

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

**КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА ГРИПА ПРЕЗ СЕЗОНА 2010/2011 Г.
ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ БОЛНИ**

А. Кахтан¹, М. Славова², А. Мангърров^{1,2}, Н. Найденова¹, В. Кръстев², М. Илиева²,
Е. Александрова², Н. Корсун³, Ф. Апостолов¹, Д. Страшимиров², Т. Червенякова^{1,2} и М. Тихолова^{1,2}

¹Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МФ – София

²СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров” – София

³Национален център по заразни и паразитни болести – София

**CLINICAL FEATURES OF INFLUENZA IN SEASON 2010/2011
IN HOSPITALIZED PATIENTS**

A. Kahtan¹, M. Slavova², A. Mangarov^{1,2}, N. Naidenova¹, V. Krastev², M. Ilieva²,
E. Alexandrova², N. Korsun³, F. Apostolov¹, D. Strashimirov², T. Chervenikova^{1,2} and M. Tiholova^{1,2}

¹Department of Infectious Diseases, Tropical Medicine and Parasitology, Medical Faculty – Sofia

²SHATIPD "Prof. Ivan Kirov" – Sofia

³National Center of Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

Резюме:	<p>Високата заболяемост и смъртност от грип сред определени рискови групи поставя ежегодно сериозни проблеми пред общественото здравеопазване. Това е причината за нестихващия интерес към проучване на характерните клинични прояви на заболяването. Целта ни е да проследим закономерностите в клиничното протичане на 110 хоспитализирани пациенти през грипния сезон 2010/2011 г. Етиологична диагноза е поставена при 54 случая (49,1%) чрез Real Time RT-PCR. Установена е едновременна циркулация на грипните вируси А и В в обществото. Наблюдава се значително преобладаване на пациенти от детската възраст – 72 (65,4%). Високият фебрилитет при 106 от пациентите (96,3%) е основна проява на заболяването. Катаралният синдром протича с разнообразни прояви, като с най-висока честота се установява ларинготрахеит – 68 болни (61,8%). Диспептични прояви са налице при повечето пациенти в детска възраст – 68 (57%). Грипът протича с усложнения при преобладаващия брой пациенти – 82 (74,5%). Не се установяват значими разлики в тежестта на заболяванията, причинени от грипен вирус А и грипен вирус В. Усложненията са характерни за грип А и грип В, като тези от страна на ЦНС се установяват само при болни с грип В.</p>
Ключови думи: Адрес за кореспонденция:	<p>грип А (H1N1), грип В, клинични прояви, усложнения</p> <p><i>Доц. Майда Тихолова, д.м., Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МФ, бул. „Акад. Ив. Гешов” № 17, 1606 София, тел. 02 952 26 97, e-mail: tiholova@gmail.bg</i></p>
Summary:	<p>High morbidity and mortality among certain risk groups, that annual flu poses to public health are the reason for the constant interest to its typical clinical manifestations. Our goal was to trace regularities in the clinical course of the disease among 110 patients hospitalized during the flu season 2010/2011. Etiologic diagnosis was made in 54 cases (49.1%) by Real Time RT-PCR. We established co-circulation of influenza viruses A (H1N1) and B in the society. We observed a significant predominance of childhood patients – 72 (65.4%). High fever in 106</p>

<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>patients (96.3%) was the main manifestation of the disease. With highest incidence laryngotracheitis was found – 68 patients (61.8%). Manifestations of the gastrointestinal tract were present in most pediatric patients – 68 (57%). Influenza complications occurred in the overwhelming number of patients – 82 (74.5%). We did not find significant differences in severity of illness caused by influenza A and influenza B viruses. Complications were observed in patients with influenza A and influenza B. Those of central nervous system were established exclusively in patients with influenza B.</p> <p>influenza A (H1N1) and B, clinical signs, complications</p> <p><i>Assoc. Prof. Mayda Tiholova, M. D., Ph. D., M. D., Department of Infectious Diseases, Tropical Medicine and Parasitology, Medical Faculty, 17, Acad. Iv. Gešov Blvd., Bg – 1606 Sofia, tel. +359 2 952 26 97, e-mail: tiholova@gmail.bg</i></p>
--	---

ВЪВЕДЕНИЕ

Грипът продължава да е на първо място по заболяемост и смъртност в целия свят [11, 14, 19, 20]. Въпреки огромния напредък, постигнат в изучаването на тази инфекция в научен и теоретичен аспект, тя поставя изключително сериозни проблеми пред общественото здравеопазване. Ранната диагностика и клиничното протичане на грипа, настъпилите усложнения и рисковите фактори, които ги обуславят, все още са недостатъчно охарактеризирани. Това води до сериозни диагностични грешки, които обуславят неправилен и ненавременен терапевтичен подход, както и недобър изход от заболяването.

Целта на проучването е да се анализират особеностите в клиничното протичане на хоспитализирани болни с грип за сезона 2010/2011 и да се проследят клиничните различия в протичането на грип А и грип В при хоспитализирани болни през същия период.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

За периода 24.12.2010-10.02.2011 г. са изследвани 110 болни с диагноза грип, хоспитализирани в СБАЛИПБ “Проф. Ив. Киров”. Всички пациенти, включени в проучването, отговарят на критериите за грип А (H1N1) на Европейския център за контрол на заболяванията (ECDC): внезапно начало на заболяването и поне един от следните четири симптома, засягащи общото състояние: треска или фебрилитет, общо неразположение, главоболие, миалгия, и поне един от следните три респираторни симптома: кашлица, болки в гърлото, задух [12].

Изследваните пациенти са на възраст от 5 мес. до 86 г. Диагнозата е поставена чрез клинични и епидемиологични методи. При част от болните е потвърдена етиологично. При всички болни е снета подробна епидемиологична анамнеза за контакт с други заболели от грип в рамките на инкубационния период. При 8 от болните

има данни за предшестваща противогрипна ваксинация, приложена 3-5 месеца преди началото на заболяването. Стандартните клиниколабораторни изследвания, извършени при всички пациенти, включват: пълна кръвна картина с диференциално броене и СУЕ, а при усложнени случаи по преценка са извършвани разширени биохимични анализи, включително изследване на ликвор, образни изследвания. За етиологичната диагноза е използван методът Real Time RT-PCR за типова характеристика на генома на грипните вируси, както и за субтипизиране на хемаглутина и невраминидазата на грипните вируси от тип А, извършени в Националната референтна лаборатория по грип и остри респираторни заболявания в НЦЗГПБ. За статистическа обработка на получените резултати е използван методът Хи квадрат, като за статистически значими се приемат различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

При изследваните пациенти за грипния сезон 2010/2011 етиологична диагноза е поставена в 54 случая (49,1%). От тях с грип тип А са 22 (20%) и грип тип В – 32 (29,1%). При останалите пациенти не се идентифицира причинителят. Сред наблюдаваните болни преобладават тези в детската възраст от 0-18 г. – 72 (65,4%), над 18 г. са 38 (34,5%). Средната възраст на пациентите е 17,8 г. в интервала 5 мес.-86 г.

Епидемиологичните данни при изследваните показват, че при 35 (31,08%) от тях има сигурни анамнестични данни за контакт с болен със симптоми на грип. Болните с предшестваща ваксинация са 8 (7,3%).

Преморбидният фон показва, че при 2 от пациентите има налична бременност, 2 са с хронична бронхиална астма, 1 е с ходжкинов лимфом, 1 е с артериална хипертония и аортна инсуфициенция и 1 пациентка е със захарен диабет тип I.

Основните клинични симптоми при изследваните пациенти са застъпени, както следва: при повечето болни се наблюдава общ интоксикационен синдром, проявен с: фебрилитет – 106 болни (96,4%), втрисане – 66 (60%), главоболие – 61 (55,5%), болки по мускулите 44 (40%), адинамия – 45 (40,9%) (табл. 1).

Като основен симптом на грипната инфекция характерът на температурната реакция при наблюдаваните пациенти показва, че 62 (56,4%) са високофебрилни – фебрилитет 38,5-39,9° С ($p < 0.05$). Значително по-малка част от тях – 35 (31,8%), са с фебрилитет между 37,5 и 38,5° С, субфебрилитет се открива при 7 болни (6,45%), афебрилни са 4 (3,6%) пациенти. Само 2 (1,8%) са с хиперпирексия.

Видът на температурната крива при изследваните болни показва, че при 74 (67,3%) случая тя е ремитираща ($p < 0.03$). При значително по-малко болни – 27 (24,5%), температурната крива е тип *continua*. Само при 5 от болните (4,5%) се наблюдава интермитентна температурна крива.

Респираторните прояви се установяват при значителна част от наблюдаваните пациенти

(табл. 2). Най-често се откриват данни за ларинготрахеит – 68 (61,8%) ($p < 0.04$), следвани от фарингит 29 (26,4%) и ринит 28 (25,4%). Най-застъпеният симптом при изследваните болни с грип е кашлица – 68 болни (61,8%) ($p < 0.05$).

При част от проследените болни се установяват диспептични прояви (табл. 3). Най-често се наблюдава повръщане – в 63 (57,3%) случая ($p < 0.05$), следвано по честота от коремни болки в 28 (25,5%) случая ($p < 0.05$). Гадене се установява при 28 (25,5%) пациенти, диария при значително по-малък брой от тях – 13 (11,8%).

При преобладаващия брой от пациентите – 82 (74,5%) ($p < 0.03$) грипът протича с усложнение (табл. 4).

От страна на горните дихателни пътища – среден отит при 5 (6,09%) болни, и синусит при 2 болни (2,4%). Пневмония установяваме при 22 (26,8%). Най-честото усложнение от страна на ЦНС е енцефалопатия – при 45 болни (54,8%) ($p < 0.15$). В единични случаи се диагностицират менингит – при 2 пациенти (2,4%), и менингоенцефалит при 6 пациенти (7,3%).

Таблица 1. Токсикоинфекциозен синдром при 110 хоспитализирани болни с грип

Клинични симптоми	Грип А (брой/%)	Грип В (брой/%)	Неидентифициран (брой/%)	Общо (брой/%)
Фебрилитет	22 (100%)	32 (100%)	56 (92,9%)	106 (96,4%)
Втрисане	10 (45,5%)	11 (34,4%)	45 (80,4%)	66 (60,0%)
Мускулни болки	10 (45,5%)	14 (43,8%)	20 (35,7%)	44 (40,0%)
Адинамия	9 (40,9%)	13 (40,6%)	23 (41,1%)	45 (40,9%)
Безапетитие	11 (50,0%)	8 (25,0%)	14 (25,0%)	33 (30,0%)
Главоболие	10 (45,5%)	15 (46,9%)	36 (64,3%)	61 (55,5%)

Таблица 2. Респираторни прояви при 110 хоспитализирани болни от грип

Респираторни прояви	Грип А (брой/%)	Грип В (брой/%)	Неидентифициран (брой/%)	Общо (брой/%)
Кашлица	21 (95,5%)	21 (65,6%)	26 (46,4%)	68 (61,8%)
Гърлобол	5 (22,7%)	7 (21,9%)	10 (17,9%)	22 (20,0%)
Ринит	9 (40,9%)	8 (25,0%)	11 (19,6%)	28 (25,5%)
Ринофарингит	1 (4,5%)	3 (9,4%)	2 (3,6%)	6 (5,5%)
Фарингит	5 (22,7%)	6 (18,8%)	18 (32,1%)	29 (26,4%)
Ларинготрахеит	21 (95,5%)	21 (65,6%)	26 (46,4%)	68 (61,8%)

Таблица 3. Диспептични прояви при 110 хоспитализирани болни от грип

Диспептични прояви	Грип А	Грип В	Неидентифициран	Общо
Гадене	3 (13,6%)	10 (31,3%)	15 (26,8%)	28 (25,5%)
Повръщане	10 (45,5%)	15 (46,9%)	38 (67,9%)	63 (57,3%)
Коремни болки	8 (36,4)	12 (37,5)	8 (14,3%)	28 (25,5%)
Диария	5 (22,7%)	2 (6,3%)	6 (10,7%)	13 (11,8%)

Таблица 4. Усложнения при 82 хоспитализирани пациенти с грип

Усложнения	Грип А	Грип В	Неидентифициран	Общо
Среден отит	1 (6,3)	3 (13,6)	1 (2,3)	5 (6,1)
Пневмония	8 (50,0)	5 (22,7)	9 (20,5)	22 (26,8)
Енцефалопатия	7 (43,8)	8 (36,4)	30 (68,2)	45 (54,9)
Менингит	0	1 (4,5)	1 (2,3)	2 (2,4)
Менингоенцефалит	0	3 (13,6)	3 (6,8)	6 (7,3)
Синузит	0	2 (9,1)	0	2 (2,4)
Общо	16 (100,0)	22 (100,0)	44 (100,0)	82 (100,0)

От значение е сравнителният анализ в клиничното протичане на грип А и грип В (табл. 5). Фебрилитет се установява при всички пациенти с грип А и грип В. Ларинготрахеит е най-честият респираторен симптом в двете групи болни – 21 (95,5%) за грип А и 21 (65,6%) за грип В ($p < 0.05$). Статистически значими разлики в честотата на симптомите установяваме за безапетитие, кашлица и ларинготрахеит.

Таблица 5. Особености в клиничното протичане на етиологично доказани грип А и грип В

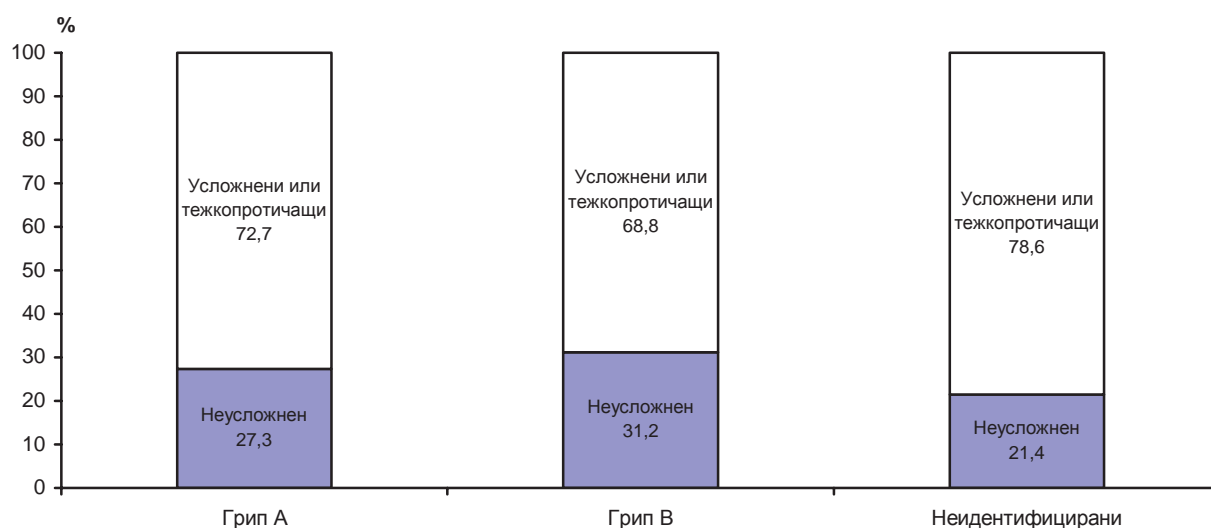
Симптоми	Грип А (брой/%)	Грип В (брой/%)	Общо (брой/%)
Фебрилитет	22 (100,0%)	32 (100,0%)	54 (100,0%)
Втрисане	10 (45,5%)	11 (34,4%)	21 (38,9%)
Мускулни болки	10 (45,5%)	14 (43,8%)	24 (44,4%)
Адинамия	9 (40,9%)	13 (40,6%)	22 (40,7%)
Безапетитие	11 (50,0%)	8 (25,0%)	19 (35,2%)
Главоболие	10 (45,5%)	15 (46,9%)	25 (46,3%)
Кашлица	21 (95,5%)	21 (65,6%)	42 (77,8%)
Гърлобол	5 (22,7%)	7 (21,9%)	12 (22,2%)
Ринит	9 (40,9%)	8 (25,0%)	17 (31,5%)
Ринофарингит	1 (4,5%)	3 (9,4%)	4 (7,4%)
Фарингит	5 (22,7%)	6 (18,8%)	11 (20,4%)
Ларинготрахеит	21 (95,5%)	21 (65,6%)	42 (77,8%)
Гадене	3 (13,6%)	10 (31,3%)	13 (24,1%)
Повръщане	10 (45,5%)	15 (46,9%)	25 (46,3%)
Коремни болки	8 (36,4)	12(37,5)	20 (37,0%)
Диария	5 (22,7%)	2 (6,3%)	7 (13,0%)
Среден отит	1 (4,5%)	3 (9,4%)	4 (7,4%)
Пневмония	8 (36,4%)	5 (15,6%)	13 (24,1%)
Енцефалопатия	7 (31,8%)	8 (25,0%)	15 (27,8%)
Менингит	0	1 (3,1%)	1 (1,9%)
Менингоенцефалит	0	3 (9,4%)	3 (5,6%)
Синузит	0	2 (6,3%)	2 (3,7%)

При изследваните пациенти не се откриват специфични промени от страна на клиничнолабораторните показатели. Откритите отклонения в тях са свързани с настъпилите усложнения.

При 64 (58,1%) от пациентите се изследва назофарингеален смив за доказване на грипни вируси чрез Real Time RT-PCR. При 54 (49,1%) от тях диагнозата е потвърдена етиологично. Грип В е установен при 32 (49,1%) пациенти, грип А – при 22 (20%), от които щам Н1N1 – при 21, а щам Н3N2 – при 1 пациент. Грипен вирус не е идентифициран само при 10 (20%) от изследваните.

Лечението на изследваните болни включва неврамнидазни инхибитори при 53 (48,1%). Оселтамивир е приложен при 51 (43,3%) от тях, а при двама – занамивир. Антибиотична терапия е приложена по клинична преценка във връзка с характера на грипните усложнения.

За определяне тежестта на заболяването при изследваните пациенти са използвани критериите на Световната здравна организация [22] и на Европейския център за контрол на заболяванията [12], дефиниращи тежестта на протичането на грипа: неусложнен грип и усложнен или тежко протичащ грип [1]. Съобразно възприетите критерии 28 болни (25,5%) са с неусложнен грип и 82 болни (74,5%) – с усложнен ($p < 0.02$). Неусложнен грип се установява при 6 (27,3%) пациенти с грип А и при 10 (31,2%) с грип В. Усложнен или тежко протичащ грип се открива при 16 болни 6 (27,3%) с грип А и при 22 болни (26,8%) с грип В. Менингит и менингоенцефалит се установяват само при пациенти с грип В (фиг. 1).



Фиг. 1. Тежест на протичане на заболяването при 110 хоспитализирани болни с грип

ОБСЪЖДАНЕ

Грипът продължава да бъде важен медицински и обществен проблем. От изследваните пациенти 65,4% са под 18 години ($p < 0.03$). Нашите данни потвърждават становището на други автори, според които грипът преобладава в младата възраст – сред децата и младите хора в активна възраст [5, 11, 21], което може да се свърже с по-честото пребиваване на тези групи в затворени колективи. Друго обяснение за преобладаване на грипната инфекция сред младите хора е, че по-възрастните пациенти са придобили частичен имунитет от предходните грипни епидемии или имунизации [1, 11].

При пациентите се наблюдава съчетание от 3 основни синдрома: токсикоинфекциозен, катарален и при част от тях диспептичен. Проявите на токсикоинфекциозния синдром се подчертават и от други изследователи [4-7, 9-11, 14, 18-21]. Основният клиничен белег, установен при изследваните болни, е повишената температура $\geq 39^\circ \text{C}$. Данните от сходни проучвания сочат, че инициалното повишаване на температурата над $\geq 39^\circ \text{C}$ е водещо в клиничната картина на болните с грип [5, 10, 11, 14, 18-21]. В противоположност на данните на други автори [10, 18] температурната крива при изследваните от нас пациенти е предимно тип ремитираща. За разлика от изследователи, които установяват втрисане и мускулни болки при около $\frac{1}{4}$ от пациентите [11, 21], ние ги установяваме със значителна честота, съответно в 60% и 40%.

В синхрон с класическите постановки съчетанието на токсикоинфекциозни признаци и ОКГДП считаме за основна клинична характе-

ристика при грипното заболяване [1, 2, 4-7, 9-11, 14, 15, 18-21]. Ларинготрахеитът е водещата проява от страна на дихателната система. Диспептични прояви са характерни предимно за лекуваните от нас деца – 50 (45,4%). Сходни с нашите са резултатите на други автори [11, 21].

За разлика от редица изследователи, които съобщават по-нисък процент на тежки и усложнени форми на грип [10, 11, 14, 18, 19, 21], ние откриваме такива при 82 (74,5%) болни. Тези различия произтичат от факта, че нашето проучване включва само хоспитализирани болни, а именно пациенти с тежки и усложнени форми на грип.

Нашите изследвания показват, че клиничното протичане на грип А и грип В е изключително сходно. Характерният за грипната инфекция ларинготрахеит се предизвиква със сходна честота от двата типа грипни вируси – съответно при грип А в 21 (95,4%) случая и при грип В в 21 (65,6%) случая. Диарийен синдром и пневмония са относително по-чести при болните с грип А – съответно при 5 (22,7%) и 8 (36,4%) от тях. Следните прояви преобладават при грип А със статистически значима по-висока честота: безапетитие, ларинготрахеит и кашлица.

Най-често установеното от нас усложнение е пневмония, която се среща при грип А в 8 (36,4%) случая и грип В в 5 (21,7%) случая. Енцефалопатия се установява при повече от половината пациенти – 45 (54,8%). Усложнения като менингит, менингоенцефалит и синусит се срещат само при грип В.

Възприетите от нас критерии за тежест на протичането са напълно в синхрон с общоприетите и от други изследователи на грипа, които включват: степен на изразеност на интоксикаци-

онните прояви, както и придружаващите усложнения [2, 4, 6, 12, 22].

Нашите проучвания потвърждават основна епидемиологична закономерност на грипната инфекция: едновременна циркулация на грипни щамове А и В в обществото [11, 21]. Установено е, че през грипния сезон 2010/2011 г. сред хоспитализираните болни със сходна честота се срещат грип А (H1N1) – при 22 (20%) болни и грип В при 32 (29,1%) болни. Сред пациентите с грип А се открива основно щам А (H1N1) и само при 1 болен А (H3N2). Усложнения от синусит, менингит и менингоенцефалит се установяват само при болни с грип В.

При всички пациенти изходът е благоприятен. Причината за това е приложеното ранно и ефективно лечение на заболяването.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки огромния напредък в диагностиката, лечението и профилактиката на грипа, заболяването представлява сериозен медицински проблем. При изследваните от нас хоспитализирани болни през грипния сезон 2010/2011 г. се установяват следните закономерности:

- Едновременна циркулация на грипен вирус тип А (H1N1) и грипен вирус тип В в обществото;
- Само при един от пациентите е открит грипен вирус тип А (H3N2);
- Заболяването е разпространено предимно сред деца и млади хора;
- Клиничната картина протича стереотипно със съчетание от системни и катарални признаци;
- При около половината пациенти в детската възраст се установяват диспептични прояви;
- Не се откриват значими разлики в тежестта на заболяванията, причинени от грипен вирус А и грипен вирус В.
- Усложненията са характерни за грип А и грип В, като тези от страна на ЦНС се установяват изключително при болни с грип В.

Библиография

1. Генев, Г., Й. Стойкова и Ж. Христов. Свински грип. Пловдив, ИК "ВАП", 2010.
2. Илиев, Б., Г. Митев и М. Радев. Грип. Остри респираторни заболявания. – В: Инфектология. С., АИ "Проф. М. Дринов", 2001, 189-198.
3. Коцева, Р., Т. Хаджиолова и С. Павлова. Съвременни методи за диагностика на грипа. НЦЗГБ – София, 2007.
4. Попиванова, Н. Грип. – В: Инфекциозни болести. Пловдив, Мед. изд. „Райков“, 2007, 141-148.
5. Парамакова, К. и А. Курчатова. Пандемичен грип А(H1N1)2009 в България: епидемиологични и клинични характеристики на първите 235 случая. – Наука Пулмология, 2011, № 1, 4-11.
6. Тихолова, М., З. Кълвачев и Г. Каменов. Грип. – В: Инфекциозни болести, С., АРСО, 2008, 13-19.
7. Хаджиолова, Т. и Р. Коцева. Ортомиксовируси. – В: Клинична вирусология. С., Мед. и физк., 2006, 154-158.
8. Хаджиолова, Т. Съвременни методи за диагностика на грип и генетична характеристика на грипните вируси. Дис. труд, 2006.
9. Червенякова, Т. Грип. – В: Инфекциозни болести, С., Мед. и физк., 2009, 148-151.
10. Anthony, S. et M. D. Fauci. Influenza. – In: Harrison's Principles Of Internal Medicine. 17th Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008.
11. Hayden, Fr. G. et P. Palese. Influenza Virus. – In: Clinical Virology. D. D. Richman, R. J. Whitley et Fr. G. Hayden. (Eds.). Washington, ASM Press, 2002, 891-920.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). ECDC risk assessment: 2009 influenza A(H1N1) pandemic. Version 7. Stockholm: ECDC; 17 Dec 2009.
13. Jain, S. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, april-june 2009. – N. Engl. J. Med., 361, 2009, № 20, 1935-1944.
14. John, J. T. Influenza Virus. – In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, Bennett & Dolin. (Eds.). 6th ed., Elsevier Inc., 2005.
15. Robert J. H. et T. B. Michael. Viral respiratory infections including influenza. – In: Rudolph's Pediatrics, 22nd ed. McGraw-Hill, 241, 2011, 961-965.
16. Subbarao, K. Influenza Viruses. – In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Third ed. Elsevier Inc., 2008, 1131-1138.
17. FAO. Avian Influenza Disease Emergency Situation Update, July 25, FAOAIDEnews, 2008.
18. Peter, F. W., N. Gabriele et K. Yoshihiro. Orthomyxoviruses. – In: Fields Virology, 5th ed., 2007.
19. Long, S. S. – In: Principles and practice of pediatric infectious disease, third ed., Elsevier, 2008.
20. Torres, A. Respiratory infectious. – Bull. World Health Organ, 2006.
21. Wright, P. Influenza Viruses. – In: Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed., W. B. Saunders Comp., 2007.
22. WHO. Clinical management of human infections with pandemic H1N1 2009: revised guidance. November 2009.
23. WHO. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection Guide for field operations. Global Alert and Response, Oct 2006.
24. WHO. Guidelines for the collection of human specimens for laboratory diagnosis. Global Alert and Response, 2005.

Постъпила за печат на 19 август 2011 г.