

Grażyna Cholewińska¹, Józef Higersberger¹, Regina Podlasin¹, Alicja Wiercińska-Drapała², Dariusz Lipowski², Maria Olszyńska-Krowicka², Witold Przyjalkowski², Andrzej Horban^{1,2}

WPŁYW CHORÓB TOWARZYSZĄCYCH NA PRZEBIEG KLINICZNY GRYPY WYWOŁANEJ PRZEZ WIRUS A/H1N1 U OSÓB HOSPITALIZOWANYCH W SZPITALU ZAKAŻNYM W WARSZAWIE – OPIS PRZYPADKÓW

INFLUENCE OF CONCOMITANT ILLNESS ON CLINICAL MANIFESTATIONS AND SEVERITY OF A/H1N1 INFLUENZA INFECTION AMONG PATIENTS HOSPITALIZED IN THE HOSPITAL OF INFECTIOUS DISEASES IN WARSAW - CLINICAL CASES

¹SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

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

STRESZCZENIE

Grypa pandemiczna wywołana przez wirus A/H1N1 w większości przypadków przebiega łagodnie lub nawet asymptotycznie. W artykule przedstawiono przypadki ciężkiej i powikłanej grypy A/H1N1 obserwowanej wśród 109 chorych hospitalizowanych w SP ZOZ Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie, w okresie od sierpnia do grudnia 2009. Analizowano przebieg grypy u chorych należących do grup podwyższonego ryzyka powikłań, u pacjentów na przewlekłej immunosupresji w związku z innymi chorobami, a także u chorych z AIDS oraz u kobiet w ciąży. W badanej grupie wystąpił jeden zgon pacjenta z potwierdzoną gripą A/H1N1. Skomplikowany przebieg zakażenia wśród pacjentów z zespołem niewydolności oddechowej wymagał interwencji w oddziale intensywnej terapii lub zwiększonej dawki oseltamiviru. Śródmiąższowe zapalenie płuc wystąpiło u 38% hospitalizowanych, a u 8 osób zespół ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*). Po zastosowaniu sztucznego oddychania oraz leczeniu przeciwwirusowym, w siedmiu przypadkach choroba zakończyła się pomyślnie, całkowitym wyzdrowieniem. Ponadto hospitalizowano 10 kobiet w różnym okresie ciąży. U trzech wystąpiło zapalenie płuc. Przedstawiono przebieg kliniczny grypy u chorych po przeszczepach narządów oraz z przewlekłymi chorobami układu oddechowego. Zwrócono uwagę na choroby towarzyszące, determinujące ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej oraz wpływ tych schorzeń na przebieg kliniczny grypy A/H1N1.

ABSTRACT

Many cases of swine flu is mild or even asymptomatic. The recent cases have been much more severe, and many patients have presented pneumonia, respiratory failure and acute respiratory distress syndrome (ARDS). Illness-related fatalities have been recorded among individuals hospitalized in The Hospital For Infectious Diseases in Warsaw, Poland. There were 109 patients (age: 17-71y), with A/H1N1 infection confirmed by PCR. In this article have shown cases of H1N1 influenza - related complications. We observed bacterial superinfections associated with swine flu, ARDS and shock syndrome, secondary bacterial pneumonia and neurological complications. Severe hypoxemia, multilobar pneumonia, and dramatic signs and symptoms progression, were reported in 8 individuals.

All patients required admission to intensive care unit and the mechanical ventilation. One patient died due to ARDS and encephalitis. Many people have experienced risk factors, e.g.: asthma, sarcoidosis, or chronic bronchitis and other pulmonary illness. One patient after renal transplant with immunosuppressive therapy recovered, as well as two patients with chronic lymphatic leucaemia in remission. Two woman with clinically-relevant obesity have developed rapid progression of respiratory insufficiency and were still on mechanical ventilation. Influenza A/H1N1 were observed in 10 pregnant women, without co-morbidities. Three of them developed interstitial pneumonia. Consequently pregnant women with confirmed pandemic A/H1N1 infection received treatment with oseltamivir.

Słowa kluczowe: grypa A/H1N1, powikłania grypy, ARDS

WSTĘP

Objawy grypy pandemicznej wywołanej wirusem A/H1N1, jak i grypy sezonowej zasadniczo są podobne, chociaż w obecnej pandemii zauważa się u chorych więcej objawów dotyczących przewodu pokarmowego oraz układu oddechowego. Ostra niewydolność oddechowa występująca w przebiegu grypy wymaga specjalistycznego leczenia, mechanicznej wentylacji i działań dostępnych w oddziale intensywnej terapii (1,2). Wśród wtórnych powikłań związanych z grypą, największe znaczenie mają zakażenia bakteryjne wywołane przez patogeny takie jak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* (4,5,6). Wielu badaczy zajmujących się problemem nowej grypy A/H1N1 podkreśla niekorzystny wpływ nadkażenia bakteryjnego u chorych na grypę. W pandemii „hiszpanki” w latach 1918-1919, wiele zgonów było wywołanych nadkażeniem bakteryjnym (7, 8).

MATERIAŁ I METODY

Przebieg kliniczny analizowano u 109 chorych, którzy z powodu grypy wywołanej wirusem A/H1N1 byli hospitalizowani w SP ZOZ Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie, w okresie czterech miesięcy trwania grypy pandemicznej. Wiek 64 kobiet i 45 mężczyzn był w granicach od 17 do 71 lat. W większości przypadków, powodem hospitalizacji był *a priori* poważny stan kliniczny chorych w okresie ostrych objawów grypy, albo też współistnienie chorób dodatkowych, które mogły mieć istotny wpływ na przebieg i ciężkość zakażenia. Czynniki potencjalnego ryzyka ciężkiej niewydolności oddechowej u chorych z infekcją grypową A/H1N1 są: choroby układu oddechowego, układu krążenia, cukrzyca, otyłość olbrzymia, AIDS, choroby o podłożu immunologicznym, nowotwory oraz ciąża.

Dokonano analizy chorób towarzyszących i determinujących wysokie ryzyko zespołu niewydolności oddechowej ARDS oraz ich wpływ na przebieg zakażenia A/H1N1. Wszystkie przypadki grypy A/H1N1 u

In conclusion: Among 109 hospitalized individuals with A/H1N1 infection, eight (7%) developed severe pulmonary complications, and one of this patient died. The risk factors of progression to acute respiratory distress syndrome (ARDS) have all of this group patients.

Key words: Influenza A/H1N1, severe flu manifestations, ARDS

hospitalizowanych były potwierdzone testem PCR (test TaqMan Influenza A/H1N1) w Pracowni Diagnostyki Molekularnej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie.

OPIS PRZYPADKÓW

Przebieg grypy A/H1N1 u pacjentów z grup wysokiego ryzyka powikłań.

Potwierdzono grypę u 42-letniej kobiety z *niewydolnością serca w III okresie NYHA*, po niedawno przeprowadzonej operacji wszczepienia biologicznej zastawki mitralnej, z cukrzycą typu II i po udarze niedokrwiennym mózgu przed 4 laty. Kobieta zgłosiła się do szpitala zakaźnego w drugiej dobie choroby, z powodu podwyższonej ciepłoty ciała (powyżej 38°C), suchego kaszlu, duszności i bólów stawowo-mięśniowych. Nie obserwowano u niej ani zaostrzenia niewydolności serca, ani zapalenia płuc w przebiegu grypy. Otrzymała typowe leczenie oseltamiwirem w dawce terapeutycznej i została wypisana do domu po 7 dniach hospitalizacji.

Mężczyzna, lat 51 z *sarkoidozą* układu oddechowego oraz z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, który przewlekłe przyjmował kortykosteroidy, został przyjęty do szpitala w trzeciej dobie ostrych objawów choroby i dobrze zareagował na leczenie oseltamiwirem. W trakcie pobytu w szpitalu nie obserwowano ani zaostrzenia choroby wątroby, ani nasilenia zmian sarkoidowych w płucach. Został wypisany do domu po 6 dniach w dobrym stanie ogólnym.

Kobieta 59-letnia, przeniesiona z Kliniki Dermatologicznej, gdzie była leczona sterydami z powodu *pęcherzycy zwykłej*, również miała przebieg grypy A/H1N1 niepowikłany i choroba zakończyła się szybkim ustąpieniem objawów, nie powodując zaostrzenia choroby immunologicznej.

Dwóch chorych hospitalizowanych z powodu pandemicznej grypy, znajdowało się w okresie remisji *przewlekłej białaczki limfatycznej*. Jeden z nich przyjęty został w siódmej dobie po wystąpieniu pierwszych objawów infekcji górnych dróg oddechowych, ale w obrazie radiologicznym płuc nie stwierdzono zmian zapalnych. Objawy całkowicie ustąpiły po 5-dniowej

terapii oseltamiwirem. Drugi chory, 48-letni mężczyzna z białaczką limfatyczną rozpoznaną dwa lata wcześniej, w okresie remisji hematologicznej, także nie rozwinął powikłań w trakcie zakażenia wirusem A/H1N1 oraz nie zaobserwowano zaostrzenia choroby podstawowej.

Mężczyźni w wieku 29 i 36 lat, z zaburzeniem oddychania pod postacią *bezdechów nocnych*, przyjęci zostali do szpitala we wczesnym okresie zakażenia. U obu mężczyzn na początku hospitalizacji wystąpiły kliniczne objawy zapalenia płuc. W obrazie RTG dominowały zmiany o charakterze śródmiąższowym – miąższowym. Pacjenci mieli wyraźnie wydłużony okres utrzymywania się gorączki i wymagali antybiotykoterapii oraz tlenoterapii, co spowodowało również wydłużenie okresu hospitalizacji.

W ostatnim okresie wielu pacjentów z HIV/AIDS korzystało z ambulatoryjnej interwencji w związku z objawami grypopodobnymi. Jedynie w dwóch przypadkach konieczna była hospitalizacja. Wydaje się, że pacjenci zakażeni HIV, którzy przyjmują przewlekłe leki antyretrowirusowe, mają wystarczająco dobrą odporność, i nie chorują często, zachowując izolację od ludzi chorych na grypę (3). Potwierdzają to nasze obserwacje i doniesienia w aktualnej literaturze z tego obszaru. Pierwszy pacjent z AIDS, 36-letni narkoman, z wywiadem obciążonym wieloma chorobami oportunistycznymi (toksoplazmoza OUN, nawracające bakteryjne zapalenia płuc, grzybica przewodu pokarmowego, przebyta gruźlica płuc i węzłów chłonnych), od 3 lat przyjmuje leki przeciwwirusowe. Uzyskano skuteczną supresję replikacji HIV-1 oraz wzrost liczby limfocytów CD4 do wartości powyżej 500 komórek w mm³. W szóstej dobie objawów grypy został przyjęty do szpitala z gorączką 40°C z dreszczami, biegunką i bólami mięśni. W obrazie RTG płuc stwierdzono zagęszczenia miąższowe. Stan kliniczny pacjenta w okresie infekcji grypowej był zadowalający. Otrzymał tlenoterapię oraz antybiotykoterapię zapalenia płuc, które uznano za powikłanie grypy.

Drugi pacjent w okresie AIDS przebył w przeszłości uogólnioną mykobakteriozę, ale od dawna jest skutecznie leczony antyretrowirusowo. Ostatni wynik parametrów odporności - CD4 wynosił 220 komórek w mm³, CD8 – 780/mm³. Przyjęty w trzeciej dobie choroby, w dość dobrym stanie ogólnym. W RTG płuc nie stwierdzono zmian zapalnych. Gorączka ustąpiła bardzo szybko po leczeniu oseltamiwirem.

PRZEBIEG GRYPY Z POWIKŁANIAM

Wśród 109 chorych przyjętych do szpitala z powodu grypy, u 40 osób występowały wcześniej rozpoznane choroby w układzie oddechowym lub inne stany, które mogły być czynnikiem predykcijnym ciężkiego obrazu

klinicznego albo powikłań w przebiegu grypy A/H1N1. W wywiadzie chorobowym 16 osób (15%) podało *astmę oskrzelową*. W tej grupie u 8 chorych wystąpiło śródmiąższowe zapalenie płuc i zaburzenia saturacji. Wszyscy pacjenci po leczeniu szpitalnym zostali wypisani do domu w dobrym stanie ogólnym.

Podczas grypy u mężczyzny *po przeszczepie nerki*, który pozostawał na przewlekłej immunosupresji stwierdzono zagęszczenia miąższowe z cechami niedodmy w obu płucach, które pojawiły się po tygodniu od pierwszych objawów i które wydają się być powikłaniami późnego okresu grypy A/H1N1.

Grypa o ciężkim przebiegu, zakończona zgonem w 6 dobie, wystąpiła u mężczyzny 54-letniego z *wieloma czynnikami ryzyka* niewydolności oddechowej. Pacjenta przywieziono do szpitala w ciężkim stanie, z zaburzeniami świadomości, z objawami zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych. W nieodległej przeszłości przebył zawał serca. Szybko zaczęła narastać niewydolność oddechowa. W oddziale intensywnej terapii chory został zaintubowany w pierwszym dniu hospitalizacji i zastosowano mechaniczną wentylację. Stale utrzymywały się zaburzenia gazometryczne. Oprócz leczenia zapalenia w ośrodkowym układzie nerwowym, zastosowano oseltamiwir w dawce 300 mg/dobę oraz amantadynę i.v. w dawce 500 g/dz. Chory zmarł pomimo intensywnego leczenia w OIT po 6 dniach od przyjęcia do szpitala.

Mężczyzna 40-letni w 5 dobie choroby przeniesiony z oddziału SOR ze śródmiąższowym zapaleniem płuc i z objawami grypopodobnymi - tachypnoe, tachykardia, podwyższony poziom białka ostrej fazy CRP, znacznie obniżone parametry gazometryczne (pO₂ – 47 mmHg, pCO₂ - 35 mmHg). Od razu włączono oseltamiwir w dawce zwiększonej do 300mg/dobę. W następnej dobie nastąpiło dramatyczne pogorszenie – nasiliła się duszność i tachypnoe, pogorszyły się wartości gazometryczne. Potwierdzono ostrą niewydolność oddechową ARDS w przebiegu obustronnego, grypowego zapalenia płuc. W oddziale intensywnej terapii został zaintubowany i podłączony do respiratora. Wymagał zwiotczenia i analgesji. Dodatkowo, z wydzielin z drzewa oskrzelowego wyhodowano gronkowca złocistego oraz testem PCR potwierdzono w materiale z oskrzeli obecność wirusa A/H1N1. Po 12 dobach sztucznej wentylacji i po 14 dniach leczenia oseltamiwirem, został odłączony od respiratora i rozintubowany. Stan ogólny chorego był zadowalający, był przytomny, choć okresowo występowały objawy majaczeniowe. W kontrolnym zdjęciu RTG płuc obserwowano ustępowanie zmian zapalnych. Wydolny oddechowo i krążeniowo, został przeniesiony z OIT do oddziału zachowawczego w celu dalszej opieki medycznej.

Kobieta 38-letnia, skierowana została do szpitala zakaźnego po ponad 8-dniowym okresie ostrej choroby

górnych dróg oddechowych, leczona objawowo oraz antybiotykoterapią w przychodni rejonowej. Ze względu na *otyłość olbrzymią* (ponad 140 kg), demonstrowane dolegliwości łączono początkowo z trudnościami oddechu u osoby otyłej, tym bardziej, że szybki test paskowy dał wynik negatywny. W trzeciej dobie hospitalizacji, szybko przeniesiona do oddziału intensywnej terapii z powodu nasilającej się duszności i obniżenia wartości saturacyjnej. W RTG płuc stwierdzano rozległe zmiany zapalne o charakterze śródmiąższowym. Ciężki stan i progresja niewydolności oddechowej, były wskazaniem do intubacji i podania tlenu 100% w pierwszych dniach wentylacji. Parokrotna próba rozintubowania, kończyła się niepowodzeniem. Chora nadal przebywa w OIT, a rokowanie pozostaje niepewne w związku z ciężką niewydolnością układu oddechowego, układu krążenia, i zespołem metabolicznym zależnym od otyłości klinicznej.

Inna kobieta 57-letnia, również z *otyłością* (115 kg) trafiła początkowo do OIT poza Warszawą z rozpoznaniem obustronnego zapalenia płuc, zatorowości płucnej i posocznicy gronkowcowej. Test paskowy w kierunku grypy A dał wynik negatywny. W wywiadzie miała niekonsekwentnie leczoną astmę oskrzelową, dlatego przy przyjęciu stwierdzono duszność bronchospastyczną, suchy kaszel, temperaturę 40°C, bóle mięśniowe i zaznaczoną sinicę obwodową z obrzękami kończyn dolnych. Ta pacjentka ponad tydzień szukała pomocy w różnych placówkach ochrony zdrowia. W dniu przyjęcia zasłabła i wystąpiły objawy skurczu oskrzeli. Przeniesiona została do oddziału intensywnej terapii SP ZOZ Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie, gdzie potwierdzono grypę A/H1N1 oraz radiologiczne cechy miąższowego obustronnego zapalenia płuc i zatorowość płucną. Po napadzie silnego kaszlu stan chorej dramatycznie się pogorszył. Wystąpiła duszność z okresami bezdechu, sinica centralna, saturacja spadła do 40% i pojawiły się zaburzenia świadomości. Została zaintubowana, podłączona do respiratora i w pierwszych dniach wymagała podaży 100% tlenu oraz ciągłego wlewu z dopaminy. Po kilku dniach intensywnej terapii, każda próba odłączenia od respiratora kończyła się spadkiem saturacji i bezdechem. Kontrolne zdjęcie płuc pokazało narastanie zmian zapalnych i płyn w obu jamach opłucnych. Do tej pory, pozostawiono chorą na oddechu wspomaganym, ale rokowanie jest niepewne.

Chory na grypę 59-letni mężczyzna, bez czynników ryzyka, przyjęty został do szpitala zakaźnego w 7 dobie grypy, z zapaleniem płuc i płynem w szczelinach międzypłatowych, po nieskutecznym leczeniu antybiotykami przez lekarza POZ. W drugiej dobie wystąpiła duszność i pogorszenie stanu ogólnego z obniżeniem saturacji do 50%. Został przeniesiony do OIT w celu

intensywnego leczenia ostrej niewydolności oddechowej ARDS.

Inny chory - 21-letni mężczyzna, który cierpi na *rozszczep kręgosłupa* i nie chodzi samodzielnie. W niedługim czasie miał wymienianą mózgową zastawkę dokomorową z układem drenującym początkowo podłączonym do jamy otrzewnej, a obecnie do przedsiionka serca. Niedawno wszczepiono mu implanty w celu stabilizacji kręgosłupa. Przyjęty został do szpitala w ósmym dniu grypy. Przy przyjęciu stan chorego był średni, adekwatny do chorób zasadniczych. W RGT nie stwierdzono zągęszczeń. W następnej dobie wystąpiła duszność, tachypnoe, sinica obwodowa i liczne zmiany osłuchowe nad polami obu płuc. Szybko narastała ostra niewydolność oddechowa, co było powodem zastosowania sztucznej wentylacji. Po 6 dniach został rozintubowany i opuścił oddział intensywnej terapii.

Kobieta 55-letnia przewidywana do przeszczepu wątroby z powodu *marskości pozapalnej*, od 3 miesięcy była leczona glikokortykosteroidami z powodu nawracających epizodów hemolizy oraz podejrzenia procesu autoimmunologicznego. Wtórnie wystąpiła u niej cukrzyca posterydowa, leczona insuliną. Przy przyjęciu do szpitala pacjentka była pobudzona, z narastającą dusznością i stopniowo obniżającymi się parametrami saturacji. Zwiększono dawkę oseltamiwiru do 300 mg/dz, ale nie uzyskano poprawy. Nadal przebywa w oddziale intensywnej terapii, a rokowanie w tym przypadku jest trudne do określenia, ze względu na niewydolność wątroby i chorobę autoagresyjną.

24-letnia kobieta przywieziona została do szpitala zakaźnego nieprzytomna, z objawami *zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych* i mózgu. Przejściowo występowały zaburzenia świadomości i silne bóle w kończynach dolnych. Potwierdzono u niej grypę A/H1N1. W płucach nie stwierdzono zmian zapalnych, a badanie płynu mózgowo - rdzeniowego nie wykazało żadnych zmian. Szybko uzyskano poprawę kliniczną po leczeniu oseltamiwirem w dawce typowej. Po 4 dniach została wypisana z oddziału intensywnej terapii.

Grypa A/H1N1 u kobiet ciężarnych. W okresie epidemicznym grypy świńskiej, w szpitalu zakaźnym w Warszawie hospitalizowano 10 kobiet w różnym okresie ciąży. (od 5 do 37 tygodnia ciąży). U trzech ciężarnych rozwinęło się wirusowe zapalenie płuc i/lub oskrzeli, które ustąpiło po leczeniu przeciwwirusowym i tlenoterapii. Kobieta we wczesnej, 5-tygodniowej ciąży, trafiła do szpitala w trzeciej dobie grypy świńskiej z gorączką 39°C, bólami głowy, suchym kaszlem i dolegliwościami stawowo-mięśniowymi. Wszystkie objawy ustąpiły samoistnie w drugim dniu hospitalizacji. Ze względu na wczesny okres ciąży i brak klinicznych wskazań, nie otrzymała oseltamiwiru. Po leczeniu objawowym, w dobrym stanie ogólnym została wypisana do domu. u pozostałych kobiet w ciąży, chorych na

grypę A/H1N1 obserwowano lekki przebieg infekcji, bez widocznego wpływu rozwój ciąży.

PODSUMOWANIE

Wśród 109 chorych na gripę, obserwowanych podczas hospitalizacji w SP ZOZ Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie, u 8 stwierdzono ciężkie zapalenie płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej ARDS. U prawie wszystkich chorych potwierdzono w wywiadzie czynniki ryzyka powikłań w związku z gripą wywołaną wirusem A/H1N1. Jeden chory zmarł, a kilka osób nadal pozostaje na oddechu wspomaganym w oddziale intensywnej terapii i rokowanie jest u tych osób niepewne. Nie ma stałej zasady, u których pacjentów rozwinie się zapalenie płuc a następnie niewydolność oddechowa (3,9). Wśród obserwowanych chorych czynnikami ryzyka były: choroby płuc, posocznica, procesy immunologiczne i otyłość olbrzymia. Zdumiewający jest fakt, że u pacjentów z HIV/AIDS, skutecznie leczonych przeciwwirusowo, jak dotychczas nie występowały ciężkie objawy grypy A/H1N1. Być może leki antyretrowirusowe stanowią wystarczającą ochronę przeciwko innym zakażeniom. Pacjentom z HIV/AIDS zalecano pozostanie w domu i unikanie kontaktów z chorymi na gripę.

Kobiety w ciąży dobrze tolerują oseltamiwir i o ile zgłoszą się odpowiednio wcześniej do lekarza, mają szansę uniknąć niepowodzeń położniczych (10).

Obserwacje kliniczne 109 osób hospitalizowanych z powodu grypy A/H1N1, potwierdziły słuszność zaleceń ekspertów oraz CDC, że wczesne włączenie leczenia przeciwwirusowego gwarantuje szybką redukcję objawów grypy i zapobiega wystąpieniu ciężkich powikłań.

PIŚMIENNICTWO

1. 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.
2. 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
3. Burch J, Corbett M, Stok C et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:537-545.
4. Maltezou HC. Nosocomial influenza: need to vaccinate health-care workers. *Vaccine* 2009;27:177-178.
5. 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.
6. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009 Oct 12
7. CDC. Key issue for clinicians concerning antiviral treatment for 2009 influenza H1N1. Health Alert Network, November 6, 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/H1N1flu/antiviral.htm> Accessed September 16, 2009
8. Fedson DS. Confronting the next influenza pandemic with anti-inflammatory and immunomodulatory agents: Why they are needed and how they might work. *Viruses* 2009;3:129-142.
9. World Health Organization (WHO), 2009. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus, *Weekly Epidemiological Report* 2009; 84(44):453-468.
10. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* August 8 2009;374:451-8.

Otrzymano: 31.12.2009 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