одговарајуће лечење ради спречавања појаве ове тешке компликације.

ЛИТЕРАТУРА

1. Franco-Giraldo A, Alvarez-Dardet C. Global public health: international health is tested to its limits by the human influenza A epidemic. *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 25:540-7.
2. Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus – United States and other countries, April 28, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:431-3.
3. Influenza A (H1N1) – update 14. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_05_04a/en/index.html] website (Accessed August 20, 2009).
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection – California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58(19):536-41. Comment in: *Ann Emerg Med*. 2009; 54(5):732-6.
5. Shiley KT, Nadolski G, Mickus T, Fishman NO, Lautenbach E. Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(7):676-82.
6. La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, Vaillant L, Gueguen J, Gastellu-Etchegorry M. The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. *Euro Surveill*. 2009; 14(42). pii:19366.
7. Susannah K. Acute respiratory distress syndrome. *BMJ*. 2007; 335(7616):389-94.
8. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011; 8(7):e1001053.
9. Institut za javno zdravlje Srbije. Stručno-metodološko uputstvo za kontrolu unošenja i sprečavanja širenja novog soja virusa gripa A(H1N1) – revizija 1. Available from: http://www.batud.org.rs/activenews_view.asp?articleID=273 (Accessed January 10, 2010).
10. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149(3):818-24.
11. Jaber S, Conseil M, Coisel Y, Jung B, Chanques G. ARDS and influenza A (H1N1): patients' characteristics and management in intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010; 29(2):117-25.
12. Schout D, Hajjar LA, Galas FR, Uip DE, Levin AS, Filho HH, et al. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1N1) in the Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil–June–September 2009. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64(10):1025-30.
13. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schnitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med*. 2009; 361(20):1935-44.
14. Campbell A, Rodin R, Kropp R, Mao Y, Hong Z, Vachon J, et al. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*. 2010; 182(4):349-55.
15. Hanslik T, Boelle P, Flahault A. Preliminary estimation of risk factors for admission to intensive care units and for death in patients infected with A(H1N1) 2009 influenza virus, France 2009–2010. *PLoS Curr Influenza*. 2010; RRN1150.
16. Miller RR 3rd, Markewitz BA, Rolfs RT, Brown SM, Dascomb KK, Grissom CK, et al. Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*. 2010; 137(4):752-8.
17. Bagshaw SM, Egi M, George C, Bellomo R. Australia New Zealand Intensive Care Society Database Management Committee: Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Crit Care Med*. 2009; 37(2):463-70.
18. Chen CY, Lee CH, Liu CY, Wang JH, Wang LM, Perng RP. Clinical features and outcomes of severe acute respiratory syndrome and predictive factors for acute respiratory distress syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2005; 68(1):4-10.
19. Xiuming X, Yuan X, Li J, Ang L, Jie D, Bin D. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A(H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:256.
20. Kloth N, Weisbrodt L, McLean A, Nalos M. Impact of pandemic H1N1 2009 influenza virus on critical care in Australia: a single centre case series. *Vnitr Lek*. 2009; 55(12):1141-4.
21. Song JY, Cheong HJ, Heo JY, Noh JY, Yong HS, Kim YK, et al. Clinical, laboratory and radiologic characteristics of 2009 pandemic influenza A/H1N1 pneumonia: primary influenza pneumonia versus concomitant/secondary bacterial pneumonia. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011; 5(6):e535-43.
22. Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJ, Hashim A, Gadd EM, Lim WS, Semple MG, et al. Influenza Clinical Information Network (FLU-CIN). Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax*. 2010; 65(7):645-51.
23. Writing committee of the WHO consultation on clinical aspects on pandemic (H1N1) 2009 influenza: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010; 362(18):1708-19.
24. Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, Doucette S, Elliott L, Kettner J, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ*. 2010; 182(3):257-64.
25. Falagas ME, Vouloumanou EK, Baskouta E, Rafailidis PI, Polyzos K, Rello J. Treatment options for 2009 H1N1 influenza: evaluation of the published evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35(5):421-30.
26. Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M, Pozo JC, et al; H1N1 SEMICYUC Working Group. Impact of obesity in patients infected with new influenza A (H1N1). *Chest*. 2011; 139:382-6.
27. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):301-12.
28. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1), United States, April 2009–August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 9:1193-6.

Risk Factors for Acute Respiratory Distress Syndrome Development in Patients with Type A Influenza (H1N1)

Zorana Djordjević¹, Zorica Lazić^{2,3}, Olgica Gajović^{1,3}, Predrag Čanović^{1,3}, Zoran Todorović^{1,3}, Željko Mijailović^{1,3}, Zoran Bukumirić⁴, Radojica Stolić⁵

¹Department of Infectious Diseases, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

²Department of Internal Medicine, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

³Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

⁴Institute of Medical Statistics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia;

⁵Faculty of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Introduction Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a significant complication in patients with type A influenza (H1N1) due to the severity of the disease and adverse outcome.

Objective The aim of the study was to identify risk factors for the development of ARDS in patients with type A influenza (H1N1) and outcome of ARDS.

Methods The research was conducted as a case series study, and included patients admitted at the Clinical Center in Kragujevac during the 2009 and 2010 flu season. Data for the study were obtained from patients' medical records, inclusion criteria having been determined in accordance with recommendations of the Expert Methodological Guide for Controlling Spread of Pandemic Influenza in the Republic of Serbia. Primary data analysis was performed using descriptive statistics and a statistical method for testing hypotheses. Dependence analysis was performed using simple logistic regression. The statistical

hypotheses were tested at the 0.05 level of significance.

Results The case group consisted of 14 patients who developed ARDS, while the control group was composed of 34 patients with influenza but without ARDS (group alignment performed by age). Simple logistic regression analysis identified the following risk factors for the development of ARDS: diabetes mellitus type 1 or 2 ($p=0.028$), high levels of C-reactive protein ($p=0.004$), aspartate-aminotransferase ($p=0.006$), urea ($p=0.028$), creatine kinase ($p=0.001$), lactate-dehydrogenase ($p=0.005$) and longer time elapsed from disease symptoms onset to the administration of specific antiviral therapy administration ($p=0.021$).

Conclusion The research showed that diabetes, late initiation of antiviral therapy and some laboratory tests are risk factors for ARDS development in patients with type A influenza (H1N1).

Keywords: influenza A (H1N1); acute respiratory distress syndrome (ARDS); risk factors

Примљен • Received: 05/04/2011

Ревизија • Revision: 15/12/2011

Прихваћен • Accepted: 09/01/2012