

lek. Katarzyna Toczek-Kubicka

Prospektywne obserwacje następstw grypy i chorób
grypopodobnych w populacji zaszczepionej
i nieszczepionej przeciwko grypie

Promotor: prof. dr hab. Leszek Szenborn

1. STRESZCZENIE

Wstęp:

Grypa jest wciąż chorobą „niedocenianą” przez lekarzy i pacjentów, dotyczy to zwłaszcza jej następstw oraz możliwości zapobiegania przez szczepienie, które jest bezpieczne, tanie i wystarczająco skuteczne. Następstwa grypy można rozpatrywać na dwóch poziomach. Z jednej powoduje ona powikłania i problemy zdrowotne u konkretnego pacjenta. Z drugiej strony wywołuje wymierne skutki ekonomiczne, takie jak nieobecność w pracy, zmniejszona produktywność i zwiększone wykorzystanie zasobów medycznych. Obliczono, że w Polsce roczne obciążenie ekonomiczne (tylko koszty bezpośrednie) grypy u osób powyżej 65 roku życia to koszt ponad 5,5 mln euro. W całej Europie koszty bezpośrednie i pośrednie (np. nieobecność w pracy) to 6-14 miliardów euro rocznie.

Grypy nie należy postrzegać tylko jako choroby układu oddechowego; jest to też „wielka komplikatorka”. Przyczynia się do zaostrzenia chorób przewlekłych (do zgonu włącznie) oraz pogorszenia stanu zdrowia i strat w życiu prywatnym. Powoduje powikłania, które dotyczą różnych narządów, między innymi nadkażenia bakteryjne (zapalenie płuc, ucha środkowego), zaostrzenie przewlekłych chorób układu oddechowego (astmy, POCHP) i układu moczowego (zaostrzenie objawów przewlekłej niewydolności nerek), zawały mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, udary, niepomyślny przebieg ciąży, odrzut przeszczepu.

Grupą szczególnie narażoną na kontakt z wirusem grypy jest personel medyczny. Pracownicy ochrony zdrowia mogą też stanowić źródło zakażenia dla swoich pacjentów, którzy często należą do grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Od wielu lat WHO oraz polski Program Szczepień Ochronnych (PSO) rekomendują dla pracowników medycznych coroczne szczepienia p/grypie. Mimo to wyszczepialność jest niska i oscyluje w Europie na poziomie 25%. Warto również zauważyć, że wśród pracowników medycznych często obserwuje się tzw. prezentyzm, czyli pracę mimo objawów chorobowych.

Większość badań dotyczących następstw i „obciążenia” grypą (*ang: burden*) oraz innych infekcji układu oddechowego skupia się na długości hospitalizacji, określeniu śmiertelności, obciążeniach finansowych. Tylko pojedyncze badania opisują konsekwencje i następstwa choroby dla pojedynczych uczestników. Również badania wśród personelu medycznego dotyczą głównie wiedzy na temat grypy lub wyszczepialności pracowników. Nie znaleziono prospektywnych prac oceniających konsekwencje infekcji górnych dróg oddechowych i grypy dla polskich pracowników ochrony zdrowia.

Ponadto do czasu opublikowania poniższych prac w polskiej literaturze medycznej brakowało kompleksowego omówienia łagodnego ostrego dziecięcego zapalenia mięśni (BACM), które jest względnie częstym oraz bardzo niepokojącym zarówno dla rodziców jak i lekarzy, ale słabo

rozpoznawanym powikłaniem grypy w populacji dziecięcej. Nie przeprowadzono też dotychczas badań pozwalających określić etiologię tej choroby u polskich dzieci.

Cele badań:

1. Prospektywna ocena częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych, chorób grypopodobnych oraz grypy u pracowników ochrony zdrowia w porównaniu do grupy kontrolnej.
2. Analiza wpływu na pracę zawodową oraz życie prywatne infekcji górnych dróg oddechowych u pracowników medycznych.
3. Ocena dynamiki odpowiedzi humoralnej przeciwko grypie u pracowników medycznych na początku sezonu epidemicznego grypy i po sezonie oraz określenie zależności między poziomem przeciwciał, a liczbą zgłaszanych epizodów infekcji górnych dróg oddechowych. Ocenę przeprowadzono w porównaniu do grupy kontrolnej.
4. Zbadanie percepcji łagodnego ostrego dziecięcego zapalenia mięśni wśród rodziców i lekarzy oraz stosowanych w praktyce metod diagnostycznych i leczniczych.
5. Przybliżenie lekarzom charakterystycznych objawów BACM oraz rekomendowanego postępowania w przypadku podejrzenia choroby na podstawie przeglądu piśmiennictwa oraz przedstawienia serii przypadków łagodnego ostrego zapalenia mięśni oraz związku choroby z zakażeniami wirusem grypy typu B.

Metody:

Na cykl publikacji składają się 3 prace oryginalne:

1. Toczek-Kubicka Katarzyna, Szenborn Filip, Kuchar Ernest, Szenborn Leszek: Upper respiratory tract infections and influenza-like illnesses among healthcare workers: are serological tests useful in monitoring influenza and influenza-like illness?, *Medycyna Pracy*, 2022, vol. 73, nr 6, s. 441-447, DOI:10.13075/mp.5893.01296
2. Toczek-Kubicka Katarzyna, Szenborn Leszek: Ostre łagodne dziecięce zapalenie mięśni. Okiem lekarza i okiem rodzica, *Pediatrics Polska*, 2017, vol. 92, nr 1, s. 28-32, DOI:10.1016/j.pepo.2016.10.001
3. Szenborn Leszek, Toczek-Kubicka Katarzyna, Zaryczański J., Marchewka-Kowalik M., Miśkiewicz Katarzyna, Kuchar Ernest: Benign acute childhood myositis during influenza B outbreak, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, vol. 1039, s. 29-34, DOI:10.1007/5584_2017_79

W przedstawionych pracach badano różne populacje i analizie poddano następujące dane:

AD 1. Prospektywnie zbierane dane dotyczące zapadalności na infekcje górnych dróg oddechowych i choroby grypopodobne wśród pracowników medycznych Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych we Wrocławiu podczas dwóch sezonów epidemicznych grypy: 2016/2017 (S1) oraz 2017/2018 (S2). Do zbierania danych stosowano aplikację na telefony komórkowe, stworzoną specjalnie na potrzeby tego badania. Wyniki porównano z grupą kontrolną, którą stanowili studenci wrocławskich medycznych i niemedycznych uczelni. W pierwszym sezonie w badaniu uczestniczyło 36 pracowników medycznych i 203 studentów, natomiast w drugim sezonie 32 pracowników i 100 studentów.

Analizowano również wyniki badań serologicznych przeciwciał w klasie IgM i IgG przeciwko wirusom grypy A i B (metodą ELISA) u pracowników medycznych na początku i pod koniec sezonu epidemicznego grypy 2016/2017. Grupę badaną stanowiło 36 pracowników Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych we Wrocławiu, a grupę kontrolną 203 studentów uczelni medycznych i niemedycznych z Wrocławia. Podczas obu sezonów pracownicy medyczni z objawami infekcji byli zachęceni do wykonania badania metodą PCR w kierunku wirusa grypy (wymaz z nosogardła).

AD 2. Wyniki ankiet nadesłanych przez 68 rodziców dzieci, które przebyły łagodne ostre dziecięce zapalenie mięśni (BACM). Ankiety pozyskano po opublikowaniu w prasie na terenie całej Polski i w Internecie serii artykułów o tej jednostce chorobowej wraz z propozycją kontaktu dla rodziców, których dzieci prezentowały objawy zapalenia mięśni. Po wstępnej selekcji 140 mailów od rodziców, do 94 z nich wysłano ankiety dotyczące BACM. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 68 wypełnionych ankiet, w których rodzice ocenili przebieg choroby, zastosowane leczenie i metody diagnostyczne oraz swój stosunek do szczepienia dzieci przeciwko grypie.

AD.3 Dane dotyczące 13 pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych z powodu podejrzenia ostrego łagodnego dziecięcego zapalenia mięśni. Dwanaścioro z nich było hospitalizowanych w Opolu w marcu i kwietniu 2013 roku, a jedno we Wrocławiu w Klinice Pediatrii i Chorób Infekcyjnych w lutym 2015 roku. Oceniono również związek BACM z grypą typu B, wykonując oznaczenie przeciwciał IgG p/grypie B. Wyniki porównano z oznaczeniami wykonanymi w grupie kontrolnej złożonej z dzieci hospitalizowanych w tym samym czasie i regionie z powodu chorób nieinfekcyjnych.

W celu prezentacji wyników otrzymanych w skali nominalnej i porządkowej wykorzystano metody statystyki opisowej tj.: liczebność i odsetek. W analizie statystycznej wykorzystano test niezależności χ^2 celem oceny zależności pomiędzy badanymi zmiennymi w skali nominalnej i porządkowej. W celu prezentacji wyników otrzymanych w skali ilościowej wykorzystano metody statystyki opisowej tj.: średnia arytmetyczna, mediana, średnia geometryczna, minimum, maksimum. W celu oceny zgodności rozkładu badanych zmiennych z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro-Wilka. Przy braku rozkładu normalnego zmiennych stosowano testy

nieparametryczne. Zastosowano test Manna-Whitneya celem oceny różnic w poziomach przeciwciał oraz częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych pomiędzy grupami. Określenie zależności między zmiennymi określano przy zastosowaniu korelacji rang Spearmana. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica wersja 12.0 i 13.0. Do zbierania danych i wsparcia analizy statystycznej wykorzystano program MS Excel 2010. Wartość 0,05 ($\alpha = 0,05$) przyjęto jako krytyczny poziom istotności (α) dla testów statystycznych.

Badania laboratoryjne (badania serologiczne oraz badania metodą PCR) wykonywano w laboratorium naukowym przy Klinice Pediatrii i Chorób Infekcyjnych we Wrocławiu. Przechowywano w nim również materiał biologiczny pobrany od uczestników badań.

Wyniki:

AD 1. W pierwszej pracy cyklu przeanalizowano następstwa infekcji górnych dróg oddechowych i chorób grypopodobnych u pracowników medycznych. W sezonie epidemicznym 2016/2017 (S1) 29 pracowników (80,6%) zgłosiło chociaż jeden epizod infekcji górnych dróg oddechowych (URTI); 18 z nich było zaszczepionych p/grypie. W drugim sezonie epidemicznym S2 (2017/2018) URTI zgłosiło 18 pracowników (56%); 12 z nich było zaszczepionych. Pięciu pracowników (17,2%) podczas S1 przyjmowało z powodu swoich dolegliwości antybiotyki, natomiast w drugim sezonie jedna osoba była leczona antybiotykiem (5,5%). Wśród pracowników, którzy zgłosili chorobę grypopodobną przebiegającą z gorączką (ILI) na zwolnieniu lekarskim z pracy przebywało pięć z siedmiu osób w S1 oraz jedna z czterech w S2. Pozostali pracowali mimo objawów chorobowych. Nie stwierdzono istotnych różnic w zgłaszaniu URTI wśród szczepionych i nieszczepionych pracowników medycznych oraz wśród pracowników i grupy kontrolnej.

Przed pierwszym sezonem epidemicznym wykryto specyficzne IgG p/wirusowi grypy A u 88,8% pracowników medycznych i IgG p/wirusowi grypy B u wszystkich z nich. W grupie kontrolnej było to odpowiednio 75,1% i 82,4% uczestników. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) przeciwko grypie A wynosiła u pracowników medycznych 78,9 RU/ml, a przeciwko grypie B 97,6 RU/ml. W grupie kontrolnej wynosiła 58,7 RU/ml dla grypy A i 70,2 RU/ml dla grypy B. Po sezonie epidemicznym dodatkowo przeciwciała p/grypie A wykryto u 94,4% pracowników, a p/grypie B u 97,2%. Średnia geometryczna stężenia wyniosła 78,4 RU/ml (grypa A) i 104,1 RU/ml (gryp B). W grupie kontrolnej po sezonie dodatkowo IgG p/grypie A wykazano u 86,5% uczestników, a p/grypie B u 93,3%. Średnia stężenia wynosiła odpowiednio 71,1 RU/ml i 97,9 RU/ml. Wśród pracowników serokonwersję wykazano dla grypy A u 2 osób (jednej zaszczepionej i jednej nieszczepionej). W grupie kontrolnej wskaźnik serokonwersji dla grypy A wynosił 15% (29 osób, w tym 20 szczepionych), a dla grypy B 12,4% (24 osoby, w tym 22 szczepione). U 25-27,8% pracowników medycznych wykryto dodatkowo miano IgM już przed sezonem grypowym. Nie stwierdzono zależności między poziomem p/ciał IgG p/grypie a ilością zgłaszanych epizodów URTI i ILI w obu grupach.

Podczas S1 pięciu pracowników z objawami infekcji zgłosiło się celem pobrania wymazu z nosogardła. We wszystkich uzyskano pozytywny wynik w kierunku grypy A. W kolejnym sezonie pobrano 3 wymazy i wszystkie były negatywne. Tylko pracownicy, którzy byli zaszczepieni p/grypie zgłaszali się celem pobrania wymazu. Żaden wymaz nie został pobrany u osoby niezaszczepionej pomimo wielu zachęt i przypomnień.

AD 2. Celem drugiej pracy cyklu doktorskiego było opisanie percepcji łagodnego ostrego dziecięcego zapalenia mięśni (BACM) wśród rodziców i lekarzy oraz opisanie stosowanego w praktyce postępowania, diagnostyki i leczenia. Rodzice dzieci u których wystąpił objawy sugerujące tę chorobę zgłaszali występowanie gorączki u 97%, kaszlu u 60% i nieżyt nosa u 57% dzieci przed wystąpieniem bólu podudzi. Żaden pacjent nie był w tym okresie leczony inhibitorem neuraminidazy, ani żaden nie był zaszczepiony p/grypie. Między końcem objawów grypy, a ujawnieniem się objawów zapalenia mięśni mijało od 1 do 4 dni. U wszystkich dzieci występowały zaburzenia chodu. Większość dzieci została zbadana przez lekarza w ciągu dwóch dni od wystąpienia zaburzeń chodu, jednakże 14,7% rodziców nie zgłosiło do lekarza. Według ankietowanych rodziców, niespełna jedna piąta lekarzy rozpoznała zapalenie mięśni w przebiegu grypy. W badanej grupie w leczeniu stosowano u 12% dzieci antybiotyki, a 24% pranobeks inozyny. Aż 75% rodziców nie planowało zaszczepić swojego dziecka p/grypie w kolejnym sezonie grypowym, mimo wskazania przez nas grypy jako przyczyny dolegliwości ich dziecka.

AD 3. W ostatniej pracy cyklu analizowano dane dotyczące kohorty dzieci hospitalizowanych z powodu bólu mięśni podudzi poprzedzonego gorączką. Średni wiek pacjentów wynosił 6 lat. Sześcioro dzieci (46%) prezentowało zaburzenia chodu. Ból mięśni pojawiał się po 2-4 dniach od początku gorączki i innych objawów infekcyjnych. Żadne z dzieci nie doświadczyło podobnych dolegliwości w przeszłości. W badaniach dodatkowych, przy przyjęciu na oddział, wykazano podwyższoną aktywność CPK u 10/13 dzieci (mediana 1202 U/L; zakres od 378 do 5784 IU/L), podwyższoną aktywność AST u około połowy pacjentów (7/13) (mediana 110 U/L; zakres od 66 do 214 IU/L) oraz leukopenię u 4/13 pacjentów. Ból podudzi utrzymywał się średnio 3 dni, natomiast długość hospitalizacji wynosiła średnio 2 dni. Żaden z pacjentów nie był uprzednio szczepiony przeciwko grypie, ani nie przyjmował inhibitorów neuraminidazy z powodu podejrzenia grypy. Specyficzne IgG przeciwko wirusowi grypy B wykryto u 10/12 (83%) dzieci hospitalizowanych z powodu zapalenia mięśni oraz u 9/29 (31%) dzieci z grupy kontrolnej – jest to różnica istotna statystycznie.

Wnioski:

1. Infekcje górnych dróg oddechowych i choroby grypopodobne, podczas sezonu epidemicznego grypy, były częste w badanej grupie pracowników medycznych i miały istotny wpływ na ich zdrowie, pracę i życie prywatne.
2. Wykonywanie zawodu medycznego nie jest czynnikiem ryzyka częstszych infekcji górnych dróg oddechowych.
3. Pomimo wykonywanego zawodu oraz spodziewanej wiedzy dotyczącej transmisji zakażeń pracownicy medyczni kontynuują pracę mimo objawów chorobowych i nadużywają antybiotyków celem leczenia chorób grypopodobnych.
4. Badania serologiczne mają podrzędne znaczenie w diagnostyce zakażeń wirusami grypy, a ich powtarzanie nie pozwala na śledzenie dynamiki infekcji ani na identyfikację osób odpornych na chorobę grypopodobną. Wartość diagnostyczna przeciwciał IgM w ostrej infekcji jest znikoma, ze względu na powszechne występowanie dodatnich stężeń na początku sezonu.
5. Zaszczepieni p/grypie pracownicy ochrony zdrowia są bardziej skoncentrowani na swoim zdrowiu, chętniej poddają się testom na grypę i oczekują pozytywnych efektów szczepienia. Niezaszczepieni pracownicy niechętnie przyznają się do objawów infekcyjnych. Prowadzenie wśród pracowników medycznych niezaslepionych badań dotyczących skuteczności szczepienia p/grypie jest obarczone ryzykiem uzyskania zafałszowanych wyników.
6. Znajomość objawów łagodnego ostrego dziecięcego zapalenia mięśni oraz występowania tej choroby jako powikłania grypy, wśród pediatrów i lekarzy rodzinnych w Polsce jest mała. Może to prowadzić do błędnego postępowania i potęguje niepokój rodziców.
7. W sezonach epidemicznych z ze znaczącym udziałem grypy B obserwuje się występowanie łagodnego ostrego dziecięcego zapalenia mięśni. Rozpowszechnienie szczepień szczepionką 4-walentną p/grypie może korzystnie wpłynąć na epidemiologię tego powikłania.

2. SUMMARY

Introduction:

Influenza is still "underestimated" by doctors and patients; especially its consequences and the possibility of prevention by vaccination, which is safe, cheap and enough effective. The consequences of influenza can be considered on two levels. On the one hand, it causes complications and health problems in a particular patient. On the other hand, it has measurable economic effects on the country budget, such as absenteeism, reduced productivity and increased use of medical resources. It has been calculated that in Poland the annual economic burden (direct costs only) of influenza in people over 65 years of age is over EUR 5.5 million. Across Europe, direct and indirect costs (e.g. absenteeism) range from € 6-14 billion a year.

Influenza should not be seen only as a respiratory disease; it is also a "great complicator". It causes exacerbation of chronic diseases (including death) and deterioration of health and losses in private life (e.g. missed social meetings). It causes complications that affect various organs, including bacterial superinfections (pneumonia, otitis media), exacerbation of chronic diseases of the respiratory system (asthma, COPD) and urinary system (exacerbation of symptoms of chronic kidney disease), myocardial infarctions, strokes, unfavorable course of pregnancy, myositis, transplant rejection.

Medical staff is a group particularly exposed to the influenza virus. Healthcare workers (HCWs) can also be a source of infection for their patients, who are often at risk of severe illness. WHO and the Polish PSO recommend annual flu vaccinations for medical workers. Despite this, vaccination coverage is low and in Europe it is at the level of 25%. It is also worth noting that among HCWs there is a so-called presentism, i.e. working despite the symptoms of illness.

Most studies on the consequences and burden of influenza and other respiratory infections focus on length of hospital stay, mortality, and financial burden. Only single studies describe the consequences of the disease for individual participants. Also, studies among medical staff mainly concern knowledge about influenza or the percentage of vaccinated employees. No prospective studies evaluating the consequences of upper respiratory tract infections and influenza for Polish healthcare workers were found.

Until the publication of the following studies, the polish medical literature lacked a comprehensive description of benign acute childhood myositis (BACM), which is a relatively common and very worrying for parents and physicians, but poorly recognized complication of influenza in the pediatric population. So far, no studies have been conducted to determine the etiology of this disease in polish children.

Aims:

1. Prospective assessment of the prevalence of upper respiratory tract infections, influenza-like illnesses and influenza in healthcare workers compared to control group.
2. Analysis of the impact on professional work and private life of upper respiratory tract infections in medical workers.
3. Assessment of the dynamics of the humoral response against influenza in medical workers at the beginning of the influenza epidemic season and after the season, and determination of the relationship between the level of antibodies and the number of reported episodes of upper respiratory tract infections. The evaluation was performed in comparison to the control group.
4. To investigate the perception of benign acute childhood myositis in parents and physicians and the methods of diagnosis and treatment used in practice.
5. Making physicians aware of the characteristic symptoms of BACM and the recommended management in case of suspicion of the disease, based on a review of the literature and the presentation of a case series of mild acute myositis and the relationship between the disease and influenza B virus infections.

Methods:

There are 3 publications presenting original research studies included in the dissertation:

1. Toczek-Kubicka Katarzyna, Szenborn Filip, Kuchar Ernest, Szenborn Leszek: Upper respiratory tract infections and influenza-like illnesses among healthcare workers: are serological tests useful in monitoring influenza and influenza-like illness?, *Medycyna Pracy*, 2022, vol. 73, nr 6, s. 441-447, DOI:10.13075/mp.5893.01296
2. Toczek-Kubicka Katarzyna, Szenborn Leszek: Ostre łagodne dziecięce zapalenie mięśni. Okiem lekarza i okiem rodzica, *Pediatrics Polska*, 2017, vol. 92, nr 1, s. 28-32, DOI:10.1016/j.pepo.2016.10.001
3. Szenborn Leszek, Toczek-Kubicka Katarzyna, Zaryczański J., Marchewka-Kowalik M., Miśkiewicz Katarzyna, Kuchar Ernest: Benign acute childhood myositis during influenza B outbreak, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, vol. 1039, s. 29-34, DOI:10.1007/5584_2017_79

In the original research studies the following data were included and analyzed:

AD 1. Prospectively collected data on the incidence of upper respiratory tract infections and influenza-like diseases among HCWs of the Department of Pediatrics and Infectious Diseases in Wrocław during two influenza epidemic seasons: 2016/2017 (S1) and 2017/2018 (S2). A mobile phone application developed specifically for this study was used to collect data. The results were compared with the control group, which consisted of students of Wrocław medical and non-medical universities. In the first season, 36 medical workers and 203 students participated in the study, while in the second season, 32 workers and 100 students.

The results of serological tests of IgM and IgG antibodies against influenza A and B viruses (by ELISA) in medical workers at the beginning and end of the 2016/2017 influenza epidemic season were also analyzed. The study group consisted of 36 employees of the Department of Pediatrics and Infectious Diseases in Wrocław, and the control group of 203 students of medical and non-medical universities from Wrocław. During both seasons, healthcare workers with symptoms of infection were encouraged to undergo PCR testing for influenza virus (nasopharyngeal swab).

AD 2. Survey results from 68 parents of children with a history of benign acute childhood myositis (BACM). The questionnaires were obtained after the publication of a series of articles about this disease in the press throughout Poland and on the Internet, along with a contact proposal for parents whose children presented symptoms of myositis. After an initial selection of 140 emails from parents, 94 of them received BACM questionnaires. 68 completed questionnaires were qualified for the final analysis, in which the parents assessed the course of the disease, the treatment and diagnostic methods used, and their attitude to vaccinating children against influenza.

AD.3 Data from 13 pediatric patients hospitalized because of suspected benign acute childhood myositis (BACM). Twelve of them were hospitalized in Opole in March and April 2013, and one in Wrocław in the Department of Pediatrics and Infectious Diseases in February 2015. The association of BACM with influenza B was also assessed by determining IgG antibodies levels against influenza B. The results were compared with serological tests performed in a control group consisting of children hospitalized at the same time and region due to non-infectious diseases.

In order to present the results obtained on a nominal and ordinal scale, the methods of descriptive statistics, i.e. number and percentage, were used. In the statistical analysis, the χ^2 test of independence was used to assess the relationship between the examined variables on a nominal and ordinal scale. In order to present the results obtained on a quantitative scale, descriptive

statistics methods were used, i.e. arithmetic mean, median, geometric mean, minimum, maximum. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate the compliance of the distribution of the examined variables with the normal distribution. In the absence of normal distribution of variables, non-parametric tests were used. The Mann-Whitney test was used to assess differences in antibody levels and URTI frequency between the groups. The relationship between the variables was determined using the Spearman rank correlation. Statistical analysis was performed using the Statistica software version 12.0 and 13.0. MS Excel 2010 was used to collect data and support statistical analysis. The value of 0.05 ($\alpha = 0.05$) was adopted as the critical significance level (α) for statistical tests.

Laboratory tests (serological tests and PCR tests) were performed in a research laboratory at the Department of Pediatrics and Infectious Diseases.

Results:

AD 1. The first study examined the consequences of upper respiratory tract infections and flu-like illnesses in medical workers. In the epidemic season 2016/2017 (S1) 29 employees (80.6%) reported at least one episode of URTI; 18 of them were vaccinated against influenza. In the second epidemic season S2 (2017/2018) URTI reported 18 employees (56%); 12 of them were vaccinated. Five employees (17.2%) during S1 took an antibiotic due to their symptoms, while in the second season one person was treated with an antibiotic (5.5%). Among the employees who reported a flu-like illness (with fever), five out of seven people in S1 and one out of four in S2 were on sick leave. The rest worked despite their symptoms. There were no significant differences in the reporting of URTIs among vaccinated and unvaccinated healthcare workers and among workers and control group.

Before the first epidemic season, specific IgG against influenza A virus was detected in 88.8% of medical workers and IgG against influenza B virus in all of them. In the control group, it was 75.1% and 82.4% of participants, respectively. The geometric mean concentration of antibodies (GMC) against influenza A in healthcare workers was 78.9 RU/ml and against influenza B was 97.6 RU/ml. In the control group, it was 58.7 RU/ml for influenza A and 70.2 RU/ml for influenza B. After the epidemic season, positive anti-influenza A antibodies were detected in 94.4% of employees, and anti-influenza B in 97.2%. The geometric mean concentration was 78.4 RU/mL (influenza A) and 104.1 RU/mL (influenza B). In the control group after the season, positive IgG against influenza A was found in 86.5% of participants, and anti-influenza B in 93.3%. The mean concentration was 71.1 RU/mL and 97.9 RU/mL, respectively. Among the workers, seroconversion was found for influenza A in 2 people (one vaccinated and one unvaccinated). In the control group, the seroconversion rate for influenza A was 15% (29 people, including 20 vaccinated) and for influenza B 12.4% (24 people, including 22 vaccinated). In 25-27.8% of medical workers, a positive IgM titre was detected already before the flu season. There was no relationship between the level of anti-influenza IgG antibodies and the number of reported URTI and ILI episodes in both groups.

During S1, five HCWs with symptoms of infection undergo a nasopharyngeal swab. All of them tested positive for influenza A. In the following season, 3 swabs were taken and all were negative. Only employees who had been vaccinated against influenza came in for a swab. No swab was taken from an unvaccinated person despite many encouragements and reminders.

AD 2. The aim of the second paper was to describe the perception of benign acute childhood myositis (BACM) among parents and physicians and to describe the management, diagnosis and treatment used in practice. Parents of children with symptoms of myositis reported fever in 97%, cough in 60% and rhinitis in 57% of children before the onset of leg pain. No patients were treated with a neuraminidase inhibitor during this period, nor were they vaccinated against influenza. There was 1 to 4 days between the end of flu symptoms and the onset of myositis symptoms. All children had gait disturbances. Most of the children were examined by a doctor within two days of the onset of gait disorders, however, 14.7% of parents did not consult a doctor. According to the surveyed parents, less than a fifth of doctors diagnosed myositis in the course of influenza. In the study group, antibiotics were used in 12% of children and inosine pranobex in 24%. As many as 75% of parents did not plan to vaccinate their child against influenza in the next influenza season, despite our indication of influenza as the cause of their child's symptoms.

AD 3. The last study analyzed data on a cohort of children hospitalized due to pain in the leg muscles preceded by fever. The mean age of the patients was 6 years. Six children (46%) presented gait disturbances. Myalgia appeared 2-4 days after the onset of fever and other infectious symptoms. None of the children had experienced similar symptoms in the past. On admission to the ward, the blood tests showed elevated CK activity in 10/13 children (median 1202 U/L; range 378 to 5784 IU/L), elevated AST activity in approximately half of the patients (7/13) (median 110 U/L; range 66 to 214 IU/L) and leucopenia in 4/13 patients. Leg pain lasted for an average of 3 days, and the length of hospitalization was on average 2 days. None of the patients had been previously vaccinated against influenza or were taking neuraminidase inhibitors because of suspected influenza. Specific IgG against influenza B virus was detected in 10/12 (83%) children hospitalized because of BACM and in 9/29 (31%) children from the control group - a statistically significant difference.

Conclusions:

1. Upper respiratory tract infections and flu-like illnesses during the influenza epidemic season were common in the surveyed group of medical workers and had a significant impact on their health, work and private life.
2. Medical profession is not a risk factor for more frequent upper respiratory tract infections.
3. Despite their profession and the expected knowledge about the transmission of infections, medical workers continue to work despite symptoms and abuse antibiotics to treat flu-like diseases.
4. Serological tests are of little importance in the diagnosis of influenza virus infections, and their repetition does not allow tracking the dynamics of infection or identifying people immune to influenza-like illness. The diagnostic value of IgM antibodies in acute infection is negligible due to the common occurrence of positive concentrations at the beginning of the season.
5. Influenza-vaccinated health care workers are more focused on their health, more willing to undergo flu tests and expect positive effects of vaccination. Unvaccinated workers are reluctant to admit to infectious symptoms. Conducting unblinded studies on the effectiveness of influenza vaccination among healthcare workers is associated with the possibility of obtaining false results.
6. The knowledge of the symptoms of benign acute childhood myositis and the occurrence of this disease as a complication of influenza among pediatricians and family physicians in Poland is low. This can lead to medical malpractice and adds to parental anxiety.
7. In epidemic seasons with a significant proportion of influenza B, the occurrence of benign acute childhood myositis is observed. Therefore, it is beneficial to recommend vaccination of children with the quadrivalent influenza vaccine.