

*Ewa Talarek<sup>1,2</sup>, Łukasz Dembiński<sup>3,4</sup>, Andrzej Radzikowski<sup>3,4</sup>, Katarzyna Smalisz-Skrzypczyk<sup>4,5</sup>,  
Teresa Jackowska<sup>6</sup>, Magdalena Marczyńska<sup>1,2</sup>*

## PRZEBIEG KLINICZNY GRYPY A (H1N1)v U DZIECI LECZONYCH W WARSZAWIE W SEZONIE 2009/2010

### CLINICAL COURSE OF INFLUENZA A(H1N1)v IN CHILDREN TREATED IN WARSAW IN SEASON 2009/2010

<sup>1</sup>Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny;

<sup>2</sup>Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie;

<sup>3</sup>Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny;

<sup>4</sup>Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny w Warszawie;

<sup>5</sup>Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny;

<sup>6</sup>Kliniczny Oddział Dziecięcy – Klinika Pediatrii Centrum Medycznego Kształcenia  
Podyplomowego, Szpital Bielański w Warszawie

#### STRESZCZENIE

Jesienią 2009 roku w Polsce wystąpiły zachorowania na grypę A(H1N1)v, niemal 1/3 zgłoszonych potwierdzonych przypadków stanowiły dzieci w wieku poniżej 14 lat. Celem pracy była charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna grypy wywołanej wirusem A(H1N1)v oraz ocena bezpieczeństwa stosowania oseltamiviru u dzieci. Dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej 100 pacjentów z potwierdzoną grypą A(H1N1)v. U 48% występowały czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, w tym 23% dzieci było w wieku poniżej 2 lat. Najczęstszym objawem były gorączka (89%) i kaszel (68%). U 20% pacjentów rozpoznano zapalenie płuc, inne powikłania obserwowano rzadko. Niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej wystąpiła u 4 dzieci. Odnotowano 3 zgony, wszystkie dotyczyły chorych z bardzo poważnymi obciążeniami zdrowotnymi. U 62% dzieci zastosowano leczenie przeciwwirusowe (oseltamivir), było ono na ogół dobrze tolerowane.

**Słowa kluczowe:** *grypa pandemiczna, objawy kliniczne, powikłania, oseltamivir*

#### ABSTRACT

In the autumn 2009 in Poland there was an outbreak of influenza A(H1N1)v, approximately 1/3 of confirmed cases in children younger than 14 years. The aim of the study was an epidemiologic and clinical characteristics of pediatric patients with influenza A(H1N1)v and evaluation of antiviral treatment safety. The medical records of 100 children with confirmed influenza A(H1N1)v were reviewed. 48% of children had risk factors for severe clinical course, including 23 younger than 2 years. The most common symptoms were fever (89%) and cough (68%). In 20% children pneumonia was diagnosed, other complications were uncommon. 4 patients required mechanical ventilation and 3 died, all with severe underlying conditions. In 62% of patients oseltamivir was used and it was well tolerated.

**Key words:** *pandemic influenza, clinical symptoms, complications, oseltamivir*

#### WSTĘP

W kwietniu 2009 roku w Meksyku i USA wystąpiły zachorowania wywołane przez nowy wariant wirusa grypy A(H1N1), które w następnych miesiącach objęły cały świat. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) 11 czerwca 2009 r. ogłosiła pandemię grypy A(H1N1)v. Z opublikowanych danych wynika, że zapadalność była szczególnie wysoka wśród dzieci i młodych dorosłych

(1,2). Obecnie w piśmiennictwie pojawiają się kolejne doniesienia na temat przebiegu grypy A(H1N1)v u dzieci, do tej pory brak takiego opracowania z Polski.

W Polsce pierwsze zachorowanie na grypę A(H1N1)v potwierdzono 6 maja 2009 r. Do 31 marca 2010 r. zgłoszono i zarejestrowano 2851 potwierdzonych przypadków, w tym 836 (~30%) u dzieci do lat 14 (3).

Celem pracy była charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna zachorowań na grypę wywołaną wirusem

A(H1N1)v u dzieci leczonych na terenie Warszawy oraz ocena bezpieczeństwa stosowania oseltamiwiru.

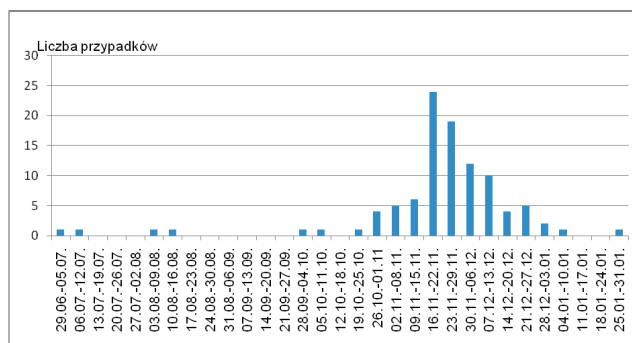
## MATERIAŁ I METODY

Dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej 100 dzieci z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy A(H1N1)v, w tym 90 pacjentów hospitalizowanych i 10 pacjentów ambulatoryjnych z ośrodków warszawskich: Dziecięcego Szpitala Klinicznego (59), Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego (35) oraz Szpitala Bielańskiego (6). Potwierdzeniem rozpoznania było wykrycie w wymazie z nosogardła materiału genetycznego (RNA) wirusa grypy A(H1N1)v metodą łańcuchowej reakcji polimerazy z użyciem odwrotnej transkryptazy (*real-time* RT-PCR); badania wykonano w: Zakładzie Badania Wirusów Grypy Krajowego Ośrodka ds. Grypy NIZP-PZH, Laboratorium Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej i Zakładzie Mikrobiologii Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie. Analizowano wiek chorych, czas zachorowania, dane z wywiadu epidemiologicznego (pobyt za granicą, kontakt z chorym na grypę A(H1N1)v) i z wywiadu dotyczącego współistnienia chorób przewlekłych oraz dane dotyczące objawów, przebiegu klinicznego i ewentualnych powikłań, zastosowanego leczenia oraz objawów ubocznych stosowania oseltamiwiru.

Oceny wyników dokonano za pomocą pakietu statystycznego *Statistica*®. Istotność różnicy częstości występowania zmiennych jakościowych pomiędzy grupami oceniono za pomocą testu  $\chi^2$ . Dla zmiennych ilościowych porównano rozkład danej zmiennej z teoretycznym rozkładem normalnym za pomocą testu zgodności W Shapiro-Wilka. Zmienne o rozkładzie innym niż normalny zostały opisane za pomocą mediany, wartości minimalnej i maksymalnej.

## WYNIKI

Dzieci, u których rozpoznano grypę A(H1N1)v (51 chłopców i 49 dziewczynek), były w wieku od 1 miesiąca do 17 lat (mediana 5 lat 2 miesiące). Dzieci w wieku <2 lat stanowiły 23%, 2-5 lat – 26%, 5-10 lat – 22%, 10-14 lat – 22%, >14 lat – 7%. Pierwsze zachorowanie wystąpiło 1 lipca 2009 r., ostatnie – 25 stycznia 2010 r. Większość (85%) zachorowań miała miejsce w listopadzie i grudniu 2009 r. ze szczytem zachorowań w 3. tygodniu listopada (16-22.11.2009 r.) Rozkład zachorowań w czasie przedstawiono na rycinie 1. Dwoje dzieci zachorowało bezpośrednio po powrocie z USA i Wlk. Brytanii, 27 miało kontakt z osobami chorymi na grypę A(H1N1)v - 7 w domu i 20 w szpitalu.



Ryc. 1. Rozkład w czasie zachorowań na grypę A(H1N1)v u dzieci hospitalizowanych w Warszawie w okresie od 01.07.2009 r. do 25.01.2010 r. (tygodnie)

Fig. 1. Distribution of cases of A(H1N1)v influenza in children hospitalized in Warsaw from 01.07.2009 to 25.01.2010 by time of onset (weeks)

U 48 dzieci stwierdzono czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu grypy: wiek poniżej 2 lat (23), chorobę nowotworową (11), chorobę przewlekłą układu oddechowego (8), układu krążenia (4), układu nerwowego (3), nerek (3), cukrzycę (2) lub inne (nieswoiste zapalenie jelit - 5, zespół wad wrodzonych - 1, wytrzewienie - 1, przewlekłe zapalenie wątroby - 1). U 12 pacjentów współistniały 2 lub więcej czynników ryzyka.

Objawy kliniczne grypy A(H1N1)v w badanej grupie zestawiono w tabeli I. U 4 dzieci hospitalizowanych w Klinice Hematologii (trojga z ostrą białaczką limfoblastyczną i jednego z ostrą białaczką szpikową) wobec wewnątrzodziałowego kontaktu z grypą A(H1N1)v zastosowano profilaktycznie leczenie przeciwwirusowe, u pacjentów tych potwierdzono zakażenie, ale nie wystąpiły objawy choroby.

Zapalenie płuc rozpoznano u 20 dzieci z 96 z objawowym przebiegiem grypy (20,7%), w tym u 11 z 44 z grupy podwyższonego ryzyka (25%) i u 9 z 52 bez obciążeń (17,3%) ( $p > 0,05$ ). Ponadto wystąpiły następujące powikłania: u 5 dzieci zapalenie ucha środkowego, u 3 zapalenie gardła, u 2 zapalenie krtani, u 1 zapalenie oskrzeli. U 1 dziecka rozwinęły się objawy ciężkiej posocznicy. U 4 dzieci wystąpiła niewydolność oddechowa wymagająca zastosowania wentylacji mechanicznej. Troje z nich zmarło: dwoje z ostrą białaczką limfoblastyczną (w trakcie chemioterapii) i cukrzycą posteroïdową oraz jedno z wrodzoną wadą serca, nadciśnieniem płucnym i dysplazją oskrzelowo-płucną. U 4 pacjentów wystąpiły drgawki gorączkowe, u 3 – krótkotrwała utrata przytomności (wyniki badań obrazowych mózgu i elektroencefalograficznych były prawidłowe, u żadnego nie rozpoznano zapalenia mózgu ani encefalopatii).

Leczenie przeciwwirusowe (oseltamiwir) zastosowano u 62/100 dzieci. U 1 dziecka lek włączono ze względu na zalecaną w tym okresie (lipiec 2009 r.) strategię postępowania, u 4 – profilaktycznie, w związku z

Tabela I. Objawy kliniczne u 96 dzieci z objawowym przebiegiem grypy A(H1N1)v, leczonych w ośrodkach warszawskich od 1.07.2009 r. do 25.01.2010 r.

Table I. Clinical symptoms in 96 children with over clinical course of A(H1N1)v influenza treated in Warsaw hospitals from 01.07.2009 to 25.01.2010

Objaw	Liczba dzieci (n)	Częstość (%)
Gorączka	86	89,6
Kaszel	68	70,8
Katar	51	53,1
Ból gardła	33	34,8
Objawy ze strony przewodu pokarmowego	24	25,0
W tym: wymioty	16	16,7
biegunka	10	10,4
ból brzucha	8	8,3
Bóle mięśniowe	14	14,6
Bóle głowy	13	13,5
Duszność	10	10,4
Zapalenie spojówek	7	7,3
Odwodnienie	5	5,2
Omdlenie	4	4,2
Bóle kostno-stawowe	3	3,1
Oslabienie	2	2,1
Ból w klatce piersiowej	1	1,0

ekspozycją, u pozostałych 57 – z powodu czynników ryzyka lub ciężkiego przebiegu choroby. Wśród 62 dzieci u 5 w trakcie leczenia stwierdzono objawy uboczne (8,1%): u 3 nudności/wymioty i ból brzucha, u jednego żółtaczkę i u jednego (leczzonego równocześnie innymi lekami, które mogły wywołać reakcję uczuleniową) nasiloną wysypkę o charakterze alergicznym. U trojga (4,8%) dzieci, ze względu na nasilenie objawów niepożądanych, przerwano leczenie oseltamiwirem (u jednego w 4-iej dobie i u dwójga w 5-iej dobie terapii). Antybiotykoterapię (ze względu na podejrzenie lub rozpoznanie powikłań bakteryjnych) zastosowano u 44 dzieci, u 19 bez leczenia przeciwwirusowego, u 25- łącznie z oseltamiwirem.

## DYSKUSJA

Według pierwszych doniesień z Meksyku na grype A(H1N1)v chorowały głównie dzieci w wieku poniżej 2 lat (4). Dane epidemiologiczne z USA, Kanady i Europy wskazują na przewagę zachorowań wśród dzieci w wieku powyżej 5, a nawet 10 lat (1,5,6). Natomiast hospitalizowano głównie dzieci młodsze (7,8). W omawianej przez nas grupie, dzieci w wieku poniżej 5 lat stanowiły 49%, a powyżej 5 lat – 51%. Zwraca uwagę niewielki odsetek hospitalizowanych dzieci w wieku 14-18 lat.

U większości omawianych przez nas pacjentów nie ustalono źródła zakażenia. U 20 doszło do zakażenia na skutek kontaktu w trakcie hospitalizacji. W warunkach

oddziału pediatrycznego izolacja pacjentów jest trudna lub wręcz niemożliwa, ponadto do zakażenia może dojść drogą pośrednią (9). Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zakażeniom jest dłuższy, w porównaniu z dorosłymi, okres wydalania wirusa, które może utrzymywać się mimo ustąpienia objawów klinicznych. W przypadku pacjentów z obniżoną odpornością może on trwać nawet do kilku tygodni, mimo leczenia przeciwwirusowego (10). Zastosowanie chemioprophylaktyki przeciwwirusowej może zapobiec rozwojowi objawów klinicznych, nie zapobiegając jednak zakażeniu (11). Czworo dzieci z omawianej grupy otrzymywało profilaktycznie oseltamiwir, nie rozwinęły one objawów grypy, ale potwierdzono u nich zakażenie. Mogły one stanowić źródło zakażenia dla innych osób.

Jak wynika z dotychczasowych obserwacji, obraz kliniczny grypy A(H1N1)v jest podobny do grypy sezonowej (6, 12). W omawianej grupie najczęściej obserwowanymi objawami były gorączka (89%) i kaszel (68%), co jest zgodne z doniesieniami w piśmiennictwie. Objawy ze strony przewodu pokarmowego wystąpiły u 25%, w obserwacji innych autorów ich częstość wynosiła od 8 do 36% (6,13,14). W omawianej przez nas grupie rzadko stwierdzano objawy ogólne, typowe dla infekcji grypowej, takie jak bóle mięśniowe, bóle głowy, bóle kostno-stawowe, osłabienie (odpowiednio 14,6%, 13,5%, 3,2%, 2,1%). U dzieci objawy te występują rzadko (13), często natomiast podawane są przez pacjentów dorosłych (15).

Powikłania grypy A(H1N1)v, tak jak grypy sezonowej, dotyczą górnych i dolnych dróg oddechowych, układu krążenia, układu nerwowego. Zapalenie płuc może być przyczyną ostrej niewydolności oddechowej. U pacjentów z chorobami przewlekłymi może dojść do zaostrzenia choroby podstawowej (6,10,16,17). W omawianej grupie najczęstszym powikłaniem było zapalenie płuc (20,3%), podobnie jak w obserwacjach innych autorów (6,14). Występowało ono zarówno u dzieci zdrowych, jak i w grupach ryzyka. Niewydolność oddechową wymagającą wentylacji mechanicznej stwierdzono u 4,2% dzieci. W obserwacjach innych autorów odsetek ten był wyższy i wynosił 9,6-17% (6,8,14). W omawianej grupie troje dzieci zmarło (3,1%). Według danych amerykańskich i kanadyjskich śmiertelność wśród dzieci z grypą A(H1N1)v wynosiła poniżej 1% (6,8,18). Według autorów z Argentyny śmiertelność wynosiła 5%, a odsetek pacjentów z niewydolnością oddechową wymagającą wentylacji mechanicznej oraz odsetek zgonów wśród dzieci z grypą A(H1N1)v były wyższe niż w przypadku grypy sezonowej (14).

Uważa się, że grupy ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem grypy A(H1N1)v są zbliżone do grup ryzyka ciężkiego przebiegu grypy sezonowej. Należą do nich dzieci w wieku poniżej 5 lat (zwłaszcza poniżej 2 lat), a także z chorobami przewlekłymi, szczególnie

układu oddechowego i układu krążenia (12,18). Część autorów podkreśla znaczenie jako czynnika ryzyka astmy, bez względu na jej ciężkość, (6). W analizowanej przez nas grupie chorzy z astmą stanowili 6%. Nie było natomiast pacjentów z otyłością, którą uznano za nowy, niezależny czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu grypy A(H1N1)v (19). Nie stwierdziliśmy również znamiennej statystycznie różnicy w występowaniu powikłań między dziećmi zdrowymi i dziećmi z grup ryzyka. Zgony dotyczyły wyłącznie pacjentów z poważnymi obciążeniami.

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia u pacjentów z grupy ryzyka i z ciężkim przebiegiem grypy A(H1N1)v powinno być stosowane leczenie przeciwwirusowe (20). W omawianej grupie oseltamiwir zastosowano u 62% dzieci, w tym u niemowląt. Objawy niepożądane obserwowano rzadko (8,1%). Bezpieczeństwo stosowania oseltamiwiru u dzieci potwierdza wielu autorów (6,8,14).

Przedstawiona praca ma pewne ograniczenia. Pochodzi z kilku ośrodków i ma charakter retrospektywny. W ocenie klinicznej mogły być stosowane różne kryteria, a omawiana grupa była mała. W większości stanowili ją pacjenci hospitalizowani, co może sprawiać, że obserwacje spektrum klinicznego grypy A(H1N1)v dotyczą przypadków o cięższym przebiegu choroby, gdyż dzieci chorujące łagodniej, bez powikłań (także te z grup ryzyka) nie wymagały hospitalizacji. U pacjentów ambulatoryjnych rzadko wykonywano badania wirusologiczne. Z tego względu nie było możliwe ustalenie częstości hospitalizacji dzieci z grypą A(H1N1)v.

## PODSUMOWANIE

W analizowanej grupie pacjentów z grypą A(H1N1)v większość stanowiły dzieci w wieku do 14 lat. Objawy kliniczne były podobne do objawów grypy sezonowej, z gorączką jako objawem dominującym. Najczęstszym powikłaniem było zapalenie płuc, rzadko prowadzące do niewydolności oddechowej. Powikłania wystąpiły zarówno u dzieci zdrowych, jak i pacjentów z grupy ryzyka, natomiast zgony wystąpiły wyłącznie u chorych z poważnymi obciążeniami zdrowotnymi. Leczenie oseltamiwirem było na ogół dobrze tolerowane.

## Podziękowania

Autorzy pracy dziękują za współpracę przy wykonywaniu badań wirusologicznych dr. n. med. Jarosławowi Paciorkowi z Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej, dr n. med. Magdalenie Romanowskiej z Krajowego Ośrodka ds. Grypy i dr. n. med. Januszowi Stańczakowi z Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie.

## PIŚMIENNICTWO

1. ECDC working group on influenza A(H1N1)v: Preliminary analysis of influenza A(H1N1)v individual and aggregated case reports from EU and EFTA countries. *Euro Surveill* 2009;14,33:51-5.
2. Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infect Dis* 2010;10(1):162.
3. [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index\\_p.html](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index_p.html)
4. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S i in. Pandemic potential of a strain of influenza A(H1N1): early findings. *Science* 2009;324:1557-61.
5. Dawood FS, Jain S, Finelli L. Novel Swine-Origin Influenza A(H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
6. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, i in. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010; 181:39-44.
7. 2009 pandemic influenza A(H1N1)v infection – Chicago, Illinois, April-July 2009. *MMWR* 2009;58:913-8.
8. Miroballi Y, Baird JS, Zackai S, i in. Novel influenza A(H1N1) in a pediatric health care facility in New York City during the first wave of the 2009 pandemic. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(1):24-30.
9. Chironna M, Tafuri S, Santoro N, i in. A nosocomial outbreak of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in a pediatric oncology ward in Italy, October-November 2009. *Euro Surveill* 2010;15:pil19454.
10. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR. i in. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010;85(1):64-76.
11. Lee VJ, Yap J, Tay JK. i in. Seroconversion and asymptomatic infections during oseltamiwir prophylaxis against influenza A(H1N1) 2009. *BMC Infect Dis* 2010;10(1):164.
12. Halasa B. Update on the 2009 pandemic influenza A(H1N1) in children. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(1):83-7.
13. Koliou M, Soteriades ES, Toumasi MM, i in. Epidemiological and clinical characteristics of influenza A(H1N1)v infection in children: the first 45 cases in Cyprus, June-August 2009. *Euro Surveill* 2009;14(330):171-3.
14. Libster R, Bugna J, Coviello S, i in. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010;362:45-5.
15. Cholewińska G, Higersberger J, Podlasin R, i in. Objawy kliniczne, rozpoznanie i leczenie grypy wywołanej wirusem A/H1N1 u osób hospitalizowanych w Szpitalu Zakaźnym w Warszawie w 2009 r. *Przegl Epidemiol* 2010;64:15-20.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patient with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. [www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm)
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children – Dallas, Texas, May 2009. *MMWR* 2009;58(28):773-8.

- 
18. Bettinger JA, Sauve LJ, Scheifele DW, i in. Pandemic influenza in Canadian children: a summary of hospitalized pediatric cases. *Vaccine* 2010;28(18): 3180-4. Otrzymano: 9.08.2010 r.  
Zaakceptowano do druku: 31.08.2010 r.
19. Jain S, Kamimoto I, Bramley AM, i in. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44. **Adres do korespondencji:**  
Dr n. med. Ewa Talarek  
Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
01-201 Warszawa, ul. Wolska 37  
ewa.talarek@wum.edu.pl
20. WHO guideline for pharmacological management of pandemic (H1N1) influenza and other influenza viruses. <http://www.who.int/>