

Grażyna Cholewińska<sup>1</sup>, Józef Higersberger<sup>1</sup>, Regina Podlasin<sup>1</sup>, Alicja Wiercińska-Drapała<sup>2</sup>,  
Dariusz Lipowski<sup>2</sup>, Maria Olszyńska-Krowicka<sup>2</sup>, Witold Przyjałkowski<sup>2</sup>, Andrzej Horban<sup>1,2</sup>

## OBJAWY KLINICZNE, ROZPOZNANIE I LECZENIE GRYPY WYWOŁANEJ WIRUSEM A/H1N1 U OSÓB HOSPITALIZOWANYCH W SZPITALU ZAKAŻNYM W WARSZAWIE W 2009 R.

CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SWINE FLU (A/H1N1) INFECTION AMONG PATIENTS HOSPITALIZED IN THE HOSPITAL OF INFECTIOUS DISEASES IN WARSAW IN 2009

<sup>1</sup>SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

<sup>2</sup>Warszawski Uniwersytet Medyczny: Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności  
Klinika Chorób Zakaźnych Dla Dorosłych  
Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych  
Oddział Intensywnej Terapii

### STRESZCZENIE

W doniesieniu przedstawiono obraz kliniczny grypy, wywołanej wariantem wirusa A/H1N1 u 109 pacjentów hospitalizowanych w SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, w okresie od sierpnia do grudnia 2009 roku. Najwięcej chorych było w wieku 20 – 29 lat, prawie dwa razy więcej było kobiet. Większość hospitalizowanych miała lekki i średni przebieg choroby, a ostre objawy infekcyjne ustępowały zwykle w 2-4 dobie choroby wraz ze spadkiem gorączki. Wśród hospitalizowanych, u 42 osób (38%) potwierdzono zapalenie płuc. Ośmiu chorych wymagało sztucznej wentylacji z powodu zespołu ostrej niewydolności oddechowej, 1 pacjent zmarł. Nie zarejestrowano istotnych działań niepożądanych po zastosowaniu oseltamiviru, nawet u kobiet w ciąży.

### ABSTRACT

The aim of this paper was the evaluation of clinical characteristics, demographics and therapeutic response for oseltamivir, among patients with swine flu confirmed, hospitalized in the Hospital For Infectious Diseases in Warsaw, Poland.

Material: We have observed infection A/H1N1 occurrence in 109 patients (Female-64, Male-45, aged 17-71y), hospitalized between August and December 2009. The influenza specific test PCR (TaqMan A/H1N1) were used to pandemic flu confirmation.

Results: Out of 109 analyzed patients, 67% were young, before 40 y. old. The largest infected group were patients between 20 and 29 years. Among multiple acute symptoms we observed high temperature, cough, myalgia and neurological manifestations, very frequent. In 42 patients (38%) the interstitial pneumonia were observed. Eight patients developed severe respiratory insufficiencies – ARDS (7%) and one died. We observed also 10 infections A/H1N1 influenza during pregnancy, with good oseltamivir tolerance and without recent perinatal complications

Conclusions: Among 109 individuals with swine flu influenza, 67% have not complicated clinical manifestation and they recovered during 3-4 days. Eight patients developed ARDS and one of them died. Test PCR for influenza A/H1N1 was the basis in diagnostics procedures of the new pandemic influenza confirmation. Oseltamivir safety and tolerability were verified in patients with new variant infection A/H1N1.

**Słowa kluczowe:** grypa świńska A/H1N1, kliniczne objawy, powikłania, oseltamivir

**Key words:** swine influenza A/H1N1, clinical manifestations, complications, oseltamivir

## WSTĘP

Pandemię grypy wywołaną przez wirus A/H1N1, od grypy sezonowej odróżniają dwa zasadnicze zjawiska. Po pierwsze, większość ludzi nie posiada odporności na wirus A/H1N1, po drugie – wirus ten częściej atakuje dolne drogi oddechowe, wywołując pneumonię, a w niektórych przypadkach szybko postępującą niewydolność oddechową. W okresie jesienno – zimowym każdego roku występuje zwiększona zapadalność na choroby zakaźne układu oddechowego. W naszym kraju niski odsetek osób zaszczepionych przeciw grypie sezonowej w populacji sprzyja wzrostowi zapadalności na tę grypę już w okresie jesiennym. Eksperci uważają, że grypa wywołana wariantem A/H1N1 może się okazać szczególnie groźna dla grup podwyższonego ryzyka powikłań, tj. dla dzieci w wieku poniżej 2 roku życia, kobiet w ciąży, osób z przewlekłymi chorobami układu oddechowego (astma, POCHP itp.) oraz z innymi chorobami przewlekłymi, chorobami metabolicznymi, jak cukrzyca czy otyłość kliniczna. Naturalnie niższą odporność i podwyższone ryzyko powikłań mają osoby po 65 roku życia. Światowe raporty donosiły początkowo, że jedna trzecia wszystkich osób chorujących na grypę będzie wymagała hospitalizacji z powodu zagrożenia ciężkim przebiegiem grypy pandemicznej (1,2).

Okres wylegania w pandemicznej grypie wynosi zwykle 2-3 dni, ale może się przedłużyć do 10 dni. Okres zaraźliwości ocenia się na 1 dzień przed i 4-6 dni po wystąpieniu pierwszych objawów zakażenia (3). Wśród objawów klinicznych dominują: gorączka, suchy kaszel, osłabienie, bóle mięśniowe i kostno – stawowe. Objawom tym niekiedy towarzyszy duszność, ból gardła, ból głowy oraz objawy żołądkowo – jelitowe.

## MATERIAŁ I METODY

Analizowano objawy i przebieg kliniczny u 109 chorych (64 kobiety i 45 mężczyzn w wieku od 17 do 71 lat) z potwierdzoną grypą wywołaną przez wirus A/H1N1, hospitalizowanych w SP ZOZ Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie, w okresie od połowy sierpnia do połowy grudnia 2009 r. (4 miesiące epidemii). Hospitalizowano przede wszystkim przypadki obciążone ryzykiem powikłań w przebiegu grypy. Chorzy byli przyjmowani do szpitala w okresie ostrym, podczas najbardziej nasilonych objawów.

U wszystkich chorych wykonywano test PCR (test TaqMan Influenza A/H1N1) w Pracowni Diagnostyki Molekularnej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie. U większości pacjentów przed przyjęciem do szpitala lub w placówkach poza szpitalem, wykonywano szybki test paskowy (komercyjny). Po-

nadto po przyjęciu do szpitala u chorych wykonywano podstawowe badania laboratoryjne oraz rutynowo badanie radiologiczne płuc. W przypadku duszności i silniej wyrażonego zespołu niewydolności oddechowej, oznaczano wskaźniki gazometryczne.

Zebrano dane dotyczące wieku chorych i objawów klinicznych. Przeanalizowano ich częstość, wpływ chorób towarzyszących na ciężkość i czas trwania choroby, a ponadto odpowiedź na leczenie przeciwwirusowe. U osób hospitalizowanych uwzględniono standardy diagnostyczne i terapeutyczne dla grypy A/H1N1 (3,4).

## WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

**Wiek hospitalizowanych chorych.** Najwięcej chorych – 32% było w wieku od 20 do 29 lat, chorzy w wieku powyżej 30 lat stanowili 57%. Spośród 17 pacjentów powyżej 50 roku życia, większość stanowiły osoby z wywiadem obciążonym chorobami relatywnie związanymi z ryzykiem wystąpienia powikłań w przebiegu grypy. U osób tych częściej obserwowano średni i ciężki przebieg grypy. W tej grupie, u 8 osób rozwinęło się zapalenie płuc o ciężkim przebiegu, a wśród nich 7 chorych wymagało sztucznej wentylacji w oddziale intensywnej terapii. Wśród chorych w wieku do 40 lat, wirusowe zapalenie płuc wystąpiło u 21 osób (29%) i miało na ogół lekki przebieg.

**Zachorowania po kontakcie z chorymi na grypę.** Zakażenie tzw. „domowe” po kontakcie z chorym członkiem rodziny potwierdzono u 17 osób (15%). W tej grupie zarejestrowano grypę u 41 –letniej kobiety, której 18-letnia córka hospitalizowana z powodu grypy A/H1N1, kontaktowała się w szkole z kolegami po powrocie z wycieczki na Ukrainę. W szkole tej rejestrowano wśród uczniów pojedyncze przypadki grypy A/H1N1. U dziewiętnastoletniej kobiety objawy grypy wystąpiły w pierwszej dobie po powrocie z Mińska na Białorusi, gdzie odwiedzała chorych członków rodziny. Czterdziestojednoletni mężczyzna, na stałe mieszkający w Holandii, zachorował na grypę z zapaleniem płuc, w 9 dobie po przyjeździe do Polski. Jedenastoletni syn tego pacjenta chorował w Holandii na grypę A/H1N1, po zakażeniu w szkole. U kolejnej chorej ostra infekcja grypowa wystąpiła w 3 dobie po przyjeździe z Indii, a u innej – w 10 dni po pobycie turystycznym w Chinach. Obie kobiety podczas wycieczki oraz w samolocie kontaktowały się z osobami, u których występowały objawy grypopodobne.

U młodej studentki ze Szwecji, studiującej w Warszawie, w kilka dni po przyjeździe do Polski wystąpiły objawy – suchy kaszel, duszność, wysoka temperatura. Osobliwością w tym przypadku jest fakt, że kobieta tydzień wcześniej przyjęła w Szwecji dawkę

szczepionki przeciwko grypie A/H1N1. Potwierdzenie grypy A/H1N1, tak samo jak zespół objawów, świadczą o braku odporności poszczepiennej u tej chorej po 7 dniach od zaszczepienia.

**Objawy i zespoły chorobowe w obrazie klinicznym grypy pandemicznej.** Kliniczne objawy nowej odmiany grypy nie różnią się zasadniczo od objawów grypy sezonowej. Typowymi objawami są: gorączka, suchy kaszel, ból głowy, ból gardła, bóle mięśni i stawów, ogólne rozbitcie i osłabienie. Objawy te pojawiają się nagle, bez sygnałów prodromalnych, po 1-4 dniowym okresie wylegania i utrzymują się zazwyczaj 6-7 dni. Ból gardła związany jest ze stanem zapalnym w obrębie nabłonka jamy nosowo – gardłowej, gdzie zachodzi replikacja wirusa w okresie wylegania. W czasie gorączki typowy jest ból głowy oraz dolegliwości stawowo-mięśniowe. W drugim etapie pojawia się ostry nieżyt w nabłonku tchawicy i oskrzeli, a w obrazie klinicznym dominują wtedy suchy kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej (6,7).

**Śródmiąższowe zapalenie płuc** należy do zespołu klinicznych objawów ostrego zakażenia A/H1N1. Zmiany w płucach o charakterze miąższowym są zazwyczaj bakteryjnym powikłaniem zakażenia i pojawiają się w nieco późniejszym okresie (8,9,10). Wirusowe zapalenie płuc radiologicznie objawia się rozległymi naciekami o charakterze śródmiąższowym, zlokalizowanymi najczęściej w dolnych i środkowych polach obu płuc. Niekiedy zaznaczony jest odczyn opłucnowy lub wysięk w jamie opłucnej i ogniska niedodmy. Nacieki śródmiąższowe w płucach, w badanej grupie chorych pojawiały się zazwyczaj w 2-4 dobie choroby i utrzymywały się do 7-10 dnia. U niektórych osób obserwowano nakładanie się na to zmian zapalnych o charakterze miąższowym i wówczas zmiany radiologiczne utrzymywały się dłużej i wymagały antybiotykoterapii, a osłuchowe objawy nad polami płuc utrzymywały się nawet jeszcze po poprawie radiologicznej. W obserwowanej grupie 109 chorych, zapalenie płuc potwierdzono u 42 pacjentów (38%), w tym osiem to przypadki o bardzo ciężkim przebiegu, a jeden zakończył się zgonem. Wszyscy chorzy z ciężkim zapaleniem płuc znajdowali się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia niewydolności oddechowej. U niektórych, nawet bez obciążającego wywiadu, objawy te ulegały szybkiej progresji doprowadzając do **ciężkiej niewydolności układu oddechowego ARDS** (*Acute Respiratory Distress Syndrome*).

Aktualne doniesienia światowe na temat obrazu klinicznego grypy A/H1N1 podają, że częstość występowania poszczególnych objawów jest zróżnicowana, zależnie od sposobu rejestracji, wieku pacjentów oraz regionu. Najwięcej doniesień pochodzi ze Stanów Zjednoczonych, dlatego obraz grypy pandemicznej w Polsce może odbiegać od kliniki zarejestrowanej w innych ośrodkach (11,12).

U siedmiu obserwowanych osób w czasie ostrych objawów grypy, prawdopodobnie w związku z wysoką gorączką, nastąpiła krótkotrwała **utrata przytomności**. Mężczyzna 37-letni potwierdził, że podobny epizod utraty przytomności miał przed kilku laty, również w trakcie podwyższonej ciepłoty ciała. Pielęgniarka 40-letnia zasłabła w pracy z krótkotrwałą utratą świadomości, a zmierzona następnie temperatura ciała wskazywała 41°C.

U niektórych pacjentów w ostrym okresie choroby występują objawy typowe dla **neuroinfekcji** – ból głowy, sztywność karku, nudności, wymioty (13,14). Wśród obserwowanych przez nas chorych, u siedmiu stwierdzono przy przyjęciu do szpitala, objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W tych przypadkach wykonano punkcję lędźwiową, ale w badaniu płynu mózgowo – rdzeniowego najczęściej nie stwierdzano żadnych zmian, lub stwierdzano pleocytozę o wartościach 3-12 komórek/mm<sup>3</sup> i miernie podwyższony poziom białka. Objawy oponowe ustępowały wraz ze spadkiem temperatury i poprawą stanu ogólnego. Kobieta 24-letnia, przy przyjęciu do szpitala oprócz objawów grypowych, miała zaburzenia świadomości – spowolnienie, zaburzenia orientacji, majaczenia. W badaniu tomograficznym stwierdzono cechy obrzęku mózgu.

U pielęgniarki 32-letniej, wśród objawów grypowych wystąpił bardzo silnie wyrażony **zespół mięśniowy**, który klinicyści ocenili jako zapalenie mięśni. Prawie połowa pacjentów z grypą pandemiczną (49%) zgłaszała bóle mięśni i stawów w pierwszym okresie choroby. Dolegliwości te ustępowały w 3-4 dobie wraz ze spadkiem temperatury.

**Ostre zapalenie oskrzeli** potwierdzono u 8 chorych. Furczenia i świsty utrzymywały się długo, nawet po ustąpieniu innych ostrych objawów zakażenia i wymagały antybiotykoterapii oraz leczenia objawowego. Ponieważ niektórzy pacjenci byli obciążeni astmą oskrzelową, obserwowano u nich zaostrzenie choroby podstawowej i długo utrzymujące się objawy bronchospastyczne.

Nowa grypa charakteryzuje się też **objawami z przewodu pokarmowego**, jak wymioty, biegunka, bóle brzucha, które występują tu relatywnie częściej niż w grypie sezonowej. Pacjenci często kojarzyli nudności i wymioty z napadami suchego kaszlu.

Wśród niespecyficznych objawów grypy A/H1N1, w badanej grupie chorych występowały nudności, **wymioty** i bóle brzucha oraz kłujące bóle w klatce piersiowej.

## DIAGNOSTYKA GRYPY A/H1N1

Obraz kliniczny grypy wywołanej wariantem wirusa A/H1N1 jest dość charakterystyczny i zwłaszcza

w okresie pandemii nie powinien sprawiać problemów różnicowych. Jednakże ze względu na decyzje terapeutyczne oraz ryzyko powikłań, w tym zgonów, CDC zaleca w takich przypadkach diagnostyczne badania wirusologiczne (PCR). Podstawowym materiałem biologicznym do badania jest wymaz z nosa i gardła pobrany w pierwszych dniach choroby (3,9).

We wstępnej diagnostyce selekcyjnej i tylko we wczesnej fazie choroby, mogą być użyteczne testy przesiewowe, tzw. szybkie testy paskowe. Celem testów przesiewowych jest odróżnienie grypy typu A od innej, nie-A (najczęściej B). Jednak czułość tego typu testów komercyjnych wynosi 50% – 70%, zależnie od jakości i producenta. W związku z tym, negatywny wynik testu paskowego nie wyklucza możliwości zakażenia A/H1N1. Testy paskowe mogą także dawać wyniki fałszywie dodatnie. Dlatego CDC zaleca ostrożność w używaniu, a przede wszystkim w interpretowaniu testów przesiewowych. Podkreśla się, że w diagnostyce świńskiej grypy testy paskowe nie są lepsze od widocznych symptomów choroby, takich jak wysoka temperatura, suchy kaszel, czy bóle mięśni.

Wysoką swoistość mają testy RT-PCR (*Real Time Polymerase Chain Reaction*) i dlatego CDC zaleca tę metodę jako podstawową w diagnostyce pandemicznej grypy (3). Tak jak każdy diagnostyczny materiał, wydzielina z nosa i gardła powinna być przekazana do laboratorium natychmiast po pobraniu, a jeśli nie jest to możliwe, powinna być przechowywana w lodówce i transportowana w temperaturze nie przekraczającej +4°C. Pośród innych testów diagnostycznych grypy A/H1N1 wymienia się test immunofluorescencji, i hodowlę wirusa. Negatywny wynik hodowli też nie wyklucza zakażenia A/H1N1. Należy podkreślić fakt, że w początkowym okresie epidemii używano szybkich testów paskowych w celu przesiewowym u pacjentów zgłaszających się do izby przyjęć naszego szpitala. Jednak wśród osób, u których wykonano takie badanie, w 14 przypadkach szybki test dał wynik negatywny, podczas gdy PCR potwierdził zakażenie wirusem A/H1N1.

## LECZENIE GRYPY A/H1N1

Aktualnie wykazano, że wszystkie podtypy nowej grypy A/H1N1 są wrażliwe na oseltamiwir. Amantadyna i rimantadyna – są aktywne wobec grypy sezonowej, ale są całkowicie nieskuteczne w grypie A/H1N1. Zanamiwir jest jedynym lekiem przeciwwirusowym, aktywnym w stosunku do wszystkich klas i wariantów wirusów grypy (15). Występowanie jednoczesne odmiany A/H1N1 oraz wirusów grypy sezonowej stwarza dodatkowe trudności w wyborze odpowiedniego leczenia u chorych z objawami grypopodobnymi.

W ostatnim czasie potwierdzono lekooporność na oseltamiwir w 7 przypadkach w USA i w pojedynczych przypadkach w Japonii, Kanadzie, Chinach, Danii i Hong Kongu. Udowodniono, że za pojawienie się oporności na oseltamiwir jest odpowiedzialna głównie mutacja H 274Y. W tych przypadkach zanamiwir pozostaje jedyną skuteczną opcją terapeutyczną. Światowa Organizacja Zdrowia potwierdziła występowanie na całym świecie zaledwie 28 izolatów wirusa A/H1N1 opornego na oseltamiwir i wszystkie związane były z mutacją w kodonie Y 274. Do chwili obecnej brak jest doniesień o lekooporności A/H1N1 na zanamiwir (4,15).

Wstępne badania kliniczne potwierdzają, że wczesne zastosowanie leków przeciwwirusowych (do 48 godzin), znacząco poprawia stan chorych, skraca długość choroby i szybciej redukuje objawy. Standardowa dawka oseltamiwiru dla dorosłych wynosi 75 mg, podawana dwa razy dziennie przez pięć dni. Ostatnio CDC dopuściło w szczególnie ciężkich przypadkach stosowanie wyższych dawek oseltamiwiru (2 x dziennie po 150 mg) lub przedłużenie czasu leczenia ponad 5 dni. Badania kliniczne z zastosowaniem wysokich dawek oseltamiwiru u 391 zdrowych dorosłych potwierdziły dobrą tolerancję i niewielkie działania niepożądane (biegunka u 20 -30%, uczucie gorąca u 3-5%). W przypadkach nieskuteczności lub przeciwwskazań dla oseltamiwiru i zanamiwiru, należy zastosować najnowszy inhibitor neuraminidazy – peramiwir w formie dożyłnej (15). Zalecany jest on dla dzieci i osób dorosłych, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię, lub u których potwierdzono mutację 274Y. Dawkę peramiwiru należy dostosować do klirensu kreatyniny oraz do wieku dziecka. Zanamiwir jest lekiem w formie pudru do inhalacji (diskhaler). Jest przeciwwskazany u osób z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, jak astma, u pacjentów sztucznie wentylowanych oraz u dzieci poniżej 7 roku życia.

Wśród pacjentów z potwierdzoną gripą A/H1N1, których hospitalizowano w SP ZOZ Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie, stosowano oseltamiwir w standardowej dawce terapeutycznej przez 5 dni. W zasadzie prawie wszyscy leczeni dobrze odpowiedzieli na terapię przeciwwirusową, co dodatkowo potwierdza dość krótki okres hospitalizacji, średnio 3-5 dni. Nie obserwowano też działań niepożądanych, które decydowałyby o przerwaniu leczenia. W jednym przypadku zakończonym zgonem, pomimo leczenia wysoką dawką oseltamiwiru (300mg/dobę), nie uzyskano poprawy klinicznej, prawdopodobnie z powodu współistnienia u tego chorego jeszcze innych, poza gripą, chorób towarzyszących. U ciężarnych podawano oseltamiwir w dawce 2 x dziennie po 75 mg bez istotnych objawów ubocznych. W jednym przypadku ze względu na biegunkę u ciężarnej chorej, odstawiono lek w trzeciej dobie. U kobiety w 5 tygodniu ciąży ze

słabo wyrażonymi objawami nie stosowano żadnych leków przeciwwirusowych, uzyskując szybką poprawę kliniczną.

### PODSUMOWANIE

Grypa pandemiczna wywołana wirusem A/H1N1 zapowiadała się początkowo jako nowe, dotychczas nieznanne zjawisko kliniczne. Bardzo szybko przekonaliśmy się, że grypa pandemiczna u większości zakażonych osób nie różni się zasadniczo od grypy sezonowej, chociaż u niektórych pacjentów może wystąpić ciężki zespół niewydolności oddechowej - ARDS. Pacjenci ze słabo wyrażonym klinicznie zakażeniem A/H1N1, spoza grup podwyższonego ryzyka, nie wymagają ani hospitalizacji, ani nawet leczenia przeciwwirusowego. Wystarczy u tych pacjentów leczenie objawowe i pozostanie w łóżku przez kilka dni. Szczególnej uwagi wymagają natomiast pacjenci z grup podwyższonego ryzyka powikłań oraz małe dzieci i niemowlęta. Obserwacje podczas hospitalizacji 109 chorych w szpitalu zakaźnym w Warszawie, pozwoliły ocenić przebieg kliniczny grypy i występujące powikłania grypy oraz odpowiedź na leczenie przeciwwirusowe. U jednej trzeciej pacjentów w czasie ostrych objawów grypy wystąpiło śródmiąższowe zapalenie płuc, ale ciężką niewydolność oddechową ARDS zarejestrowano tylko w 8 przypadkach (7%). Zmarł jeden chory na grype powikłaną zapaleniem mózgu oraz posocznica.

Tlenoterapia, leczenie objawowe oraz przyczynowe – oseltamiwirem w dawkach terapeutycznych przez 5 dni, dość szybko doprowadziły do ustąpienia objawów. Lekki przebieg nowej grypy potwierdza ponadto krótki okres hospitalizacji, średnio 3-5 dni i niewielki odsetek powikłań późnych. Powszechne stosowanie oseltamiwiru potwierdziło wysoką skuteczność i dobrą tolerancję leku, także u kobiet w ciąży.

Na razie wydaje się, że brak w naszym kraju swoistej szczepionki profilaktycznej przeciwko A/H1N1 w sezonie jesiennym 2009, nie wpłynął radykalnie ani na wysoką zapadalność, ani na ciężkość przebiegu klinicznego nowej odmiany grypy.

Przedstawione dane kliniczne są pierwszym w naszym kraju doniesieniem o przebiegu pandemicznej grypy, obejmującym obserwacje względnie dużej grupy chorych, co może dać pogląd na przebieg grypy w innych ośrodkach.

### PISMIENNICTWO

1. CDC. Hospitalized patients with novel influenza A(H1N1) virus infection - California, April-May. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58:536-41.
2. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med 2009;361:935-44
3. CDC. H1N1 flu (swine flu): general information. Available at: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/general\\_info.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/general_info.htm) Accessed September 16, 2009-12-12
4. Zimmer SM, Bruke DS. Historical perspective – emergence of influenza A(H1N1) viruses. N Engl J Med 2009; 361:279-285.
5. DawoodFS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009; 360:2605-2615.
6. Fedson DS. Confronting the next influenza pandemic with anti-inflammatory and immunomodulatory agents: Why they are needed and how they might work. Influenza Other Respi Viruses 2009;3:129-142.
7. Garske T, Legrand J, DonnellyCA, et al. Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic. BMJ 2009; 339:b2840.
8. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. JAMA 2009 Oct 12
9. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. JAMA 2009;302:1896-1902.
10. CDC. Intensive care patients with severe novel influenza A(H1N1) virus Infection – Michigan, June 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 2009;58:749-752.
11. CDC. Swine-origin influenza A(H1N1) virus infections in a school – New York City, April 2009. MMWR Morb mortal Wkly Rep Dispatch 2009;58:1-3. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml>
12. CDC. 2009-2010 influenza season week 42 ending October 24, 2009. FluView. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/accessed> November 1, 2009-12-12
13. CDC. Neurological complications associated with novel influenza A(H1N1) infection in children – Dallas, May 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:773-778.
14. Maricich SM, Neuf JL, Lotze TE, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston. Pediatrics 2004;114: 626-633.
15. Zheng BJ, Chan KW, Lin YP. Delayed antiviral plus immunomodulator treatment still reduces mortality in mice infected by high inoculum of influenza A(H1N1) virus. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:8091-8096

Otrzymano: 4.01.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 26.01.2010 r.

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Grażyna Cholewińska

SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

01-201 Warszawa ul. Wolska 37

cholegra@zakazny.pl