

Joanna Ewa Drozd-Sokołowska¹, Grażyna Dulny², Anna Waszczuk-Gajda¹,
Wiesław Wiktor-Jędrzejczak¹

OGNISKO GRYPY A H1N1 W ODDZIALE HEMATOLOGII PO ZAKOŃCZONEJ PANDEMII

¹Department of Haematology, Oncology and Internal Diseases,
Medical University of Warsaw, Poland

²Epidemiological Service, Central Clinical Hospital, Medical University of Warsaw, Poland

STRESZCZENIE

WSTĘP. W 2009 roku rozpoznano pandemię grypy A H1N1, w przebiegu której na całym świecie doszło do rozwoju infekcji układu oddechowego. W sierpniu 2010 roku Światowa Organizacja Zdrowia oficjalnie ogłosiła, że zakończył się okres pandemii, wydała równocześnie zalecenia postępowania w tym okresie, obejmujące między innymi ścisły nadzór nad nowymi ogniskami epidemicznymi infekcji dróg oddechowych i zgonów. W artykule przedstawiamy wystąpienie ogniska epidemicznego grypy A H1N1 w okresie popandemicznym w oddziale hematologicznym. Analizujemy potencjalne czynniki ryzyka, sposób szerzenia się zakażenia, jak również podejmujemy próbę sformułowania zaleceń postępowania w analogicznej sytuacji.

MATERIAŁ I METODY Retrospektywna analiza pacjentów hospitalizowanych w okresie od grudnia 2010 do marca 2011 roku, u których rozpoznano grypę A H1N1, lub u których na podstawie obrazu klinicznego rozpoznanie to było bardzo prawdopodobne.

WYNIKI U czternastu pacjentów doszło do nagłego wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej. W tej grupie u 9 chorych stwierdzano dodatni test paskowy przesiewowy w kierunku grypy, u 8 uzyskano dodatni wynik testu potwierdzającego PCR. Pomimo mechanicznej wentylacji stosowanej u 8 chorych i oseltamiwiru u 11 chorych, 9 pacjentów zmarło z powodu ciężkiej niewydolności oddechowej. 10 pacjentów z tej grupy było leczonych w oddziałach zamkniętych z izolacją ochronną wg CDC. Równocześnie nie stwierdzano zakażenia grypą w innych oddziałach szpitala. Nie odnotowaliśmy również podobnych zachorowań na grypę w późniejszym okresie czasu.

WNIOSKI Wystąpienie ogniska epidemicznego grypy w oddziale hematologicznym wskazuje, że w okresie po zakończonej pandemii możliwe jest wystąpienie tego rodzaju ostrej infekcji. Niezbędne jest bezzwłoczne wykonanie badań diagnostycznych i szybkie wdrożenie leczenia. Zdarzenie to ponadto potwierdza konieczność profilaktycznego szczepienia pacjentów i personelu przeciwko grypie.

Słowa kluczowe: grypa A H1N1, ognisko epidemiczne, powikłania

WSTĘP

W 2009 roku zgodnie z obwieszczeniem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wirus grypy A H1N1 doprowadził na całym świecie do wystąpienia ognisk epidemicznych zakażeń układu oddechowego przebiegających z gorączką. Zakażenie wirusem grypy odnotowano łącznie w 214 krajach; ponad 500 000 osób zachorowało, z czego 18 849 zmarło (dane na dzień 1 sierpnia 2010) (1). W Polsce w okresie od maja 2009 do września 2010 r. odnotowano 400 potwierdzonych zachorowań, które doprowadziły do 131 zgonów (2).

W sierpniu 2010 r. WHO ogłosiła, że zakończył się okres pandemii i wydała zalecenia postępowania na ten czas, obejmujące między innymi identyfikację ognisk epidemicznych ciężkich infekcji układu oddechowego i zgonów z tym związanych (3). Zalecenia te wprowadzono również w Polsce. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego, Warszawa, Polska, w okresie od 6 września 2010 do 27 marca 2011 roku zarejestrowano 226 zakażeń wirusem A/H1(v) w Polsce. W tym okresie nie obserwowano ani zwiększenia częstości występowania, ani cięższego przebiegu zakażenia w populacji ogólnej (2).

Jednak w okresie od grudnia 2010 do marca 2011 roku niespodziewanie doszło do pojawienia się ogniska epidemicznego grypy A H1N1 w oddziale hematologii. W artykule przedstawiamy poniższą sytuację.

MATERIAŁ I METODY

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. **Pacjenci.** Rozpoznanie lub podejrzenie grypy o ciężkim przebiegu wysunięto łącznie u 14 chorych na choroby układu krwiotwórczego, leczonych w Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Warszawa, Polska) w okresie od grudnia 2010 do marca 2011 roku. W tym czasie w klinice hospitalizowano łącznie 358 chorych (190 kobiet, 168 mężczyzn; mediana wieku: 62 lata, zakres: 18–97 lat). W tym samym czasie zaledwie u 4 pacjentów leczonych w innych oddziałach (992 łóżka, 12 748 hospitalizacji) rozpoznano grypę na podstawie dodatniego testu reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Przebieg kliniczny zakażenia był łagodny w tej grupie chorych. Nie hospitalizowano w tym okresie pacjentów o przebiegu klinicznym mogącym sugerować rozpoznanie grypy, u których nie wykonano testu w kierunku grypy H1N1, jak również nie odnotowano epidemii w Warszawie, czy w innych regionach kraju. **Struktura oddziału hematologii.** Oddział Hematologii, w którym doszło do wystąpienia ogniska epidemicznego grypy, zbudowany jest z 3, przylegających do siebie pododdziałów. Możliwość przemieszczenia się pomiędzy poszczególnymi odcinkami jest ograniczona. Odcinek A jest oddziałem 17-, odcinek B 16-, zaś odcinek C 26-łóżkowym. W każdym z pododdziałów zatrudniony jest odrębny personel pielęgniarski. W pododdziałach A i B obowiązują zasady ochronnej izolacji. Chorzy przyjmowani do tych oddziałów nie przechodzą okresu kwarantanny, pod warunkiem, że nie występują u nich objawy aktywnej infekcji. Rodziny mogą odwiedzać pacjentów hospitalizowanych w pododdziale C; pacjenci z tego pododdziału mogą wychodzić poza oddział, w tym do szpitalnej restauracji.

Badania diagnostyczne. U chorych z objawami sugerującymi infekcję układu oddechowego, takimi jak gorączka, duszność, kaszel, jak również zmianami radiologicznymi w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, sugerującymi śródmiąższowego zapalenia płuc, przeprowadzono badania diagnostyczne w kierunku grypy A H1N1. Wykonywanie badań na szeroką skalę rozpoczęto po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku badania u chorego (drugi chory w analizowanej grupie). Chorzy, u których uzyskano dodatni wynik testu przesiewowego mieli wykonywane badanie potwierdzające PCR. Badanie PCR wykonano również

u chorych, u których pomimo ujemnego wyniku testu przesiewowego, istniało duże kliniczne prawdopodobieństwo grypy. Pozostałe badania, zarówno z krwi, jak i obrazowe wykonywane były odpowiednio do potrzeb. Nie wykonywano rutynowo badania PCR w celu potwierdzenia wyeliminowania wirusa po ustąpieniu objawów klinicznych.

Badania stosowane do laboratoryjnego potwierdzenia zakażenia wirusem A H1N1.

Test przesiewowy w kierunku grypy. Do badań przesiewowych używano paskowego testu Influenza A/B 2 Panel Test 4A470 firmy Gecko Pharma Vertrieb GmbH (Ahrensburg, Germany), o czułości 76.3% i swoistości 92% wg producenta.

Badanie łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR). Materiał biologiczny do oceny laboratoryjnej pozyskiwano z wymazów z błony śluzowej gardła i nosa. Kwasy nukleinowe izolowano z próbek za pomocą zestawu High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche Applied Science, Penzberg, Upper Bavaria, Germany) zgodnie z wytycznymi producenta. Badanie PCR z odwrotną transkryptazą w czasie rzeczywistym przeprowadzono przy użyciu Quantification of Swine H1N1 Influenza Human Pandemic Strain Advanced Kit i Precision OneStep™ qRT-PCR MasterMix (PrimerDesign Ltd., Southampton UK). Mieszaninę reakcyjną przygotowano zgodnie z zaleceniami producenta, z niewielkimi modyfikacjami. Fragment genu β -aktyny był powielany w każdym badaniu, żeby potwierdzić jakość matrycy i wykluczyć zahamowanie reakcji PCR. Jednostopniową reakcję real-time RT PCR przeprowadzono w cyklerze Light Cycler® 2.0 (Roche Applied Science). Po odwrotnej transkrypcji (55°C, 10 minut) i aktywacji enzymu (95°C, 8 minut) następowało 50 cykli denaturacji w 95°C przez 10 sekund, a następnie przyłączenie starterów i elongacja w 60°C przez 1 minutę; dane gromadzono po zakończeniu wszystkich etapów.

Metoda analizy retrospektywnej. Historie chorób pacjentów z rozpoznaną grypą albo wysokim klinicznym prawdopodobieństwem zakażenia były analizowane pod kątem: rozpoznania i stopnia zaawansowania choroby podstawowej, parametrów morfologii krwi obwodowej, powikłań zakażenia, wpływu leczenia na przeżycie, i całkowitego czasu przeżycia chorych. Dodatkowo przeprowadzono analizę możliwości dróg rozprzestrzenienia się wirusa grypy w trakcie wystąpienia ogniska epidemicznego.

Analiza statystyczna. Do podstawowych obliczeń wykorzystano oprogramowanie STATISTICA 9.0 software (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Zmienne ciągle przedstawiono jako medianę i zakres. Ze względu na małą liczebność grupy nie wykonywano testów statystycznych.

WYNIKI

U 8 z 14 badanych chorych uzyskano dodatni wynik badania PCR w kierunku grypy A H1N1. U pozostałych 6 chorych nie wykonano testu (początkowy okres epidemii), albo uzyskano wynik ujemny pomimo bardzo sugestywnego obrazu klinicznego. Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem grypy za pomocą badania PCR są w dalszej części artykułu przedstawieni jako oddzielna grupa. Żaden z chorych nie został zaszczepiony przeciwko grypie w roku poprzedzającym zachorowanie. Wśród personelu medycznego, około połowa pielęgniarek i większość lekarzy była szczepiona, aczkolwiek we wszystkich pododdziałach pracowały osoby nieszczepione.

Czas wystąpienia grypy i sposób szerzenia się zakażenia wirusem grypy A H1N1. Prawdopodobnie do pierwszych zachorowań doszło w styczniu i na początku lutego 2011 roku. W początkowym okresie u dwojga chorych (kobiety i mężczyzny), bez formalnego potwierdzenia grypy, wystąpiła niewydolność oddechowa. U jednego z tych chorych nie wykonano badań w kierunku grypy, podczas gdy u drugiej osoby wykonano jedynie test przesiewowy (wynik ujemny). Pacjenci ci byli hospitalizowani w pododdziale z ochronną izolacją (A). U obojga niezbędne było zastosowanie mechanicznej wentylacji z powodu niewydolności oddechowej. U pacjenta z ujemnym wynikiem testu przesiewowego we wczesnym okresie poprzyszczepowym dodatkowo doszło do krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego i niewydolności wielonarządowej z towarzyszącym zespołem rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego, podczas gdy u pacjentki niewydolność oddechowa była głównym problemem medycznym.

Pod koniec stycznia wystąpiły dwa nowe zachorowania w drugim z pododdziałów (B) z odwrotną izolacją (jedno potwierdzone, drugie bardzo prawdopodobne; obydwa z ujemnym wynikiem badania przesiewowego; obydwa przebiegające z ciężką niewydolnością oddechową i jawnym klinicznie krwawieniem do pęcherzyków płucnych wymagających mechanicznej wentylacji). Około tydzień później pojawiło się nowe zachorowanie u pacjenta na oddziale otwartym (C). Warto wspomnieć, że w tym samym czasie wizytę ambulatoryjną w oddziale dziennym, zlokalizowanym na tym samym piętrze odbył kolejny chory, który w ciągu kilku dni po tej wizycie zmarł z powodu niewydolności oddechowej w szpitalu rejonowym.

Dwoje pacjentów, u których podejrzewano grypę było hospitalizowanych w oddziale z ochronną izolacją, na długo przed tym podejrzeniem, dlatego mało prawdopodobne wydaje się zakażenie tych pacjentów przez innych chorych. Istniały następujące możliwości wystąpienia tych zakażeń – pacjenci ci albo (i) zostali zakażeni przez bezobjawowy personel, albo (ii) na

skutek upośledzenia odporności doszło u nich do aktywacji latentnego zakażenia, albo (iii) że chorzy zostali zakażeni w środowisku pozaszpitalnym i przyjęci do szpitala przed rozwinięciem się objawów, co mogło dotyczyć omawianej pacjentki. Jak jednak wspomniano, nie odnotowywano w tym czasie zwiększenia zachorowań na grypę w populacji ogólnej.

Do kolejnej epidemii grypy doszło na początku marca 2011 roku. Większość zakażeń rozpoznano u chorych w pododdziale B (cztery zachorowania potwierdzone badaniem PCR w dwóch przylegających do siebie salach chorych), 1 zachorowanie w pododdziale z odwrotną izolacją (A) i 2 (dodatni wynik testu przesiewowego, ujemny testu PCR) w oddziale otwartym (C).

Opis reprezentatywnego przypadku. 48-letnia chora została przyjęta do kliniki w grudniu 2010 roku z powodu wznowy ostrej białaczki szpikowej (AML) po zabiegu przeszczepienia allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (SCT). W badaniu cytometrycznym płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono obecność blastów. Wdrożono leczenie wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny. W okresie mielosupresji po chemioterapii chora gorączkowała, nie stwierdzano natomiast innych cech zakażenia. Stosowano antybiotykoterapię o szerokim spektrum; wykonany test przesiewowy w kierunku grypy był ujemny. W celu wyjaśnienia przyczyny gorączki wykonano również badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), w którym opisano zagęszczenia typu matowej szyby sugerujące krwawienie do pęcherzyków płucnych. Początkowo chora nie zgłaszała duszności, niemniej w ciągu kilku godzin doszło do gwałtownego pogorszenia się stanu chorej; w badaniu gazometrycznym krwi tętnicznej stwierdzono cechy niewydolności oddechowej, z ciśnieniem parcjalnym tlenu 36.5 mm Hg. Rozpoczęto tlenoterapię, podano glikokortykosteroidy. Cztery dni później po nagłym zatrzymaniu oddechu chorą zaintubowano i rozpoczęto mechaniczną wentylację. Pomimo stosowania leczenia przeciwbakteryjnego i intensywnego leczenia objawowego nie uzyskano poprawy stanu chorej. Chora aktywnie krwawiła do układu oddechowego, w badaniu gazometrycznym obserwowano narastającą hiperkapnię przy niskim ciśnieniu parcjalnym tlenu. Powtórzono badania w kierunku grypy, uzyskując dodatni wynik zarówno testu przesiewowego, jak i potwierdzającego. W momencie uzyskania dodatniego wyniku badania przesiewowego, tj. po 7 dniach od rozpoczęcia mechanicznej wentylacji, do leczenia natychmiast dołączono oseltamiwir w standardowej dawce podawany przez zgłąbniak żołądkowy. Pomimo to stan chorej uległ dalszemu pogorszeniu i następnego dnia chora zmarła wśród objawów krwawienia do układu oddechowego. Na uwagę zasługuje fakt, że była to pierwsza chora z analizowanej grupy z potwierdzonym rozpoznaniem grypy.

Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem grypy A H1N1. Zakażenie wirusem grypy A H1N1 potwierdzono u dwóch mężczyzn i 6 kobiet (mediana wieku: 57.5 roku). Czterech chorych chorowało na ostrą białaczkę szpikową (jeden był w pierwszej remisji całkowitej w trakcie leczenia konsolidującego, dwóch w trakcie leczenia indukcyjnego, u jednej osoby rozpoznano nawrót po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych); dwóch na ostrą białaczkę limfoblastyczną (77 i 155 dni po zabiegu alloSCT); jedna osoba na zespół mielodysplastyczny z towarzyszącą gruźlicą, jedna na amyloidozę łańcuchów lekkich z zajęciem serca, leczoną wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą przeszczepieniem własnych komórek krwiotwórczych uzyskanych z krwi obwodowej.

Mediana czasu od wystąpienia objawów do rozpoznania grypy w badanej grupie wyniosła 3 dni (0-11). U jednego chorego nie występowały objawy zakażenia. Czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia oseltamiwirem mieścił się w zakresie od 0 do 11 dni (mediana 2 dni).

W momencie rozpoznania trzech pacjentów miało neutropenię <0.5 G/l, trzech liczbę neutrofilów mieszczącą się w zakresie 0.5-1.5 G/l, dwóch prawidłową liczbę neutrofilów. Pięciu chorych miało limfopenię <0.8 G/l (≥ 2 stopień w klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 3.0 (4)) przed wystąpieniem grypy, w tym 3 poniżej 0.3 G/l (jak w analizie *Ljungmana i wsp* (5)). Mediana czasu trwania limfopenii wyniosła odpowiednio: dla <0.8 G/l - 10 dni (3-25), dla <0.3 G/l - 0 dni (0-25). U 7 chorych występowała małopłytkowość (mediana 27 G/l, 2-68 G/l), u 7 niedokrwistość (mediana: 9.7 g/dl; 6.8-10.6 g/dl). Wszyscy chorzy z wyjątkiem jednego mieli zwiększone stężenie białka CRP (C-reactive protein). U czterech chorych występowała dodatkowo inna choroba układu oddechowego (zapalenie płuc o różnej etiologii).

W badaniach tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości stwierdzano zagęszczenia typu matowej szyby, zagęszczenia pęcherzykowe, pogrubienie przegród międzyzrakowych i możliwość krwawienia do pęcherzyków płucnych. U 6 chorych rozwinęła się niewydolność oddechowa, u 4 wymagająca mechanicznej wentylacji. Najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością w badaniu gazometrycznym krwi tętniczej była retencja CO₂. Trzech pacjentów rozwinęło dodatkowo niewydolność nerek (jeden wymagał leczenia nerkozastępczego), 4 wstrząs septyczny z towarzyszącą hipotensją.

Pięciu chorych zmarło w wyniku powikłań grypy. Bezpośrednią przyczyną zgonu była niewydolność wielonarządowa u 2 chorych, i u pojedynczych chorych: wstrząs posocznicy o etiologii *Enterococcus spp.*, krwawienie do układu oddechowego, nagła śmierć sercowa u chorego na amyloidozę z zajęciem mięśnia sercowego. Trzech pacjentów, którzy przeżyli, otrzy-

mywało oseltamiwir przez 11-17 dni (mediana 11 dni). Badanie PCR oceniające eliminację wirusa po zakończeniu leczenia wykonano jedynie u jednego chorego. Uzyskano wynik ujemny.

Godny zaznaczenia jest fakt, że czworo pacjentów hospitalizowanych poza naszym oddziałem w podobnym okresie, u których rozpoznano grypę A H1N1 potwierdzoną badaniem PCR, miało łagodny przebieg choroby i zostało wypisanych do domu po 5-14 dniach hospitalizacji. Chorzy ci byli leczeni głównie w oddziałach internistycznych, nie w oddziale intensywnej terapii.

Chorzy z objawami sugerującymi rozpoznanie grypy (tj. niewyjaśnioną gorączką, dusznością, kaszlem, krwawieniem do układu oddechowego i niewydolnością oddechową). Powyższe objawy wystąpiły u 4 mężczyzn i 2 kobiet. Mediana wieku wyniosła 49 lat (41-69). Rozpoznanie hematologiczne obejmowały: ostrą białaczkę szpikową, ostrą białaczkę limfoblastyczną, szpiczaka plazmocytozowego, przewlekłą białaczkę mielomonocytową, białaczkę prolimfocytową T-komórkową i chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Dwóch chorych było po zabiegu alloSCT (w trakcie procedury i rok po zabiegu), jeden chory po zabiegu autoPBSCT (+14 doba). U dwóch chorych uzyskano dodatni wynik badania przesiewowego w kierunku grypy, podczas gdy wynik badania potwierdzającego PCR był ujemny; jeden chory miał ujemny wynik badania przesiewowego i niestety nie wykonano u niego badania potwierdzającego, u kolejnego chorego nie wykonano ani badania przesiewowego ani potwierdzającego z przyczyn logistycznych, zaś jeden chory zmarł w innym szpitalu z powodu niewydolności oddechowej wkrótce po wizycie w oddziale dziennym.

Przed wystąpieniem objawów mogących sugerować rozpoznanie grypy, u pięciu chorych występowała limfopenia <0.8 G/l, u dwóch <0.3 G/l. Mediana czasu trwania limfopenii wyniosła odpowiednio: dla <0.8 G/l - 3 dni (2-19), dla <0.3 G/l - 0 dni (0-12). w momencie wystąpienia zakażenia dwóch pacjentów było w agranulocytozie (0 G/l), u jednego liczba neutrofilów wynosiła 0.7 G/l, zaś kolejnych dwóch miało prawidłową liczbę neutrofilów. U pięciu chorych występowała małopłytkowość (mediana: 34 G/l, 4-53 G/l), u pięciu niedokrwistość - (mediana stężenia hemoglobiny wynosiła 8.7 g/dl, 8.6-11.3 g/dl).

Pięciu chorych wymagało tlenoterapii z powodu niewydolności oddechowej; z tego 4 - mechanicznej wentylacji. Podobnie jak w grupie chorych z potwierdzonym rozpoznaniem - również w tej grupie jeden chory rozwinął niewydolność nerek, jeden krwawił do układu oddechowego.

Czterech chorych z podejrzeniem grypy zmarło: trzech z powodu niewydolności oddechowej, jeden z powodu niewydolności wielonarządowej. Dwóch

pacjentów, którzy przeżyli, mieli dodatni wynik testu przesiewowego. Jeden chory został utracony z dalszej obserwacji po kilkunastu miesiącach.

DYSKUSJA

W artykule opisujemy dramatyczny przebieg zakażenia wywołanego wirusem grypy A H1N1 u pacjentów oddziału hematologicznego w okresie po zakończonej pandemii. Podkreślenia wymaga fakt, że w tym okresie nie stwierdzano zwiększenia częstości zachorowań na grypę w populacji ogólnej. Ponadto, w okresie kiedy w populacji ogólnej stwierdzano epidemię grypy A H1N1 w sezonie 2009-2010, zaledwie kilkoro „naszych” chorych przebyło infekcję o łagodnym przebiegu. Również w okresie kolejnych 18 miesięcy po wystąpieniu relacjonowanego ogniska epidemicznego w naszym oddziale nie odnotowano zachorowań o podobnym przebiegu.

Nie jest możliwe precyzyjne ustalenie źródła zakażenia u poszczególnych chorych, niemniej trzy potencjalne możliwości muszą być brane pod uwagę. Po pierwsze bezobjawowi pacjenci, będący w okresie wczesnym zakażenia przed przyjęciem do kliniki, mogli rozwinąć pełnoobjawową infekcję czy to po chemioterapii, czy też wskutek upośledzenia odporności z powodu choroby podstawowej. Po drugie, źródłem zakażenia mógł być bezobjawowy personel, szczególnie osoby nie w pełni przestrzegające zasad izolacji. Po trzecie pacjenci mogli zakażać się jeden od drugiego, gdyż wobec pacjentów nie stosowano izolacji kontaktowej. Nie można wykluczyć żadnej z powyższych możliwości, jak również należy mieć na uwadze, że mogła zaistnieć więcej niż jedna z nich. Jest mało prawdopodobne, żeby jedna osoba – pacjent lub członek personelu – była przyczyną wystąpienia ogniska epidemicznego. Zarówno chorzy jak i personel z poszczególnych pododdziałów nie mają możliwości kontaktu ze sobą. Jedynie w trakcie drugiego epizodu epidemii większość zakażonych chorych hospitalizowana była w oddziale z ochronną izolacją (B); chorzy przebywali w sąsiadujących salach i mogli je opuszczać, co w konsekwencji mogło skutkować zakażaniem kolejnych chorych. Scenariusz ten wydaje się najbardziej prawdopodobny w tym przypadku.

Mimo iż zakażenie wirusem grypy wywołuje ostrą infekcję i z reguły nie przebiega w postaci bezobjawowego przetrwałego zakażenia (6), nie można całkowicie wykluczyć reaktywacji takiego zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością. W dostępnej literaturze mało jest danych na temat biologii wirusa A H1N1 u chorych z ciężkim niedoborem odporności, np. po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, niemniej część autorów sugeruje przedłużone wydalanie wirusa

w tej grupie pacjentów (7,8). Souza i wsp. (9) wykazali, że w grupie chorych na nowotwory, otrzymujących leczenie immunosupresyjne czas wydalania wirusa wynosił 23 dni, z zakresem sięgającym od 11 do aż 63 dni. Z tego względu w naszej opinii część chorych mogła służyć za rezerwuar wirusa. Nie jest możliwe ustalenie, która z zaproponowanych wcześniej możliwości i z jakim prawdopodobieństwem była odpowiedzialna za wystąpienie ogniska epidemicznego. Wydaje się, że wszystkie te możliwości należy traktować jako równie prawdopodobne i w konsekwencji rozważyć opłacalność codziennego badania chorych i personelu medycznego przed wejściem na oddział w kierunku zakażenia wirusem grypy, szczególnie w typowym dla występowania grypy sezonie.

Niezwykle ważnym zagadnieniem jest zdefiniowanie czynników ryzyka ciężkiego przebiegu i zgonu w przebiegu grypy pacjentów hematologicznych. W odróżnieniu od *Ljungmana* i wsp. (5), którzy stwierdzili, że limfopenia jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu w grupie chorych po zabiegu przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, nie zaobserwowaliśmy takiej zależności u naszych chorych, zarówno dla limfopenii poniżej 0.8 G/l jak i poniżej 0.3 G/l. Warto zaznaczyć jednak, że w analizowanej przez nas grupie chorych było tylko dwóch pacjentów po zabiegu SCT, zaś zdecydowaną większość stanowili chorzy niepoddani transplantacji. Dlatego grupy te nie są w pełni porównywalne. Małopłytkowość w istotny sposób negatywnie wpływała na prawdopodobieństwo przeżycia. Analogiczne zjawisko obserwowali *Cordero* i wsp. (10). W analizowanej przez nas grupie, żaden chory z małopłytkowością poniżej 50 G/l nie przeżył zakażenia. Można to wytłumaczyć częstym krwawieniem do płuczek płucnych, wnikającym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, doprowadzającym w konsekwencji do niewydolności oddechowej i ostatecznie zgonu. Ponadto częściej dochodziło do zgonu u pacjentów z ciężką niedokrwistością. W odróżnieniu od *Cordero* i wsp. (10), stwierdzaliśmy hipoksemię u 66.7% chorych, podczas gdy w ich badaniu zaledwie 10.7% chorych z upośledzeniem odporności i zakażeniem rozwijało hipoksemię. Podsumowując, najważniejszymi czynnikami ryzyka są małopłytkowość i niedokrwistość.

U pacjentów z obniżoną odpornością niezwykle trudne jest różnicowanie ostrych objawów zakażenia w okresie po zakończonej epidemii/ pandemii grypy. Często rozwijają oni gorączkę neutropeniczną lub może u nich dojść do zakażenia spowodowanego większością znanych patogenów. Pomimo to powinno się zachęcać hematologów do przeprowadzania diagnostyki w kierunku infekcji grypowej, szczególnie u chorych gorączkujących, z zakażeniem układu oddechowego i szybkiego wdrożenia leczenia przeciwwirusowego.

Cordero i wsp. (10) wykazali, że wczesne rozpoczęcie leczenia przekłada się na poprawę przeżycia. Pomimo iż wyszczepialność w ogólnej populacji jest niska (11), powinno się zalecać szczepienia pracownikom ochrony zdrowia, członkom rodziny pacjentów i pacjentom z upośledzeniem odporności, nawet jeżeli ich skuteczność będzie ograniczona (12-14).

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W artykule opisaliśmy nietypowe ognisko epidemiczne grypy A H1N1 w oddziale hematologii, którego wystąpienia nie można było przewidzieć na podstawie sytuacji epidemiologicznej w populacji ogólnej kraju. Dziewięciu z 14 chorych zmarło. Grypa A H1N1 nie stanowi typowego czynnika ryzyka zakażeń w grupie chorych hematologicznych.

Pomimo iż brak jest formalnego potwierdzenia, wydaje się, że rutynowe szczepienie chorych hematologicznych, ich rodzin i personelu ochrony zdrowia mogłoby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ognisk epidemicznych grypy. Ponadto edukacja lekarzy, wczesne

wykonywanie badań diagnostycznych i bezzwłoczne wdrożenie leczenia oseltamiwirem mogłoby przełożyć się na zmniejszenie śmiertelności.

PODZIĘKOWANIA

Chcielibyśmy podziękować panu *dr n. med. Jarosławowi Paciorkowi* z Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Warszawie, który był odpowiedzialny za badanie PCR i udostępnił nam dane dotyczące procedury.

Otrzymano: 2.07.2014 r.

Zaakceptowano do publikacji: 9.10.2014 r.

Adres do korespondencji:

Wiesław Wiktor-Jędrzejczak
Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Ul. Banacha 1a
Tel. 0 22 599 28 18, Fax. 0 22 599 14 18
e-mail: wiktora@amwaw.edu.pl