

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ, ПАРАЗИТОЛОГИЯ И**  
**ТРОПИЧЕСКА МЕДИЦИНА**

---

**Д-р Иван Росенов Иванов**

**Въздушно капкови (респираторни)**  
**инфекциозни болести**

Дисертационен труд за присъждане  
на научна и образователна степен  
“доктор по медицина”

Научна специалност  
03.01.33 Инфекциозни болести

**Научен ръководител**

Проф. д-р Татяна Петрова Червенякова, дмн

**Официални рецензенти**

Проф. д-р Цеца Георгиева Дойчинова, дм

Доц. д-р Атанас Христов Мангърров, дм

2019

София

## СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	5
Въведение	8
<b>Глава I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР</b>	<b>10</b>
1. Грип	10
1.1 История	10
1.2 Етиология и епидемиология	13
1.3 Патогенеза и патоморфология	16
1.4 Клинично протичане	18
1.5 Усложнения	19
1.6 Диференциална диагноза и диагностични методи	23
1.7 Лечение и профилактика	29
2. Парагрипни вируси	32
3. Респираторно-синцитиален вирус	33
4. Аденовируси	34
5. Риновируси	35
6. Човешки метапневмовируси и др.	36
<b>Глава II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b>	<b>38</b>
1. Цел	38
2. Задачи	38
<b>Глава III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ</b>	<b>39</b>
1. Материали	39
2. Методи	39

<b>Глава IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ</b>	<b>44</b>
1. Пациенти с доказани грипни вируси	44
1.1 Разпределение на пациентите по пол и възраст	44
1.2 Клинични симптоми и усложнения при различните подтипове грипни вируси	45
1.3 Сравнителен анализ на клиничните симптоми при различните подтипове грипни вируси	48
1.4 Сравнителен анализ на усложненията при различните подтипове грипни вируси	49
1.5 Етиологично лечение с невраминидазни инхибитори при пациентите с грип – клинични симптоми и усложнения	52
1.6 Микробиологична диагностика	56
1.7 Среден болничен престой	56
2. Пациенти с респираторни вирусни заболявания, различни от грип	56
2.1 Етиологични данни, разпределение по пол и възраст	57
2.2 Клинични симптоми и усложнения	59
2.3 Микробиологично изследване на гърлен секрет, болничен престой	60
2.4 RS вирусни инфекции – разпределение по пол, възраст, клинични симптоми	62
3. Отрицателни за изследваните респираторни вируси пациенти	64
3.1 Разпределение на пациентите по пол и възраст	64
3.2 Клинични симптоми и усложнения	65
3.3 Данни от микробиологично изследване	67
3.4 Среден болничен престой	67
4. Сравнителен анализ на изследваните групи	68
4.1 Пол и възраст	69
4.2 Клинични симптоми	69
4.3 Усложнения	70
4.3.1 ЦНС	70

4.3.2 Дихателна система	70
4.4 Болничен престой	71
<b>Глава V. ОБСЪЖДАНЕ</b>	<b>72</b>
<b>Глава VI. ИЗВОДИ</b>	<b>91</b>
Приноси	93
Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд	94
Библиография	95

### **Използвани съкращения:**

АКР	алкално – киселинно равновесие
ВНР	вируснеутрализираща реакция
ВСМ	вродени сърдечни малформации
ГДП	горни дихателни пътища
ГИТ	гастроинтестинален тракт
ДДП	долни дихателни пътища
ДНК	дезоксирибонуклеинова киселина
ЕЕГ	електроенцефалограма
ЕКГ	електрокардиограма
КАТ	компютърна аксиална томография
КМИ	клетъчно – медиран имунитет
НИ	невраминидазен инхибитор
НФС	назофарингеален смив
ОРВЗ	остри респираторни вирусни заболявания
ОРЗ	остри респираторни заболявания
ПКК	пълна кръвна картина
РЕС	ретикуло-ендотелна система
РЗХ	реакция задръжка на хемаглутинация
РНК	рибонуклеинова киселина
РСК	реакция свързване на комплемента
САЩ	съединени американски щати
СБАЛИПБ	специализирана болница за активно лечение на инфекциозни и паразитни болести
СБАЛДБ	специализирана болница за активно лечение на детски болести
СЗО	световна здравна организация
СМРД	синдром на менинго-радикулерно дразнене
СНР	сухожилни надкостни рефлексии
СПИН	синдром на придобита имунна недостатъчност

ССС	сърдечно-съдова система
СУЕ	скорост на утаяване на еритроцитите
ТПРИ	тежко протичащи респираторни инфекции
УНГ	уши – нос – гърло
ХИВ	човешки вирус на имунен дефицит
ЦНС	централна нервна система
ЯМР	ядреномагнитен резонанс
ADEM	остър демиелинизиращ енцефаломиелит/енцефалопатия
AdV	аденовирус
ANE	остра некротизираща енцефалопатия
CDC	център за контрол и превенция на заболяванията
CoV	коронавирус
СРК	креатин фосфокиназа
СТ	компютърен томограф
ELISA	ензимно свързан имуносорбентен тест
GCS	скала на комата на Glasgow
HA	хемаглутинин
HMPV	човешки метапневмовирус
HN	хемаглутинин-невраминидаза
ICM	имунохроматографски метод
IFA	имунофлуоресцентна методика на изследване
LP	лумбална пункция
MERS	респираторен синдром на близкия изток
MRI	ядреномагнитен резонанс
NA	невраминидаза
NAI	невраминидазен инхибитор
PCR	полимеразно-верижна реакция
PfV	парагрипен вирус

Real Time RT-PCR	полимеразно-верижна реакция в реално време с използване на ензим обратна транскриптаза
RNP	рибонуклеопротеин
RSV	респираторно-синцитиален вирус
RT-PCR	полимеразно-верижна реакция в реално време
RV	риновирус
SARS	тежък остър респираторен синдром
USA	съединени американски щати
WHO	световна здравна организация

## Въведение

Грипът е познат на човечестото от хилядолетия. Причинявайки епидемии и пандемии грипният вирус, заедно със съпътстващите го респираторни вируси, циркулират в човешката популация и водят до развитие на остри заболявания с различна тежест, които са съществен проблем на съвременната медицина. Освен влошеното здравословното състояние те дават отражение (върху популацията) и като причина за значителни социално-икономически проблеми за населението.

Относително малък брой автори в световната литература правят сравнение в клиничното протичане и усложненията при грип и другите респираторни вируси. Още по-рядко са описани сходствата и различията в хода на заболяване и наличието на усложнения при различните щамове грипни вируси.

Съвременните молекулярно-биологични техники за вирусологично изследване (Real Time RT-PCR) намират все по-широко приложение в клиничната практика. Те дават възможност за относително бързо поставяне на етиологична диагноза чрез използването на метод с висока чувствителност и специфичност. Това от своя страна е предпоставка за прецизиране на провежданата терапия и редуциране прекомерната употреба на антибактериални медикаменти, водеща до все по-нарастваща резистентност сред бактериалните етиологични агенти.

Съвременната медицина разполага с ефективни противовирусни медикаменти за лечение на грип, водещи до намаляване тежестта и продължителността на клиничните симптоми и скъсяване на болничния престой. Поради възникваща, макар и ниска резистентност науката е ангажирана в разработването на нови препарати за етиологична терапия на вирусните заболявания. Голямото разнообразие от антигенно различни респираторни вируси и непрекъснатата им изменчивост затруднява усилията за производство на ефективни средства за ваксинапрофилактика. Съществена е необходимостта от разработка на противогрипни ваксини преди всеки сезон и



на моноклонални антитела срещу RSV, HMPV за профилактика на рискови групи.

Всичко това е в основата на нашето проучване, при което се проследява активно циркулацията на нововъзникнал пандемичен щам грипен вирус в постпандемичен период при хоспитализирани пациенти. Направена е оценка и сравнение в протичането, усложненията, болничния престой и ефекта от проведено лечение в зависимост от етиологичната диагноза в период, през който пандемичният щам е съпътстван от други два щама грипни и редица други респираторни вируси. Акцент се поставя и върху респираторно-синцитиалния вирус като причинител на заболяване и хоспитализация в кърмаческа и ранна детска възраст.

## Глава I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1. Грип

#### 1.1 История

Думата за грип – “influenza” произлиза от дума в италиански език, носеща значението на „влияние/въздействие“ и се отнася до неблагоприятните ефекти от причинителя на заболяването. Думата навлиза в англоезичната литература в средата на XVIII век. За първи път терминът “la grippe” е използван от Molyneaux през 1694 (190).

Грипът е известен от хилядолетия. Още преди около 2400 години Хипократ ясно описва клиничните симптоми характерни за заболяването (153). Много хора са писали за него през годините.

Първите убедителни данни за заболяемост с пандемичен мащаб датират от 1580 г. с епидемичен взрив в Русия, постепенно преминал през Африка и достигнал Европа. Пандемията довела до смъртта на над 8000 души в Рим, няколко града в Испания били почти напълно заличени. През XVII-XVIIIв. възникналите грипни пандемии засягали около четвърт от всички изложени на вируса (190).

Въпреки, че човечеството се е сблъскало с две грипни пандемии през XIX в., остава безсилно да се справи с първата и най-опустошителна грипна пандемия за XX в. Счита се, че пандемичния щам започва разпространението си в САЩ и е пренесен в Европа (Франция) при транспортирането на войници по повод Първата световна война. Учените отчитат наличие на вид „предупреждение“ за пандемичния потенциал на грипния вирус наблюдавайки висока смъртност сред засегнатото население по време на „първата вълна“ в САЩ през март 1918. В Европа стартира „втора вълна“ през септември - ноември 1918 г., която се отличава с много по-тежко протичане и с необичайни за познатия до тогава грип начални симптоми, наподобяващи Денга, Холера, Тиф. Описани са масивни кръвоизливи от носа, горния и долен гастроинтестинален тракт, петехиални обриви по кожата. Освен чрез

хеморагии, грипния вирус допринасял за висок процент на случаи с летален изход причинявайки тежък белодробен оток и описани като атипични (първични) пневмонии, както и вторични пневмонии при суперинфекция с бактериален причинител (130).

Броят на смъртните случаи по време на пандемията през 1918-1919 г. е ревизиран многократно през годините, като при всяка следваща ревизия се установяват все по-големи стойности. Според изчисленията броят на случаите с летален изход се оценява на 2,5 - 5% от световната популация или стойност между 50 милиона и 100 милиона души. Това, което прави впечатление е, че са засегнати предимно млади хора между 20 и 40 г. възраст, а не рисковите крайни възрастови групи – под 2-годишна възраст и над 65 г. (130, 131). Счита се, че само за 25 седмици грипната пандемия отнема живота на приблизително 25 милиона души, докато за сравнение – 25 милиона са смъртните случаи в следствие на ХИВ инфекция и СПИН за 25 години (33, 130).

В следващите десетилетия се работи усилено върху откриването и изолирането на грипния вирус и семейство Orthomyxoviridae. В началото на 40-те години на XX век Thomas Francis Jr. за първи път в САЩ изолира грипен вирус, доказва наличието на различни щамове грипни вируси – грип тип В и прави първи стъпки в превенцията и ваксинапрофилактиката на грипа (87). Разработката на първата противогрипна ваксина той прави с активна подкрепа от страна на военните в САЩ, отчели значителни загуби през Първата световна война (130).

Следващите грипни пандемии на XX век не са толкова опустошителни, но вероятно съществена роля в предотвратяването на вторични усложнения играят и антибактериалните медикаменти, които вече са навлезли в медицината.

През 1957-1958 г. грипен вирус тип А(H2N2) причинява смъртта на над 1 милион души в Азия. При тази пандемия около 40% от случаите с летален изход са в популацията под 65 годишна възраст. При грипните епидемии от

A(H2N2) през следващите 10 години този дял намалява до 5%. След 1968 г. вече не се установява циркулация на този щам грипен вирус (33, 203).

В третата грипна пандемия на XX век през 1968-1969 г. след последните епидемии от A(H2N2) се появява грипен вирус A(H3N2) чрез антигенен шифт в HA, без установена мутация на NA. Регистрираните смъртни случаи са между 750 хил. и 1 милион души, с отчетено завишение до 50% на леталитета в популацията под 65 г. възраст и постепенен спад в следващото десетилетие (33, 203).

След откриването на втора линия на грипен вирус тип В през 1983 г., се установява, че те не се делят на щамове, а на антигенно и генетично различни линии – В/Yamagata и В/Victoria. И двете линии грипни вируси тип В циркулират в световен мащаб, а след 2001 г. ко-циркулират всеки грипен сезон (93).

Въпреки че през последните години ко-циркулират само два подтипа грипни вируса тип А, са открити общо 16 подтипа при различни животински видове, особено при птици и прасета, осигуряващи възможност за пандемично разпространение чрез мутация и реасортация. Грипен вирус тип В циркулира естествено само при тюлени, има значително по-ниска изменчивост и по-малък пандемичен потенциал за засягане на населението (93).

През 1997 г. в Хонг Конг са първите случаи на заболели хора от грипен вирус A(H5N1), нов вирус за човечеството, без изграден имунитет сред популацията. През 2003-2005 г. достига мащабно разпространение в Азия сред птици и успява да премине междувидовата бариера, предизвиквайки заболяване при хора и някои животински видове. Регистрирани са над 100 случая на заболели в следствие контакт с болни птици, с леталитет около и над 50% в различните страни. Вирусът има голяма изменчивост, но все още не е установена трансмисия от човек на човек, което е и основното ограничение на пандемичния му потенциал. Осъществяването на предаване на вируса между

хората би довело до пандемия, представляваща серозна заплаха за човечеството (22, 36, 146).

През пролетта на 2009 г. в Мексико се появява нов щам грипен вирус тип А – 2009 H1N1, разпространява се бързо и обхваща Съединените Американски Щати и Канада (180). Това е първият грипен вирус достигнал глобално разпространение след 1968 г. До месец март 2010 г. само в САЩ е причина за заболяване при приблизително 59 милиона души, с регистрирани 12,000 смъртни случая и почти 18,000 лабораторно потвърдени случая с летален изход в глобален мащаб (47, 100, 172, 180).

Въпреки, че притежава 8 гена характерни за свински вируси, 2009 А(H1N1) е антигенно различим от познатите човешки и свински грипни вируси и до момента не е установена реасортация с човешки грипен вирус (26, 47). Не са установени мутации свързани с повишена патогенност при пандемичния щам на А(H1N1), но е отчетено по-високо ниво на вирусна репликация в белите дробове в сравнение със сезонния А(H1N1). Заболяемостта е висока при млади хора и деца, вероятно поради среща на по-възрастната популация с антигенно сходни вируси в миналото. По-висока смъртност е регистрирана при пациенти на възраст над 50 г. (2, 40, 47, 51, 59, 60).

## **1.2 Етиология и епидемиология**

Заболяването грип се причинява от РНК вируси от семейство Orthomyxoviridae. Вирионите са с размери 80-120нм, притежават вирусна обвивка с три основни повърхностни протеина – HA и NA и M2, както и сегментиран геном РНК, кодиращ протеините на вируса (123, 108, 235). Класифицират се в четири основни типа – тип А, тип В, тип С и тип D. HA играе съществена роля за прикрепянето на вирусната частица към клетката на гостоприемника, докато NA осъществява разцепването сиаловата киселина на повърхността на клетките на ресничестия епител и осигурява напускането на новообразуваните вириони (52, 89).

Грипни вируси тип А се отличават с най-голяма изменчивост, осъществяват своята репликация активно не само в човешкия организъм, но и при редица животински видове – основно сред различни видове диви птици. Те притежават епидемичен и пандемичен потенциал. На базата на продуцираните различни антитела срещу вирусните гликопротеини (НА и NA) грипните вируси тип А се разделят на подтипове (108). До момента са известни 18 НА и 11 NA. Обичайно засягане на човешката популация се наблюдава от вируси, съдържащи НА 1, 2 и 3, както и NA 1 и 2.

Грипни вируси тип В засягат основно човешката популация. Единствените възприемчиви животни са тюлени и порове. Изменчивостта при грип тип В е 2-3 пъти по-бавна от тази на грипен вирус тип А, което е и причината за по-продължителен имунитет (108, 179). Причинява епидемии, но има слаб пандемичен потенциал, поради бавните темпове на мутация, заедно с ограничения брой животински видове чувствителни към тези вируси (243).

Грип тип С обичайно предизвиква спорадични случаи с леки форми на заболяване в детска възраст. Среща се при хора, кучета и свине. Може да причини малки епидемии (122, 154, 216).

Грип тип D засяга свине и едър рогат добитък, има потенциал за инфектиране на хора, но не са описани подобни случаи в литературата (202).

Източник на инфекция при грипа са болните хора, бозайници и птици. Ключова роля за разпространението на вирусите играе човешката популация, особено болните с леки или безсимптомни форми. Притежавайки въздушно-капков механизъм на предаване на инфекцията, грипният вирус се отделя чрез секрети от ГДП при кашлица, кихане, говор (55, 104, 231). Това става най-активно през последните часове на инкубационния период до приблизително пет дни от началото на симптомите. Децата участват по-активно във вирусната трансмисия. При тях отделянето на вируса може да продължи дори повече от две седмици (96, 164). Предаване на инфекцията може да се осъществи не само от човек на човек, но и при директен контакт с птици и животни, а също така и

чрез индиректен контакт посредством тор, секрети, замърсен прах, попаднали върху епитела на ГДП или конюнктивата. Фактът, че инфектираните хора са заразни преди появата на клинични симптоми, прави неефективно предприемането на карантинни мерки по отношение на болните (25, 54, 55).

Сезонност на заболяването – наблюдава се през зимния сезон, когато температурата на околната среда е ниска и въздухът е сух. Това допринася за по-бързото засъхване на секрети и благоприятства оцеляването на вирусите извън гостоприемника (231). Важна роля за ефективното разпространение на вируса играе тесният контакт на хората в колективи и затворени помещения, особено през студените зимни месеци (148). Активно развиващият се въздушен и наземен транспорт и възможностите за глобално придвижване, особено във връзка с празниците и ваканциите способстват за трансмисия на вируси на огромни разстояния (17, 54, 55, 172).

Епидемично и пандемично разпространение – грипните вируси непрекъснато еволюират чрез мутация или реасортация (109).

Антигенен дрифт са малките мутации в повърхностните HA и NA, които водят до поява на нови щамове, бързо разпространяващи се сред населението, обичайно предизвиквайки епидемии. Тези нововъзникнали щамове са антигенно сходни с циркулиралите в предходните сезони, спрямо които част от човешката популация има изработени антитела (236).

Антигенен шифт се наблюдава при реасортация - обмяна на генетична информация между различни видове (хора и птици), при което възникват вируси с напълно нови антигени. Тъй като населението няма изработени антитела срещу тези антигени, то ще бъде възприемчиво за новите вируси и това ще допринесе за неконтролируемото им разпространение дори в глобален мащаб и възникването на пандемии (109).

### 1.3 Патогенеза и патоморфология

Входната врата при грипна инфекция е лигавицата на ГДП. НА играе основна роля за прикрепването на вируса към клетъчните рецептори чрез свързването с терминални сиалови киселинини на клетъчните рецептори. Последва ендоцитоза и активиране при понижено рН на М2 протонен канал, който позволява освобождаването на вирусния рибонуклеопротеин. След попадане в заразента клетка последва събличане на вируса и репликация – транскрипция и транслация, реализирайки производството на нови вирусни частици. След репликацията, НА на новообразуваните вириони разцепва сиаловата киселина от клетъчните рецептори, лизирайки клетъчните гликопротеини, с което опосредства последващото напускане на новите вирусни частици през клетъчната повърхност и предпазва от агрегация (22, 209, 216).

Вирулентността на самия вирус зависи от това, с какви рецептори може да се свържат вирусните НА, кои човешки клетки притежават необходимите рецептори и къде може да се осъществи разцепването на НА от протеази. Поради това вирусната трансмисия е по-лесна при грипните вируси свързващи се с рецептори на епителни клетки в носа, устата и фаринкса, но те не могат да засягат директно други структури на макроорганизма. При други щамове може да се осъществи свързване с рецептори в белите дробове и тъкани и органи извън респираторния тракт. Въпреки по-трудното им разпространение чрез кашляне и кихане, те могат да предизвикват тежки пневмонии и дори фатално заболяване (176).

След инфектиране клетките на ГДП се появяват обичайните за грипа клинични симптоми характеризиращи токсо-инфекциозния синдром (фебрилитет, втрисане, адинамия, главоболие, миалгия), което е свързано с активното производство на проинфламаторни цитокини – IL-1, IFN, TNF- $\alpha$ . Увредата на епителните клетки се осъществява не само в резултат от продукцията на IFN- $\gamma$ , който се секретира от специфичните Т лимфоцити след



развитието на КМИ, но също така и от директна увреда от грипните вируси (73, 200).

Масивен имунен отговор може да предизвика опасна за живота цитокинова буря (10). Вероятно този ефект както и активната вирусна репликация с освобождаване на огромно количество новообразувани вирусни частици може да обяснят високите стойности на леталитета при епидемията с грипни вируси А(Н5N1) (22, 63) и пандемията от грип А(Н1N1) от 1918 г. (131)

Патологичните промени при заболяване от грип засягат основно епитела на горните дихателни пътища. Нарушава се метаболизма на инфектираната клетка, след което следва дистрофия, некроза и десквамация. Най-съществено увреждане се наблюдава при трахеята - трахеит. Във възпалителния процес са въввлечени също така фарингс, ларингс, бронхите и назалната лигавица. Наблюдава се оток на засегнатите структури с вазодилатация на съдовете, увеличен пермеабилитет и хиперемия, както и точковидни кръвоизливи – основно локализирани по трахеята при бронхоскопия като патогномоничен белег. Преодолявайки защитната бариера и увреждайки епитела на ГДП, новообразуваните вирусни частици достигат алвеолите, предизвиквайки оток и хиперемия на белия дроб. Междуалвеоларните прегради са удебелени, а в алвеолите има серозна или хеморагична течност. Част от вирусите преминават бариерата на кръвоносните съдове, засягайки органите на сърдечно-съдовата система предизвиквайки дистрофия на миокарда и перикардити. Инвазия настъпва и в структури на ЦНС – мозъчните съдове, обвивки и кора, където се наблюдава репликация на вирусите и белези на вазогенен и цитотоксичен мозъчен оток (152, 161, 173, 213). Описаните от Морозкин лимфоидна зърнистост на мекото небце и от Лобан и Бунин – точковидни кръвоизливи по върха на езика спомагат за поставянето на диагнозата и отдиференцирането от други респираторни заболявания.

Грипният вирус причинява състояние на анергия на имунната система, което прави макроорганизма податлив на вторични бактериални и микотични етиологични агенти (38, 101).

#### **1.4 Клинично протичане**

Обичайно началото на клиничните симптоми при грип е внезапно, с бърза прогресия на оплакванията. Според различните автори се наблюдава известна вариабилност в реда на поява и прогресия на клиничните симптоми. Наред с повишаването на температурата се наблюдава втрисане, силно изразено главоболие, болки по мускули и стави – не само по тялото, но и в крайниците, ретробулбарни болки, фотобоязън, намален апетит и адинамия. Сухота в носа и гърлото прогресират в оток на назалната лигавица, затруднено дишане и повишена секреция, съответно от страна на гърлото - изразена болка и затруднено преглъщане. Появява се хиперемия на конюнктивите и усилено сълзотечение. Кашлицата в началото на заболяването е суха, трахеална и дори при неусложнените форми може да персистира повече от две седмици. Прояви от страна на ГИТ като повръщане и диария се наблюдават предимно в детска възраст (13, 30, 32, 40, 60, 64, 73, 75, 90, 214).

Описвайки клиничното протичане на грипа, редица автори правят сравнение между грипни вируси А и В, както и между различните щамове на грипен вирус тип А. Повечето от тях не откриват съществени разлики в хода на заболяването, тежестта и продължителността на различните симптоми (12, 149, 167, 187, 192, 233). Има обаче и публикации на автори, подчертаващи по-тежкото протичане на едни щамове грипни вируси спрямо други, както и на заболяването грип като цяло спрямо други респираторни вирусни инфекции (RSV, PIV, AdV, RV, HMPV) (15, 51, 60, 75, 88, 102, 111, 113, 115, 125, 134, 157, 182, 207, 227, 233).

## 1.5 Усложнения

Усложнения могат да се наблюдават в хода на клиничното протичане на грипа. Те могат да бъдат причинени от самия вирус – първични или вторични – бактериални, в резултат на суперпонирана инфекция на фона на анергия на макроорганизма и особено при наличие на синергизъм между грипните вируси и някои бактерии. Стрептококи, стафилококи и *Haemophilus influenzae* притежават ензими – протеази, които могат да активират вирусния хемаглутинин, който отваря пътя за навлизане в таргетните клетки (5, 6, 13, 32, 37, 38, 101, 204).

Предразполагащи фактори както за по-тежко протичане на заболяването, така и за възникване на усложнения са крайните възрастови групи, подлежащи хронични заболявания, бременност. По-често се наблюдават усложнения в кърмаческата и ранната детска възраст, както и при пациенти >65 г. възраст (6, 11, 13, 32, 37, 38, 79). Подлежащи хронични заболявания в детска възраст са вродени или придобити заболявания на сърдечните клапи, кардиомиопатии, невромускулни заболявания, бронхо-пулмонална дисплазия, бронхиална астма, кистична фиброза (муковисцидоза) (57, 124), вродени имunosупресивни заболявания. При възрастните над 65 г. възраст, наред със сърдечните и белодробни хронични заболявания рискови фактори са захарният диабет, хемоглобинопатии, различни нарушения в бъбречната функция, придобита имunosупресия, онкологични заболявания (42, 46, 61, 212).

Бременността се отчита като съществен предразполагащ фактор за тежко протичане и риск от развитие на усложнения при редица проучвания. Промените в имунната система, сърцето и белите дробове на бъдещата майка (дори до две седмици след раждането) се явяват рискови фактори. Самият грипен вирус няма установен тератогенен ефект върху плода, но причинявайки намален трансплацентарен кръвоток допринася за забавеното развитие и наличието на хипотрофия при новородените (210). Фебрилитетът, като основен симптом на заболяването, може да бъде асоцииран с дефекти в развитието на нервната тръба на ембриона (58, 152).

## Дихателна система

Първично усложнение от страна на дихателната система е вирусната пневмония, която при силно вирулентни щамове като пандемичния щам от 1918 г. на вирус А(Н1N1) или щама на птичия грип А(Н5N1) води развитие на много тежки хеморагични пневмонии с висок леталитет (22, 86, 133). Обичайно на фона на клиничните симптоми характерни за грип, още в рамките на първите 2-4 дни от началото на заболяването, се появява допълнително влошаване в състоянието със задълбочаване на кашлицата, диспнея, цианоза (102, 115, 185, 244). Образната диагностика не разкрива данни за инфилтративни промени в белите дробове, аускултаторно не се долавят съществени отклонения в ранните етапи на развитието на това усложнение. Микробиологичната диагностика също не допринася за изясняване тежестта на състоянието. Антибактериалните медикаменти не водят до подобрене в състоянието. Бързите съвременни вирусологични методи за диагностика и в редица случаи патологичните промени при аутопсия дават яснота върху етиологичните причинители на тежките първични вирусни пневмонии с фатален изход (5, 10).

Тежкят ларинготрахеит в следствие на вирусната инфекция – псевдокруп, е рядко усложнение при грипа, особено в кърмаческа възраст.

Вторичните бактериални пневмонии обикновено се появяват след известно подобрене в общото състояние на болните в хода на вирусно заболяване (37, 38). В зависимост от конкретните етиологични причинители за суперпонирана инфекция, те не се различават съществено по своето развитие и ход от първичните бактериални пневмонии придобити в обществото. Освен повторно повишаване на фебрилитета, втрисане, болка в гърдите, продукция на гнойни или кървави храчки, се наблюдават и отклонения в рентгеновия образ на белите дробове, аускултаторна находка, отклонения в ПКК, растеж при културелните изследвания от микробиологичната диагностика. Най-чести бактериални причинители са *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*,

*Staphylococcus aureus*. Вторичната пневмония по-рядко се установява в детска възраст (101, 204, 244).

Бактериални бронхити, емпием и абсцес на белия дроб са други тежки вторични усложнения от страна на дихателната система, въпреки по-ниската честота.

## **ЦНС**

Най-честото усложнение от страна на ЦНС е мозъчният оток (152, 161, 213). Нарушението е функционално и бързопреходно, в резултат от повишения съдов пермеабилитет на мозъчните съдове, токсичната и цитокинова продукция. По-сериозен проблем представлява засягането на мозъчните обвивки и на различни структури на главния мозък - серозният менингит, менингоенцефалит и енцефалит. Въпреки ниската честота на тези усложнения в човешката популацията – под 1%, те представляват съществен проблем за инфекционистите и през 21-ви век (11, 39, 40, 53, 152).

Автори описват също трансверзален миелит, миелополирадикулоневрити, моно- и полиневрити, синдром на Guillain-Barre.

## **Сърдечно-съдовата система**

Усложненията от страна на ССС са на второ място по честота след дихателната система при възрастни пациенти, но като цяло се срещат рядко при грип. Описани са сърдечно-съдова слабост, дистрофия на миокарда, перикардит, а също така флебити, тромбози на вени и артерии. Установяват се отклонения при ЕКГ. Открива се аритмия, глухи тонове, брадикардия или тахикардия. Подлежащите заболявания на ССС са предразполагащи фактори, увеличаващи риска от поява на това усложнение (4, 46, 82, 139, 184).

## **Скелетната мускулатура**

Острият миозит обичайно се появява около седмица след остро респираторно заболяване. Характеризира се с мускулна слабост и болка в засегнатите мускули. Установява се миоглобинурия и повишени стойности на

СРК. Това усложнение е по-често срещано в детска възраст и случаи на заболяване от грипен вирус тип В (5, 6, 13, 172).

### **Средно ухо и синуси**

Острото възпаление на средно ухо се наблюдава в малък процент (до 2-3%) от случаите с грип според по-голяма част от авторите (21, 60, 75, 94, 142). Други считат, че в детска възраст това усложнение е на второ място след пневмонията. Най-чест причинител на гнойно възпаление на средно ухо е *Streptococcus pneumoniae*. Засягането на максиларните синуси обичайно е вторично и както при гнойния среден отит, налага провеждането на ефективна антибактериална терапия.

### **Синдром на Reye**

Синдром на Рей е бързо прогресираща енцефалопатия при деца и подрастващи, с леталитет 20-40% и остатъчна неврологична симптоматика при 1/3 от преживелите. Характеризира се с повръщане, гърчова симптоматика, промени в съзнанието. От биохимичните показатели се установява значително повишена аминотрансферазна активност поради засягане на черния дроб, високи серумни стойности на амоняк, ниска кръвна захар, удължено протромбиново време (191).

Етиологията е неизяснена. В миналото този синдром е наблюдаван много по-често във връзка с провеждана терапия с ацетилсалицилова киселина (201). Днес водеща роля играят вирусите на грип и варицела. Смята се, че метаболитно заболяване свързано с нарушение окислението на мастните киселини, играе ролята на предразполагащ фактор за развитие на заболяването. Установен е дефицит на ензима асу1-СоА дехидрогеназа (181).

Прогресът на заболяването преминава през пет фази – от леко нарушение в съзнанието, повръщане, силно изразено главоболие; през ступор, кома, изразен мозъчен оток с характерни неврологични отклонения, нарушена функция на

черния дроб, липса на зенична реакция; до дълбока кома, гърчова симптоматика, мултиорганна недостатъчност и летален изход (129).

Лечение по отношение на мозъчния оток е патогенетично, чрез осъществяване на антиедемна терапия с осмотични медикаменти (Mannitol) (191).

Състоянието е рядко срещано при възрастни и при тях обикновено всички отклонения претърпяват пълно обратно развитие в рамките на две седмици.

### **1.6 Диференциална диагноза и диагностични методи**

Съществен момент в съвременната клинична практика е подбора на подходящ метод за установяване на предполагаемия етиологичен агент. Трябва да бъдат съобразени някои моменти като начало и ход на заболяването, клинични симптоми, наличие на епидемиологична анамнеза, сезонност, рискови фактори (42, 61). За да бъде адекватно изследването трябва да се вземе предвид и интервалът от време спрямо началото на заболяването. Не на последно място стоят особеностите на различните методи като чувствителност, специфичност, бързина, стойност на самото изследване. Диагностиката и потвърждаване на заболяване, причинено от грипни вируси е необходимо и ценно в първите 24-48 часа от началото на заболяването поради възможността за стартиране на етиологично противовирусно лечение (5, 9, 13, 18).

За диагностика на остра грипна инфекция се вземат проби от ГДП – секрети и смивове. При засягане на долни дихателни пътища и бели дробове се изследват храчки, аспирират след бронхоалвеоларен лаваж и биопсичен материал от бял дроб. Доказването на антитела в серум налага двукратно вземане на венозна кръв в острата и реконвалесцентната фаза. За да бъде адекватно изследването трябва да бъдат спазени условия за вземане на пробите, съхранение и транспорт. Колкото по-кратък е интервалът от началото на заболяването до вземането на материала за изследване, толкова по-достоверно ще бъде резултатът при търсенето на антигени. За установяване наличие на

антитела при грип обичайно е необходим период от 5-7 дни, за да настъпи сероконверсия.

Съществуват класически методи, чието значение е най-голямо при епидемиологичните проучвания, тъй като те имат предимно ретроспективен характер. Такива са изолацията на грипния вирус и серологичната диагностика (15, 24).

Изолирането на грипния вирус в кокоши ембриони или клетъчни култури, с последваща вирусна идентификация е бавен, но ценен метод, тъй като дава възможност за запазване на вируса за по-късно антигенно или генетично характеризиране, евентуална подготовка за производство на ваксина или определяне на лекарствена чувствителност. Методът не е подходящ за навременен контрол на заболяемостта на населението.

Серологичните методи за откриване на антитела срещу грипните вируси като ELISA, ВНР, РЗХ и РСК имат ретроспективен характер, тъй като доказват наличие на антитела в серума на болни от грип срещу конкретни вирусни антигени. Необходимо е отчитане в динамиката на титрите на антителата за потвърждение на остро заболяване, тъй като повечето хора са се срещали с различни щамове грипни вируси и дори еднократна проба би дала положителен резултат (15).

Днес ефективно се прилагат редица бързи тестове за диагностика на грип с относително висока чувствителност и специфичност. Те дават възможност за поставяне на диагноза в рамките на 30-60 минути и при необходимост за стартиране на противовирусна терапия. При тях един от основните недостатъци е невъзможността за определянето на типовете НА и NA при грипни вируси тип А.

Имунохроматографските методи за бърза диагностика на грип са широко използвани тестове за бърза диагностика и се основават на имунологично откриване на вирусен антиген в респираторни секрети. За грип, тези тестове



включват Directigen Flu A + B, Flu Optical Immunoassay и QuickVue Influenza A + B test (18). Използването им амбулаторно и особено при средно тежки и тежки форми на грип при хоспитализирани пациенти, позволява не само ранно започване на адекватно противовирусно лечение, но и избягване на ненужна употреба на антибактериални медикаменти (178, 217). В следствие стартираната етиологична терапия се ограничава разпространението на вируса, намалява тежестта и продължителността на клиничните симптоми и вероятността за поява на усложнения. Чувствителността при тези тестове варира в интервала 40-80% според някои автори, като е по-висока в детската популация във връзка с по-активното отделяне на вирусни частици.

Според препоръки на СЗО е необходимо потвърждаване на бързите тестове чрез IFA или RT-PCR в случаите, когато това е възможно. Необходимо е и изследване на отрицателните проби чрез по-чувствителни и по-специфични съвременни методи.

Directigen (Flu A + B) е бърз хроматографски имуноен анализ за директно и качествено откриване на вирусни антигени на грип А и грип В от назофарингеални смивове на пациенти. Тестът дава възможност за установяване наличието на нуклеопротеини на грипни вируси А и В в рамките на минути. Има известни различия в мненията на автори по отношение на чувствителността и специфичността на този метод. Затова се препоръчва допълнително изследване на отрицателните проби чрез молекулярно-биологични методи.

Имунофлуоресцентните методи доказват наличието на антигени в изследвания материал чрез реакция антиген-антитяло, с помощта на антитела конюгирани химично с флуоресциращо багрило – флуорохром. При наличие на хомоложност флуоресциращите антитела се свързват със фиксираните вирусни антигени и при наблюдение с флуоросцентен микроскоп антигените се откриват по ярката флуоресценция на свързаните с тях флуоресциращи антитела. Методът се отличава с висока чувствителност 86,7 – 96,2 % и

специфичност 99,5 - 100 %. Недостатък на този метод е изискването за наличие на достатъчен брой епителни клетки в една проба и трудността при отчитането на голям брой проби (222).

ELISA методи за атигенна детекция се прилагат с предимство пред имунофлуоресцентния метод поради това, че се използват течни материали за изследване, процесите могат да се автоматизират, позволяват проучването на множество проби и възможност за компютърна обработка на данните.

Полимеразно-верижната реакция (PCR) е съвременен молекулярно-биологичен метод, използван за диагностика при редица вирусни и бактериални заболявания. Представлява *in vitro* техника за размножаване на специфични ДНК участъци, като при РНК вируси се осъществява синтезиране на комплементарна ДНК. Методът Real Time PCR позволява доказване, типизиране и субтипизиране на грипни вируси и др. респираторни вируси в клинични проби и се отличава с висока чувствителност и специфичност. С помощта на този метод е възможно не само разграничаване на грипни вируси А и В, но също така определяне на различните подтипове. При грип А се определя конкретния щам на базата на установяване специфични участъци от гените на нуклеопротеина (NP), хемаглутинаина (HA) и невраминидазата (NA) (34, 35). При грип тип В методът позволява идентифициране на генетичната линия – Victoria или Yamagata. Благодарение на този метод има достоверен резултат в рамките на до 24 часа, което е в помощ на клиницистите за определяне или коригиране на терапевтичния подход. Недостатък на Real Time RT-PCR е високата стойност на необходимата апаратура и използваните китове за амплификация и идентификация, както и нуждата от високо квалифициран екип във вирусологичната лаборатория (26, 27, 28, 29, 39, 40, 53, 77, 142, 183, 196, 228).

Леките и средно тежките форми на протичане на грипна инфекция клинично са трудно различими от респираторни инфекции, причинени от други вируси засягащи респираторния тракт – PIV, RSV, AdV, RV, HMPV и др. Те от своя страна обаче притежават някои епидемиологични, патогенетични и

клинични особености, които помагат на опитния клиницист да се ориентира в етиологията на заболяването (85, 152, 173). Най-сигурно поставяне на диагнозата в клиничната практика се осъществява със съвременните молекулярно-биологични методи на изследване с висока чувствителност и специфичност (1, 34, 35).

Парагрипните вируси са 4 типа. Типове 1-3 са най-често срещани в ранна детска възраст до 3г. Парагрипни вируси 1 и 2 обичайно предизвикват сезонна заболяемост през лятото и есента, докато тип 3 се срещат целогодишно с пик през късна пролет и засягат кърмачета под 6 месечна възраст. Предилекционно място за репликация на РIV 1 са ГДП и най-вече ларингса и клинично се наблюдават случаи на псевдокруп, докато РIV 3 причинява широк спектър заболявания на ДДП. Обичайно началото на заболяването не е внезапно, както при грип. Клиничните симптоми не са толкова изявиени и прогресията им е по-бавна. По-рядко се наблюдават усложнения (114, 147, 152, 166, 173).

Респираторно-синцитиалните вируси са разпространени предимно в страните с умерен климат. Наблюдава се предимно есенно-зимна сезонност, причинявайки епидемии в продължение на 4-5 месеца с обичаен пик през януари, но може да се изяви и в спорадични случаи наблюдавани целогодишно. Безсимптомните, както и тежките форми на протичане са редки. В кърмаческа възраст най-често причинява остър бронхиолит с изразена обструкция и характерна аускултаторна находка. Рентгенологично не се установяват съществени отклонения, освен в случаите със суперпонирана бактериална инфекция. При по-големи деца и възрастни RSV обикновено води до развитие на трахеобронхит или вирусна пневмония (60, 62, 80, 90, 94, 100, 105, 135, 152, 173, 228).

Аденовирусите са огромна и разнообразна група вируси от таксономична гледна точка. Те причиняват заболявания на дихателната система, ГИТ, отделителната система, органите на РЕС, могат да засегнат дори ЦНС. Сходство в клиничното протичане с грип най-често се наблюдава при AdV тип

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 21. AdV тип 4 и 7 могат да предизвикат епидемии от респираторни заболявания с катарални прояви от ГДП, докато типове 3, 7 и 21 могат да доведат до развитие на тежки пневмонии дори с летален изход, наблюдавани предимно в Източна Азия. AdV са от малкото респираторни вируси, при които се установява активна репликация в лигавицата на тънкото черво и при голяма част тези респираторни заболявания се наблюдава диария (152, 160, 173, 175, 237).

Съществуват над 100 серологично различни риновируси. Те са популярни като причинители на „простудни заболявания“ при деца и възрастни. Около 25% от инфекциите с RV протичат безсимптомно, но в редки случаи могат да причинят тежки бронхиолити и пневмонии, особено при деца до 2г. възраст. Често са причина за обостряне на бронхиална астма в детска възраст и хронични бронхити при възрастни пациенти (60, 80, 85, 90, 118, 124, 138, 144, 152, 173).

Човешките метапневмовируси са честа причина за респираторни заболявания по време на епидемии през зимата и ранна пролет. Спорадични случаи могат да се наблюдават целогодишно. Подобно на RV се асоциират с „простудни заболявания“, засягайки ГДП и ДДП в детската популация. Значително по-рядко причиняват заболяване при възрастни индивиди, освен в случаите с подлежащи хронични заболявания. Бронхиолити и пневмонии са наблюдавани основно при кърмачета до 6 месечна възраст (74, 152, 173, 228, 234).

Началото при някои вирусни и бактериални инфекции също може да наподобява заболяване от грип поради наличие на изразен токсо-инфекциозен синдром. Сходство в клиниката от първите дни на заболяването може да бъде установено при лептоспироза, Q-треска, вирусни хеморагични трески, денга.

При тежки форми на заболяване от грип могат да се наблюдават признаци, характерни за септично състояние с бактериален етиологичен агент - срив в

хемодинамиката, неадекватна оксигенация на органите и тъканите, нарушения в съзнанието, мултиорганна недостатъчност, летален изход.

## 1.7 Лечение и профилактика

Медицината разполага с ефективни противовирусни медикаменти за етиологично лечение на грип от близо пет десетилетия. Съществуват два основни класа противовирусни препарати лицензирани за терапия и профилактика на инфекция с грипни вируси. Те са базирани на блокиране ключови структури на вирусите (5, 9, 13).

M2 инхибиторите блокират M2 протонните канали и предотвратяват освобождаването на вирусния RNP необходим за миграцията до клетъчното ядро. Невраминидазните инхибитори са по-нов клас медикаменти, блокиращи вирусната NA, предотвратявайки освобождаването на новите вириони от клетъчната повърхност (165, 235).

Инхибиторите на M2 протонните канали, Amantadine и Rimantadine, действат само при грипни вируси тип А. Въпреки че при грип В вирусите притежават VM2 протеин, аналогичен на M2 при грип А, той не е чувствителен към тях. Тези медикаменти са евтини, но приложението им при грип е ограничено поради бързо възникващата резистентност при лечение на пациенти. Повече от съвременно циркулиращите щамове като сезонния A(H3N2), A(H5N1), както и пандемичния A(H1N1)pdm09 не са чувствителни към M2 инхибитори.

Лицензирани за лечение и профилактика на грип в световен мащаб са два медикамента от клас NAИ. Zanamivir (Relenza) е разработен първи, прилага се инхалаторно, но се счита за слаб NAИ. На базата на него по-късно е създаден и Oseltamivir (Tamiflu) за перорално приложение като прекурсор, нуждаещ се от ензимна активация в макроорганизма за достигане на активна форма (77, 97, 124, 143).

Peramivir (Rapivab, Rapiacta, Peramiflu) е парентерален NAI лицензиран за употреба в Япония и Южна Корея. Одобрен е за употреба при възрастни пациенти в САЩ и при спешни случаи в някои други страни. Ефективен е само при интравенозно приложение (43, 151). В България няма опит и публикации във връзка с този медикамент.

Laninamivir (Inavir) е продължително действащ инхалаторен NAI лицензиран за употреба в Япония и в процес на клинични проучвания в други страни (109, 116, 240).

Възможността за поява на резистентност към NAI и механизмите за осъществяването ѝ са били предвидени още преди официалното представяне на тези медикаменти. Първата установена мутация, отговорна за резистентност към Oseltamivir и Peramivir е H274Y. Тя обаче не води до резистентност при Zanamivir. Установени са мутации както при сезонните A(H1N1), A(H3N2), A(H5N1) и тип В, също така и при пандемичния щам A(H1N1)pdm09 (156).

С откриването и на други изменения в нуклеотидната последователност чрез замяна на аминокиселини се появяват теории за намалена способност за трансмисия при мутиралите вируси, които по-късно са отхвърлени. Всъщност се счита, че вариации в неактивни участъци от аминокиселини обуславят намалена стабилност на ензима, което компенсира минималното въздействие върху функцията му при лечение на заболяване, причинено от силно резистентни щамове (156, 224). Човешката популация е облагодетелствана от обстоятелството, че активно циркулиращи резистентни щамове [като сезонния A(H1N1)] биват изместени от чувствителни на Oseltamivir вируси [A(H1N1)pdm09]. В глобален мащаб изменчивостта на нуклеотидната последователност, кодираща вирусната NA е ниска и допринася за това наблюдаваните стойности на резистентност към Oseltamivir при A(H1N1)pdm09 в популацията да бъдат в рамките на 0,5-1% (156).

В Русия е разработен противовирусен медикамент – Umifenovir, лицензиран за употреба в Русия и Китай. Той предотвратява контакта между

вирусите и таргетните клетки чрез инхибиране на фузията между вирусния капсид и клетъчната мембрана. Освен това притежава стимулиращо действие върху макрофагите, продукцията на интерферон и хуморалния имунитет. При проучванията Umifenovir е показал *in vitro* ефективност и срещу редица други вируси (54, 127, 138, 143).

По данни на различни автори приложението на NAI за профилактика на грип може да намали риска от заболяване с 60-90%. Друг метод за превенция е ваксинапрофилактиката. На базата на обработена и анализирана информация за циркулиращите грипни вируси в глобален мащаб, WHO определя вероятността за циркулация през следващия грипен сезон на съответни щамове, които се включват в състава на разработваната нова ваксина.

Съвременната медицина разполага с живи атенюирани ваксини за аерозолно интраназално приложение, както и инактивирани ваксини съдържащи повърхностни антигени (HA) на актуалните циркулиращи грипни щамове (3, 13). Грипните вируси се характеризират с висока изменчивост, поради което имунитетът след преболедуване или ваксинапрофилактика не е ефективен продължителен период от време (66). Това налага провеждането на активна профилактика преди началото на всеки зимен сезон, с ваксини базирани на конкретните циркулиращи щамове вируси (19, 20, 50, 69, 70, 83, 128). Особено важно е провеждането на имунизация при рисковите групи от човешката популация. Това са децата, възрастните над 65 г., хората с подлежащи хронични заболявания, бременните (4, 61, 71, 140, 159, 197, 207, 212). CDC и WHO препоръчват ежегодна активна имунизация на всички над 6-месечна възраст. При провеждането ѝ за първи път при деца до 9 годишна възраст е необходимо приложение на две дози. Поради голям брой социални контакти към рисковите категории могат да бъдат добавени също така медицински служители, гранични власти, полиция, училища и др (42, 49, 58, 61).

Редица автори считат за необходимо провеждането на имунизация по време на бременност с цел намаляване рисковете от заболяване, тежко протичане с възможност за поява на усложнения и дори леталитет (207). Препоръчва се провеждането ѝ във втория или третия триместър с цел осигуряване на защита и при новороденото през първите месеци от живота (119, 132, 140, 141, 150, 193, 194, 210).

## **2. Парагрипни вируси**

Парагрипните вируси са РНК вируси и принадлежат към семейство Paramyxoviridae. Разделят се на 4 типа, инфектиращи предимно човека. Могат да се срещат и при някои животни, но обичайно инфекцията при тях е безсимптомна (85, 99, 114 152, 166, 239, 173).

В структурата си притежават хемаглуитинин-невраминидаза (HN) и протеин F, отговорни за прикрепването и навлизането в таргетните клетки; структурен М (matrix) протеин; нуклеопротеин (NP), формиращ комплекс с РНК генома; фосфопротеин (Р) и голям протеин (L) участващи в комплекса на РНК полимеразата.

Рискови фактори за заболяване, причинено от PIV са подлежащите хронични заболявания на дихателната система, недोхранване, дефицит на витамин А, замърсяването на въздуха и околната среда.

Поставянето на диагнозата PIV инфекция и отдиференцирането му от други респираторни вируси може да се осъществи с помощта на изолация на вируса и детекция в клетъчни култури, откриване на вирусни антигени в секрети от ГДП чрез IFA, ELISA (15); използвайки съвременни молекулярно-биологични методи (PCR) или установяване нарастване титрите на специфични антитела в серума (147).

Въпреки десетилетия на проучвания и разработки, ефективна ваксина срещу PIV не съществува. Медикамент с добър in-vitro потенциал, но противоречиви данни по отношение на ефекта при провеждане на лечение е



Ribavirin. Той намира приложение в тежки случаи на инфекция при имунокомпрометирани пациенти. Кортикостероиди и инхалаторна терапия с аерозоли се използва при случаи на псевдокруп с животозастрашаващ ход на заболяване (99, 114, 166, 239).

### **3. Респираторно-синцитиален вирус**

Респираторно-синцитиалният вирус е РНК вирус от семейство Pneumoviridae, причиняващ предимно инфекции на ДДП налагащи хоспитализация. Разделя се на два подтипа – А и В като тип А причинява по-тежко протичащи инфекции и доминира в епидемиологично отношение. RSV притежава G, F и SH липопротеини, първите два от които се свързват с клетъчната мембрана. Благодарение на своя F протеин, разположен на повърхността на вируса, той може да предизвика сливане клетъчните мембрани на близоразположени клетки, формирайки синцитиум. Това обуславя и произхода на неговото име. Освен тях вирусът притежава N, P, L и M протеини, играещи съществена роля в транскрипцията на генома, репликацията и формирането на новите вирусни частици (152, 173).

RSV може да бъде открит при маймуни, едър рогат добитък, овци и кози, но те не играят съществена роля като вектори за трансмисията или резервоари. Вирусът се разпространява най-ефективно от човек на човек, особено при близък контакт. Това се осъществява значително лесно в детските заведения. Заразените отделят вируса 6-8 дни, но симптомите персистират до три седмици (85, 106).

Повечето бързи тестове за откриване на RSV се базират на антигенна детекция чрез различни методи. Най-висока чувствителност и специфичност обаче има при PCR, който вече е сравнително достъпен за клиничната практика (34). Серологичните тестове за количествено определяне на специфични антитела имат по-скоро ретроспективен характер и не отразяват адекватно фазите на заболяването и тежестта на инфекцията (15).

Срещу RSV инфекцията няма ефективно противовирусно лечение, но чрез рекомбинантна ДНК технология е разработено моноклонално антитяло (Palivizumab) срещу повърхностния вирусен F протеин. Приложението му е препоръчително при недоносени и деца с подлежащи сърдечно-съдови и белодробни заболявания (173, 195, 199). Профилактиката започва преди сезона с повишена заболяемост и се изразява в инжектиране на антителата в пет последователни месеца. Високата стойност на тази профилактика я прави труднодостъпна в редица държави по света.

#### **4. Аденовируси**

Аденовирусите са най-големите вируси, които не притежават външна липидна обвивка. Имат двадесетостенен нуклеокапсид и двойноверижна ДНК. Принадлежат към семейство Adenoviridae и при човека са известни 57 типа AdV, разделени в седем групи (от А до G). Групи В и С причиняват предимно респираторни заболявания, докато други групи могат да предизвикват конюнктивит, гастроентерити, хеморагични цистити, затлъстяване и др (160, 152, 173, 175, 205).

AdV се свързват с клетките посредством два вида специфични рецептори и навлизат в клетката чрез ендоцитоза. След освобождаването си вирусната ДНК навлиза в ядрото през нуклеарни пори и може да започне генната експресия и производството на нови вирусни частици. Процесът на репликация на ДНК се разделя на ранна и късна фаза. През ранната фаза се произвеждат предимно регулаторни протеини с цел да променят експресията на белтъци в клетката към необходими за предстоящия ДНК синтез, активиране на вирусни гени и избягване на клетъчна смърт чрез блокиране на апоптозата, интерфероновата активност и др. През късната фаза се произвежда достатъчно количество структурни белтъци за опаковането на генетичния материал, произведен при репликацията на ДНК. След образуването на новите вирусни частици те напускат клетките чрез вирус-индуцирана цитолиза (152, 160, 173).

Доказването на AdV се осъществява както с молекулярно-биологични методи за изследване на съответни материали от предилекционните места на репликация на вирусите, така също чрез антигенна детекция, серологични методи и бързи ICM (15, 205).

Няма ефективно противовирусно лечение срещу AdV инфекции, въпреки наличието на неубедителни литературни данни за провеждане на терапия с Cidofovir при тежки случаи на заболяване, причинено от AdV. В днешни дни ваксинапрофилактика се провежда само срещу AdV тип 4 и 7 при военнослужещи в САЩ, но не е свободно достъпна за обществото (160, 175, 205).

## 5. Риновируси

Риновирусите са едни от най-малките вируси с диаметър около 30нм. Принадлежат към род Enterovirus на сем. Picornaviridae. Те са РНК вируси, притежаващи капсид с четири вирусни протеина – VP1, VP2, VP3 и VP4. На базата на своите повърхностни протеини се различават над 160 типа RV, разделени в три групи – А, В и С. Името им произлиза от гръцката дума за нос, чиято лигавица има температура благоприятна за активна репликация на вирусите. Най-честа причина са за простудните заболявания при човека. Засягат основно ГДП, тъй като репликацията се осъществява най-активно при температура 32°C. RV тип С може да причини значително по-тежко протичащо заболяване в сравнение с другите два типа (60, 80, 85, 90, 118, 138, 152, 173).

RV тип А и В се свързват с CD54 рецептор на клетките на респираторния епител на ГДП, докато при тип С клетъчното навлизане се осъществява посредством CDHR3 рецептори. Въпреки че инкубационния период е между 20ч. и 4-5 дни, вирусите се свързват с рецепторите на клетките на респираторния епител в рамките на 15 мин. след инфектирането (60, 80, 85, 90, 138, 183).

Има редица разработки в посока на етиологично противовирусно лечение при RV инфекции. Използван за интраназално приложение е  $\alpha$ -интерферон,

показал добра ефективност, но в последствие изоставен поради наличие на странични ефекти и бързо формиране на резистентност.

През 1997г. е разработен медикамент – Pleconaril за орално и интраназално приложение. Той се свързва с VP1 стабилизирайки вирусния капсид, което пречи на освобождаването на вирусната РНК в инфектираната клетка. Установена е ефективност и срещу други представители на род Enterovirus като Enterovirus D68. При клиничните проучвания е показал значително повлияване на клиничните симптоми и скъсяване на тяхната продължителност. Не получава одобрение поради редица странични ефекти (84).

През 2018 г. е открит инхибитор (IMP-1088) на клетъчен ензим, който е необходим на вируса за формиране неговия капсид и образуването на нови вириони. IMP-1088 е показал ефективност и срещу други представители на сем. Picornaviridae включително Poliovirus (170).

До момента не е разработена ефективна ваксина поради ниската или никаква кръстосана протекция при различните серотипове. Проучвания върху VP4 показват неговата висока консервативност при много типове RV и в това вероятно се крие потенциала за бъдеща ефективна ваксинапрофилактика при RV инфекции.

## **6. Човешки метапневмовируси и др.**

HMPV е РНК вирус от семейство Pneumoviridae и е втори по честота след RSV като причинител на заболяване на ДДП в ранна детска възраст. По честота и тежест се доближава до грипните вируси особено при недоносени кърмачета и възрастни пациенти >65г. с подлежащи хронични заболявания (74, 152, 173, 234).

HMPV атакуват епителните клетки на носната лигавица и белите дробове. Свързват се с таргетните клетки посредством гликопротеин (G) и осъществяват фузия и навлизане в тях посредством протеин (F) и образуване на ендозоми.

Няма ефективна противовирусна терапия, но Ribavirin е показал ефективност при проучвания с животни.

Подобно на наличните моноклонални антитела срещу RSV и тук при работата върху производството на ваксина на прицел е вирусният F протеин. На базата на допълнителни разработки върху Palivizumab е произведено втора генерация моноклонално антитяло - Motavizumab, което все още е във фаза на клинично проучване (41).

Коронавирусите са РНК вируси от семейство Coronaviridae, с четири рода –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Името им произлиза от тяхната характерна форма при наблюдение под електронен микроскоп. Притежават повърхностен S (spikes) протеин отговорен за прикрепянето към таргетните клетки, E (envelope) протеин, мембранен M протеин и N (нуклеокапсид). Някои CoV притежават хемаглутинин-естеразен (HE) протеин подобен на S протеина (67, 81, 145).

Причиняват инфекции на ГДП, ДДП и ГИТ при бозайници и птици. Засягайки дихателната система водят до развитие на фебрилитет, болка в гърлото, лимфаденопатия, но също така и до тежки бронхити и пневмонии при деца и възрастни. Някои CoV могат да причинят SARS със сериозна прогноза и летален изход (81).

При човека основните представители са Human CoV 229E, Human CoV OC43, SARS-CoV, Human CoV-NL63, Human CoV HKU1, MERS-CoV.

През последните шест години е регистрирана циркулацията на MERS-CoV, първоначално в страни от близкия изток. Вирусът причинява тежки респираторни заболявания при възрастни пациенти и такива с подлежащи заболявания, водейки до висока смъртност сред болелите (около 36%). В следствие се разпространява в Централна и Източна Азия благодарение на развитият въздушен транспорт, причинявайки епидемични взривове, най-големият от които през 2015 г. в Южна Корея (58, 67, 223).

Не съществува ефективно противовирусно лечение и ваксинапрофилактика.

## **Глава II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

**1. Цел** на настоящата работа е да се оцени клиничното протичане на грип и придружаващите го респираторни заболявания.

### **2. Задачи**

За постигане на целта са поставени следните задачи:

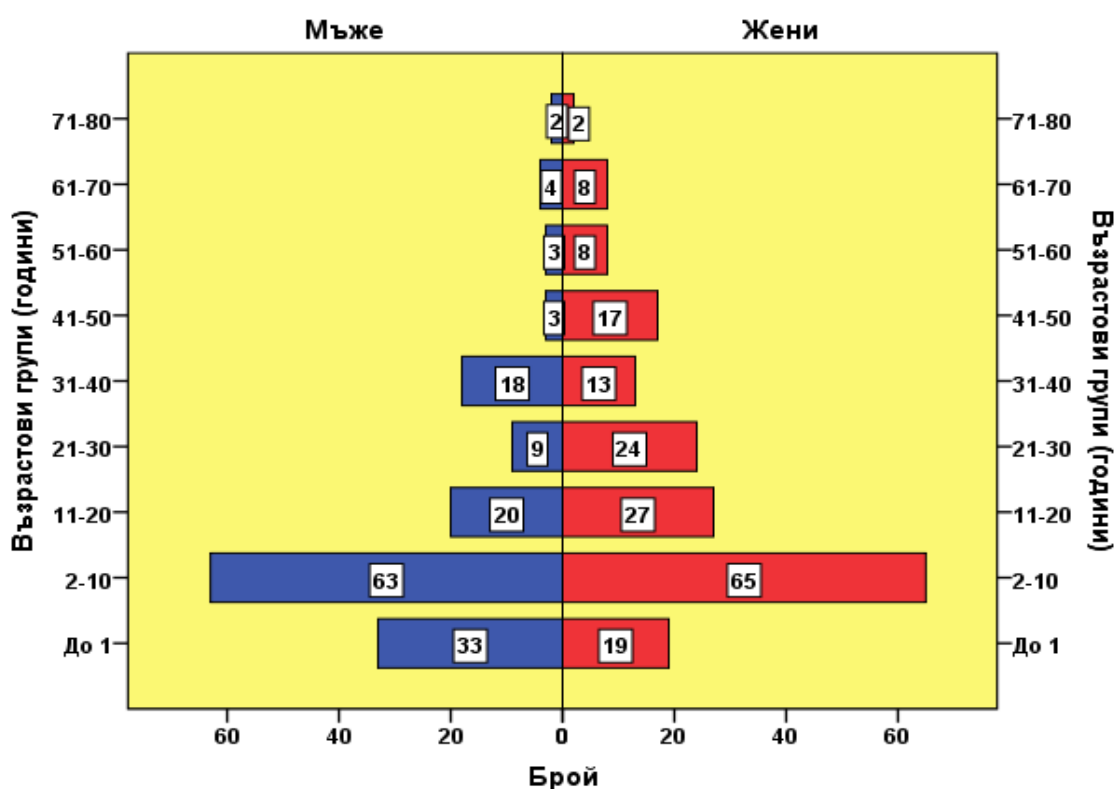
- 2.1 Етиологично потвърждаване на основните щамове грипни вируси по време на сезонна заболяемост при хоспитализирани пациенти.
- 2.2 Етиологично потвърждаване на други вирусни причинители на остри респираторни заболявания по време на сезонна заболяемост от грип.
- 2.3 Сравнителен анализ в клиничното протичане и усложненията при различните типове и подтипове грипни вируси.
- 2.4 Оценка на провежданата специфична противовирусна терапия при случаите с доказан грипен вирус.
- 2.5 Сравнителен анализ на клиничното протичане на етиологично доказаните остри респираторни вирусни заболявания и етиологично недоказаните при хоспитализирани пациенти.
- 2.6 Оценка протичането на RSV инфекция в кърмаческата и ранна детска възраст
- 2.7 Оценка на микробиологичните резултати.

## Глава III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 1. Материали

За периода от 2013 г. до 2016 г. в СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София са хоспитализирани 338 са с клинични и епидемиологични данни за грип на възраст от 1 месец до 80 години.

**Фигура 1. Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи**



### 2. Методи

При всички пациенти сме използвали класическите епидемиологични, клинични и лабораторни критерии за поставяне на диагнозата.

#### 2.1 Клинико-епидемиологични методи

При пациентите включени в проучването са наблюдавани някои от основните симптоми, характерни за грип: фебрилитет, хрема, кашлица, болки по мускули и стави, по-рядко наличие на усложнения от страна на дихателна с-

ма и ЦНС. Впредвид са взети и епидемиологични данни за контакт с болни с остри респираторни заболявания.

## 2.2 Лабораторни методи

При пациентите с грип за потвърждение на диагнозата сме изследвали назофарингеални смивове, взети от ресничестия епител на горни дихателни пътища. Анализът на всички пациенти е извършен с Real-Time RT-PCR (Проф. Нели Корсун, завеждащ НРЛ „Грип и ОРЗ“, НЦЗПБ София). Пробите на децата на възраст под 5 год. са тествани също за RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus, HMPV чрез индивидуални Real Time RT-PCR реакции.

Полимеразно-верижната реакция (Polymerase Chain Reaction PCR) представлява *in vitro* техника за размножаване на специфични ДНК участъци. Състои се от следните етапи: 1. Екстракция (изолиране) на вирусната нуклеинова киселина; 2. При вирусите с РНК геном - обратна транскрипция (Reverse Transcription) - синтезиране на комплементарна ДНК (кДНК, cDNA); 3. Намножаване (амплифициране) на кДНК с помощта на вирус-специфични олигонуклеотиди (праймери) и стабилна при нагряване ДНК полимераза. Ензимът има способността да чете оригинала в посока 3'-5' и да синтезира новата комплементарна ДНК верига в посока 5'-3', използвайки свободни dNTP като градивни блокчета. 4. Визуализиране на продуктите на PCR (ампликони). При Real Time PCR освен праймери реакционната смес включва и сонда (TaqMan® сонда) – специфичен олигонуклеотид, който се свързва към амплифицираните ДНК фрагменти между участъците на свързване на праймерите. Към 5' края на сондата е прикрепен репортер (флуорофор, излъчващ флуоресцентна светлина), а към 3' края - гасител (quencher - вещество, поглъщащо флуоресцентната светлина на репортера, когато репортерът и гасителят са близко разположени). В процеса на изграждане на новата комплементарна ДНК молекула полимеразата разгражда сондата, разделяйки репортера и гасителя. Флуоресцентната светлина на репортера не се поглъща от гасителя, а се излъчва, като лъчението се мониторира от PCR



детектора по време на всеки цикъл. Амплификацията на таргетната молекула се регистрира като повишаване с времето на флуоресценцията в сравнение с фоновия сигнал. Освободените молекули на репортера се натрупват с повишаване на броя на циклите и така повишаването на флуоресценцията е пропорционално на количеството на амплифицирания продукт.

Методът Real Time PCR позволява доказване, типизиране и субтипизиране на грипни вируси и др. респираторни вируси в клинични проби и се отличава с висока чувствителност и специфичност. Разграничаването на типовете А и В грипни вируси се извършва с помощта на специфични праймери и сонди от консервативен ген (М генът), докато определянето на субтипа става с помощта на праймери и сонди, специфични за участъци от гените на нуклеопротеина (NP), хемаглутинаина (HA) и невраминидазата (NA). Използваният от нас панел на Центъра за контрол на заболяванията (CDC)-Атланта, САЩ за Real Time RT-PCR позволява определяне на тип А и тип В грипни вируси, на субтипове А вируси: А(Н1), А(Н3), А(Н5) и А(Н1)рdm09, както и на генетичната линия при тип В вирусите – В/Yamagata или В/Victoria. Работи се по стандартен протокол – CDC Protocol of Real Time RT-PCR for Influenza A (H1N1)(<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimertpcr/en/index.html>). Real-Time RT-PCR реакцията се изпълнява с кит SuperScript® III Platinum® One Step Quantitative RT-PCR System (Invitrogen, кат.№ 11732), който е оптимизиран за праймерите и Taqman® сондите на CDC-Атланта, САЩ. Реакцията се извършва в апарат за Real-Time PCR Chromo4™ System на фирмата Bio-Rad.

В Real-Time RT-PCR реакцията се включват положителни, отрицателни контроли и вътрешна контрола. За положителни се приемат пробите, при които кривата на флуоресценцията пресича праговата линия в рамките на 38 цикъла (Ct <38).

Стандартни клиниколабораторни изследвания са извършени при всички пациенти - пълна кръвна картина с диференциално броене и СУЕ (Д-р Иванка

Габърска, завеждащ Клинична лаборатория, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София). При всички хоспитализирани е извършено микробиологично изследване на гърлен секрет (Д-р Ивелина Томова, завеждащ Микробиологична лаборатория, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София). Материалите са взети с памучен тампон и посяти на кръвен агар, два вида шоколадов агар - с изовиталекс и бацитрацин, Sabouraud и MacConckey агар. При усложнени случаи по преценка са извършвани разширени биохимични изследвания, включително изследване на ликвор, образна диагностика.

### 2.3 Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 23.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието  $p < 0.05$ .

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
4. **Алтернативен анализ** – за сравняване на относителни дялове.
5. **Точен тест на Фишер и тест  $\chi^2$**  - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка на разпределението за нормалност.
7. **Непараметричен тест на Крускал-Уолис** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

8. ***T-критерий на Стюдънт*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. ***Непараметричен тест на Ман-Уитни*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

## Глава IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

В проучването за грип са участвали 338 пациенти на средна възраст  $17,50 \pm 18,83$  години в диапазона един месец – 80 години.

**Таблица 1. Разпределение на изследваните за грип пациенти по възраст и пол (n=338)**

Възраст/пол	Мъже n=155	Жени n=183
До 1 г.	33	19
2-10 г.	63	65
11-20 г.	20	27
21-30 г.	9	24
31-40 г.	18	13
41-50 г.	3	17
51-60 г.	3	8
61-70 г.	4	8
71-80 г.	2	2

От табл.1 се вижда, че основно заболялите са във възрастта до една година и децата от 2 до 10 години. Те са сравними по пол. Следва възрастта от 11 до 40 години. Значително по-малко пациенти са регистрирани над 40 годишна възраст.

### 1. Пациенти с доказани грипни вируси.

От изследваните 338 пациенти положителни за грипни вируси са 128 – 65 случая с грипен вирус тип A(H1N1)pdm09, 30 случая - с грипен вирус тип A(H3N2) и 33 пациенти с грипен вирус тип B.

**Таблица 2. Разпределение на положителните за грипни вируси пациенти по възраст (n=128)**

Възраст	A(H1N1)pdm09 n=65	A(H3N2) n=30	B n=33
До 1 г.	8	0	0
От 1 до 3 г.	15	2	1
От 3 до 18 г.	21	17	20
Над 18 г.	21	11	12

На табл. 2 наблюдаваме значително преобладаване на грипен вирус тип A(H1N1)pdm09 във възраст до 1 г. с 8 от 65 случая и от 1 до 3 г. – с 15 случая.

В диапазона от 3 до 18 г. резултатите от трите групи са сравними – 21 пациенти с грип А(Н1N1)pdm09, 17 с грипен вирус А(Н3N2) и 20 с грип тип В. При болни над 18 г. пациентите с пандемичен щам са 21 от 65 спрямо 11 от 30 случая с грип тип А(Н3N2) и 12 с грипен вирус тип В.

**Таблица 3. Разпределение на положителните за грип пациенти по пол (n=128)**

Грипен вирус/пол	Мъже n=57	Жени n=71
A(H1N1)pdm09	31	34
A(H3N2)	12	18
B	14	19

От табл. 3 се вижда, че при разпределението по пол на положителните за грип случаи в двете групи са сравними.

**Таблица 4. Честотно разпределение на пациентите с грип по симптома фебрилитет (n=128)**

Категории	A(H1N1)pdm09 n=65	A(H3N2) n=30	B n=33
До 37°C	0	0	0
От 37°C до 38°C	2	3	3
От 38°C до 39°C	22	12	10
Над 39°C	41	15	20

От табл. 4 се вижда, че при всички пациенти положителни за грипни вируси се наблюдава повишена температура – от субфебрилна до стойности 39-40°C. Около 1/3 от случаите при всеки подтип са със стойности от 38°C до 39°C. Пациентите с фебрилитет над 39°C са около 2/3 от положителните: 41 от 65 при грип А(Н1N1)pdm09 и 20 от 33 случая при грипен вирус тип В; и половината от случаите с грипен вирус тип А(Н3N2) – 15 от 30 болни.

**Таблица 5. Честотно разпределение на пациентите с грип по симптома кашлица (n=128)**

Категории	A(H1N1)pdm09 n=65	A(H3N2) n=30	B n=33
Няма	6	4	2
До 3 дни	0	1	0
Над 3 дни	59	25	31

Само при 6 от 65 пациенти с грипен вирус тип A(H1N1)pdm09 не е регистрирана и липсват анамнестични данни за наличие на кашлица. При болните с грипен вирус A(H3N2) такива са 4 от 30 пациенти, а при грипен вирус тип В – 2 от 33 болни. Почти всички пациенти с доказан грип имат кашлица с продължителност над 3 дни – 59 от 65 при A(H1N1), 25 от 30 пациенти с грипен вирус A(H3N2) и 31 от 32 случая при грипен вирус тип В.

**Таблица 6. Честотно разпределение на пациентите с грип по симптома хрема (n=128)**

Категории	A(H1N1)pdm09 n=65	A(H3N2) n=30	B n=33
Няма	6	4	2
До 3 дни	7	5	1
Над 3 дни	52	21	30

По отношение на симптома хрема също така при малка част от пациентите не е регистрирана или е отчетена продължителност под 3 дни. При 52 от 65 случая с грипен вирус A(H1N1) има хрема продължила повече от 3 дни, при грип A(H3N2) това се наблюдава в 21 от 32 случая и при грипен вирус тип В при 30 от 33 пациенти.

**Таблица 7. Честотно разпределение на пациентите с грип по наличие на болки по мускули и стави (n=128)**

Категории	A(H1N1)pdm09 n=65	A(H3N2) n=30	B n=33
Няма	37	17	17
Има	28	13	16

От таблица 7 се вижда, че болките по мускули и стави при положителните пациенти са налични в приблизително половината от случаите за всеки тип от изследваните грипни вируси: 28 от 65 пациенти с грипен вирус тип A(H1N1)pdm09, 13 от 30 случая с тип A(H3N2) и 16 от 33 пациенти с грип тип В.

**Таблица 8. Честотно разпределение на пациентите с грип по диспептични прояви и наличие на обрив (n=128)**

Категории	A(H1N1)pdm09 n=65	A(H3N2) n=30	B n=33
Гадене и повръщане	39	15	15
Диария	18	3	2
Обрив	2	1	1

\*Сумата от симптомите надхвърля общия брой, тъй като в някои случаи има съчетание на различните симптоми

Проявите от страна на гастроинтестиналния тракт, които проследихме са гадене, повръщане и диария. Първите два симптома наблюдавахме при 39 от 65 пациенти с грип тип A(H1N1)pdm09, 15 от 30 случая с A(H3N2) и 15 от 33 при грип тип В. Диария е регистрирана при почти 1/3 от случаите с пандемичния щам A(H1N1)pdm09 и много по-рядко при другите грипни вируси.

Обрив наблюдавахме при 2 от 65 пациенти с грип A(H1N1)pdm09 и само по един пациент от другите две групи.

**Таблица 9. Сравнителен анализ на групите с различните видове грипни вируси по категории на изследваните клинични признаци (n=128)**

Показател	Тип А (H1N1)pdm09		Тип А (H3N2)		Тип В	
	n=65	%	n=30	%	n=33	%
Фебрилитет						
От 37°C до 38°C	3	4,5 <sup>a</sup>	3	10,0 <sup>a</sup>	3	9,4 <sup>a</sup>
От 38°C до 39°C	22	33,3 <sup>a</sup>	12	40,0 <sup>a</sup>	10	31,3 <sup>a</sup>
Над 39°C	40	62,1 <sup>a</sup>	15	50,0 <sup>a</sup>	20	59,4 <sup>a</sup>
Наличие на кашлица						
Няма	6	9,1 <sup>a</sup>	4	13,3 <sup>a</sup>	2	6,3 <sup>a</sup>
До 3 дни	0	0,0 <sup>a</sup>	1	3,3 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>a</sup>
Над 3 дни	59	90,9 <sup>a</sup>	25	83,3 <sup>a</sup>	31	93,8 <sup>a</sup>
Наличие на хрема						
Няма	6	9,1 <sup>a</sup>	4	13,3 <sup>a</sup>	2	6,3 <sup>a</sup>
До 3 дни	8	12,1 <sup>a</sup>	5	16,7 <sup>a</sup>	1	3,1 <sup>a</sup>
Над 3 дни	51	78,8 <sup>ac</sup>	21	70,0 <sup>a</sup>	30	90,6 <sup>bc</sup>
Болки по мускули и стави						
Няма	38	57,6 <sup>a</sup>	17	56,7 <sup>a</sup>	16	50,0 <sup>a</sup>
Има	27	42,4 <sup>a</sup>	13	43,3 <sup>a</sup>	17	50,0 <sup>a</sup>
Диспептични прояви						
Не	21	31,8 <sup>a</sup>	14	46,7 <sup>a</sup>	18	56,3 <sup>a</sup>
Да	44	68,2 <sup>a</sup>	16	53,3 <sup>a</sup>	15	43,8 <sup>a</sup>

\* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Сравнителният анализ на групите с различни видове грипни вируси (табл. 9) показва, че няма достоверни различия в симптомите фебрилитет, продължителност на кашлицата, болки по мускули и стави, диспептични прояви между подтиповете пандемичен грипен вирус, грипен вирус А(Н3N2) и грипен вирус тип В. Статистически значима разлика се установява единствено по отношение на хрема с продължителност над 3 дни при сравняване на грипни вируси тип А(Н3N2) и тип В.



**Таблица 10. Сравнителен анализ на групите с различните видове грипни вируси по категории на изследваните усложнения**

Показател	Тип А (H1N1)pdm09		Тип А (H3N2)		Тип В	
	n=65	%	n=30	%	n=33	%
Усложнения от страна на нервната система						
Мозъчен оток	36	54,5 <sup>a</sup>	17	56,7 <sup>a</sup>	27	84,4 <sup>b</sup>
Менингит	1	1,5 <sup>a</sup>	1	3,3 <sup>a</sup>	1	3,1 <sup>a</sup>
Енцефалит	0	0,0 <sup>a</sup>	1	3,3 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>a</sup>
Фебрилни гърчове	2	3,0 <sup>ac</sup>	4	13,3 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>bc</sup>
Усложнения от страна на дихателната система						
Пневмония	10	15,2 <sup>a</sup>	4	13,3 <sup>a</sup>	7	21,9 <sup>a</sup>
Бронхиолит	1	1,5 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>a</sup>	1	0,0 <sup>a</sup>

\* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

По отношение на усложненията от страна на централна нервна система (табл. 10) при малко над половината от положителните за грип тип А пациенти се установява наличие на мозъчен оток – 36 от 65 пациента с грип тип А(H1N1)pdm09 и 17 от 30 случая с А(H3N2). Пациентите с грипен вирус тип В са проявили симптоми на мозъчен оток в 27 от 33 случая. Във всяка от трите групи има по един пациент с (доказан чрез лумбална пункция) менингит. Енцефалит е наблюдаван само при пациент с грип А(H3N2). Фебрилни гърчове са регистрирани при 2 от 65 пациенти с грип А(H1N1)pdm09 и при 4 от 30 случая с грип А(H3N2).

Представяме следния клиничен случай: Осемгодишно момиче В.А.С., постъпило в СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София на дата: 01.03.2016 г., изписано на дата: 09.03.2016 г., ИЗ № 686/2016 г.

От анамнезата: по думите на майката детето заболява с температура, тя забелязва, че то трепери в леглото, посинява и втрещва поглед. Става неконтakтно. Извикан екип на Центъра за спешна медицинска помощ и след апликация на Diazepam детето се успокоява. Около 10-15 мин. по-късно отново се появяват потрепвания на крайниците, детето фиксира поглед с продължителност 2-3 мин. и изпуска тазови резервоари. Хоспитализирано в интензивно отделение на СБАЛДБ „Проф. Д-р Иван Митев“ ЕАД, София на дата: 27.02.2016 г. с повтарящи се пристъпи от свиване на горни крайници към тялото, потрепване на ляв устен ъгъл, в коматозно състояние – GCS 4 точки, с

изокорични реагиращи на светлина зеници. Без отклонения в дихателната и сърдечно-съдовата системи. Фебрилитет до 39,4°C.

От направените клинично-лабораторни изследвания, включващи ПКК, АКР, хемостаза, биохимия, LP и вирусологични, се получават следните резултати: няма отклонения в ПКК, АКР и биохимичните показатели; от хемостазните фактори – фибриноген 5,29 mg/l; от извършената лумбална пункция брой клетки –  $3,3 \times 10^6/l$ ; белтък – 0,24 g/l; ликворна захар – 4,8 mmol/l. Нативен КАТ на главен мозък – без огнищни и травматични изменения в мозъчния паренхим, без деформация и дислокация на вентрикулната система. От вирусологично изследване на НФС – отрицателен резултат за грипни вируси, RSV, AdV. Изследване на гърлен секрет – нормална флора. **От изследване на ликвор чрез RT-PCR се доказва наличие на нуклеинова киселина на грипен вирус А(Н3N2).**

След хоспитализацията се започва патогенетична (Mannitol) и симптоматична терапия (Diazepam, Depakin), антибиотично лечение (Ceftriaxone). След консултация с инфекционист на 29.02.2016 г. и поради данни за енцефалит с възможна грипна етиология се започва терапия с Oseltamivir.

С диагноза Енцефалит причинен от грип А(Н3N2) на 01.03.2016 г. детето се превежда в СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София.

Обективно при постъпването е афебрилно, сомнолентно, брадипсихично, брадилалично, с намалена мускулна сила за долни крайници и потиснати до липсващи СНР.

По време на престоя се продължава терапията с Oseltamivir на фона на патогенетична (Mannitol) и симптоматична терапия (Depakin). Положителна динамика по отношение на клиничните симптоми се отчита от втория ден от приема в лечебното заведение. Трайно афебрилно, контактно, адекватно, намаляваща до пълно изчезване брадипсихия и брадилалия. По време на десетдневния болничен престой неврологичната симптоматика претърпява пълно обратно развитие и детето се изписва клинично здраво.

В заключение, осемгодишно дете, заболяващо остро с висок фебрилитет и бързо развитие на коматозно състояние, диагностициран грип А(Н3N2), със започнато адекватно противовирусно лечение, се изписва без отклонения в неврологичния статус и клинично здраво, включително и при контролното проследяване. Навременната специфична противовирусна терапия в хода на сезонна заболяемост от грип намалява усложненията от страна на ЦНС с предотвратяване на остатъчни прояви.

При пациентите положителни за грипен вирус тип А(Н1N1)pdm09 е установена пневмония в 10 случая и бронхиолит при 1 пациент (n=65) като усложнения от страна на дихателната система. От пациентите с грип А(Н3N2) са развили пневмония само 4, бронхиолит не е наблюдаван. При 7 от 33

пациенти с грипен вирус тип В е наблюдавана пневмония и при 1 пациент – бронхиолит.

От сравнителния анализ в табл. 10 се вижда, че няма статистически достоверни различия в настъпилите усложнения от страна на ЦНС и от страна на дихателната система. Сигнификантна разлика установихме само по отношение на мозъчния оток при сравняване на двата подтипа грипни вируси от тип А спрямо тип В, и по отношение на наличието на фебрилни гърчове при сравняване на грипен вирус тип А(Н3N2) и тип В.

**Таблица 11. Разпределение на пациентите в зависимост от грипния вирус и усложненията в областта на оториноларингологията.**

Усл./група	А(Н1N1)pdm09 (n=65)	А(Н3N2) (n=30)	В (n=33)
отит	1 (2%)	0	1 (3%)
синусит	3 (5%)	1 (3%)	1 (3%)

При проследяването на заболяването от грип и усложненията от страна на средно ухо и фронтални и максиларни синуси установихме честота 2-5% за различните подтипове грипни вируси без да има статистическа достоверност между тях. (табл. 11).

Представяме следния клиничен случай: Седемгодишно момче К.С.Р., постъпило в СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София на дата: 04.03.2016 г., изписано на дата: 09.03.2016 г., ИЗ № 713/2016 г.

От анамнезата: по данни на родителите детето заболява на 02.03.2016 г. с два дни преди хоспитализацията с температура до 39°C, хрема, болки по мускулите, силно главоболие. В следващите дни оплакванията се засилват – поддържа високи стойности на фебрилитета, става объркано, с неадекватно поведение. Появява се повръщане и оплакване от болка в ляво ухо. Постъпва за болнично лечение.

От епидемиологична анамнеза: данни за контакт с остри респираторни заболявания.

Обективно при постъпването: в съзнание, контактно, адекватно, без СМРД, но с много живи СНР с разширени рефлексогенни зони, нарушения в равновесието. Без отклонения във функцията на дихателна и сърдечно-съдова системи.

След хоспитализацията е започнато етиологично лечение с Oseltamivir, патогенетична (Mannitol) и симптоматично лечение.

От направените клинично-лабораторни изследвания, включващи ПКК, АКР, биохимични показатели, няма отклонения. Микробиологична диагностика на

гърлен секрет – нормална флора. От рентгенография на околоносни синуси се установяват пристенно воалирани максиларни синуси. От изследване на ушен секрет се изолира *Staphylococcus aureus*, резистентен на Penicillin и Ampicillin. Резултатът от RT-PCR на НФС потвърждава диагнозата грип – с щам A(H1N1)pdm09. Провежда се консултация с УНГ специалист – с данни за хиперемия с хеморагични були на *m. tympani* в ляво и двустранен остър максиларен синусит.

По време на болничния престой се регистрира оплакване от заглъхване в ляво ухо с двукратно оскъдно кървене от него. Към започнатата при приема терапия се добавя антибактериален медикамент - Ceftriaxone. След втория ден на болничния престой детето остава трайно афебрилно. Мозъчната симптоматика претърпява пълно обратно развитие. На петия ден след хоспитализацията детето се изписва с подобрение и препоръка за проследяване от УНГ специалист.

В заключение, седемгодишно дете, заболяващо остро с висок фебрилитет и катарални прояви от ГДП, бърза прогресия на усложнения от страна на средно ухо и синуси, диагностицирано с грипен вирус A(H1N1)pdm09. След започнато адекватно противовирусно лечение детето се изписва с обратно развитие на клиничните симптоми и усложнения. Противовирусна терапия в началото на заболяване от грип и възникващи усложнения от страна на средно ухо и синуси предотвратява тяхната прогресия.

**Таблица 12. Честотно разпределение на пациентите с грип в зависимост от приложението на невраминидазни инхибитори при различните подтипове грипни вируси.**

Приложение на невраминидазни инхибитори	Статистика	Подтипове грипни вируси		
		A(H1N1)pdm09 (n=65)	A(H3N2) (n=30)	B (n=33)
Не	Брой	29	17	21
	%	44,6 <sup>a</sup>	56,7 <sup>a</sup>	63,6 <sup>a</sup>
Да	Брой	36	13	12
	%	55,4 <sup>a</sup>	43,3 <sup>a</sup>	36,4 <sup>a</sup>

\* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

От табл. 12 прави впечатление, че при пациентите с пандемичен щам A(H1N1)pdm09 има незначително по-голям относителен дял групата приемала невраминидазни инхибитори – 55.4% спрямо 43.3% при A(H3N2) и 36.4% при грип тип В, където е по-голям дела на пациентите без етиологично противовирусно лечение.

**Таблица 13. Честотно разпределение по клинични симптоми при трите подтипа грипни вируси в зависимост от проведеното етиологично противовирусно лечение (n=128)**

Показател	Тип А (H1N1)pdm09 (n=65)		Тип А (H3N2) (n=30)		Тип В (n=33)	
	С терапия n=36	Без терапия n=29	С терапия n=13	Без терапия n=17	С терапия n=12	Без терапия n=21
<b>Фебрилитет</b>						
От 37°C до 38°C	2 (5%)	0	1 (8%)	2 (12%)	1 (8%)	2 (10%)
От 38°C до 39°C	10 (28%)	12 (41%)	7 (54%)	5 (29%)	3 (25%)	7 (33%)
Над 39°C	24 (67%)	17 (59%)	5 (38%)	10 (59%)	8 (67%)	12 (57%)
<b>Наличие на кашлица</b>						
Няма	3 (8%)	3 (10%)	1 (8%)	3 (18%)	1 (8%)	1 (5%)
До 3 дни	0	0	0	1 (6%)	0	0
Над 3 дни	33 (92%)	26 (90%)	12 (92%)	13 (76%)	11 (92%)	20 (95%)
<b>Наличие на хрема</b>						
Няма	3 (8%)	3 (10%)	1 (8%)	3 (18%)	1 (8%)	1 (5%)
До 3 дни	2 (6%)	5 (17%)	3 (23%)	2 (12%)	1 (8%)	0
Над 3 дни	31 (86%)	21 (73%)	9 (69%)	12 (70%)	10 (84%)	20 (95%)
<b>Болки по мускули и стави</b>						
Няма	16 (44%)	17 (59%)	4 (31%)	13 (76%)	8 (67%)	9 (43%)
Има	20 (56%)	8 (41%)	9 (69%)	4 (24%)	4 (23%)	12 (57%)

От табл. 13 се вижда, че двете основни категории пациенти са сравними по отношение на клиничните симптоми в зависимост от провежданото противовирусно лечение при трите подтипа грипни вируси.

**Таблица 14. Честотно разпределение по наличие на усложнения при трите подтипа грипни вируси в зависимост от проведеното етиологично противовирусно лечение (n=128)**

Показател	Тип А (H1N1)pdm09 (n=65)		Тип А (H3N2) (n=30)		Тип В (n=33)	
	С терапия n=36	Без терапия n=29	С терапия n=13	Без терапия n=17	С терапия n=12	Без терапия n=21
<b>Усложнения от страна на нервната система</b>						
Мозъчен оток	21 (58%)	11 (38%)	9 (69%)	7 (41%)	10 (83%)	16 (76%)
Менингит	0	1 (3%)	0	1 (6%)	0	1 (5%)
Енцефалит	0	0	0	1 (6%)	0	0
Фебрилни гърчове	0	2 (7%)	0	4 (24%)	0	0
<b>Усложнения от страна на дихателната система</b>						
Пневмония	7 (19%)	3 (10%)	2 (15%)	2 (12%)	1 (8%)	6 (29%)
Бронхиолит	0	1 (3%)	0	0	0	1 (5%)

По отношение на мозъчния оток не се наблюдава съществена разлика при сравняване на пациенти с провеждано противовирусно лечение и такива без лечение (табл. 14). Прави впечатление, че етиологична терапия не е провеждана при пациентите с менингит и пациента с енцефалит, както и в случаите с фебрилни гърчове. По отношение на усложненията от страна на дихателната система от таблицата се вижда, че пневмонии се наблюдават в 10 случая от групата етиологично лекувани пациенти и 11 случая от групата нелекувани. Тези пневмонии са интерстициални, обусловени от вирусния етиологичен агент. Включването на етиологичното лечение е базирано на клиничната преценка.

**Таблица 15. Честотно разпределение на пациентите с различни подтипове грипни вируси в зависимост от проведеното антибиотично лечение**

Антибиотично лечение	Статистика	Подтипове грипни вируси		
		A(H1N1)pdm09 (n=65)	A(H3N2) (n=30)	B (n=33)
Не	Брой	42	17	12
	%	64,6 <sup>a</sup>	56,7 <sup>ac</sup>	36,4 <sup>bc</sup>
Да	Брой	23	13	21
	%	35,4 <sup>a</sup>	43,3 <sup>ac</sup>	63,6 <sup>bc</sup>

\* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Има статистически достоверна разлика в честотното разпределение на пациентите с трите подтипа грипни вируси в групите с и без антибиотично лечение. В групата с антибиотично лечение със значимо по-нисък относителен дял спрямо грип В (63.6%) са пациентите с вирусен подтип А(H1N1)pdm09 (35.4%), докато процентът на грипен вирус А(H3N2) (43.3) не се различава сигнификантно от този на останалите два подтипа (табл. 15).

**Таблица 16. Сравнителен анализ на болничния престой при пациентите без и с противовирусно лечение**

Без лечение (дни)			С лечение (дни)			P
n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
67	5,33	2,42	61	4,47	1,45	0,078

На табл. 16 се вижда, че пациентите с проведено противовирусно лечение имат по-ниска средна стойност на болничния престой, като разликата със случаите без проведено етиологично лечение има граничносигнификантен характер ( $p < 0,1$ )

**Таблица 17. Честотно разпределение на пациентите с грип по резултат от микробиологично изследване на гърлен секрет (n=128)**

Резултат	A(H1N1)pdm09 n=65	A(H3N2) n=30	B n=33
Staphylococcus aureus	6	5	1
Streptococcus pyogenes	1	0	0
Haemophilus influenzae	3	0	0
Candida albicans	1	0	1
Klebsiella pneumoniae	1	0	0

В резултат на микробиологично изследване на гърлен секрет (табл. 16) при пациентите положителни за грип A(H1N1)pdm09 (n=65) се установява наличие на *Staphylococcus aureus* в 6 случая, 3 пациента с *Haemophilus influenzae* и по един пациент със *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans* и *Klebsiella pneumoniae*. При пациентите с грипен вирус тип A(H3N2) е установен единствено *Staphylococcus aureus* при 5 от 30 изследвани. При положителните за грипен вирус тип B са изолирани един случай на *Staphylococcus aureus* и един с *Candida albicans*.

Според наличните данни на 122 от положителните за грип участници в проучването (от общо 128), средният болничен престой е  $4,93 \pm 2,05$  дни в диапазона от два до 13 дни.

## **2. Пациенти с респираторни вирусни заболявания различни от грип.**

Материалите от назофарингеален смив на всички отрицателни за грипни вируси пациенти до 5г. възраст (n=130) са изследвани за други респираторни вируси. От тях при 40 случая са установени положителни проби за търсените RSV, PIV 1, 2 и 3, Adenovirus, Rhinovirus или HMPV.



**Таблица 18. Честотно разпределение по етиологичен агент на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип (n=40)**

Резултат	Брой пациенти n=40
RSV	26
PIV1	1
PIV2	1
PIV3	1
Rhinovirus	6
Adenovirus	7
HMPV	3

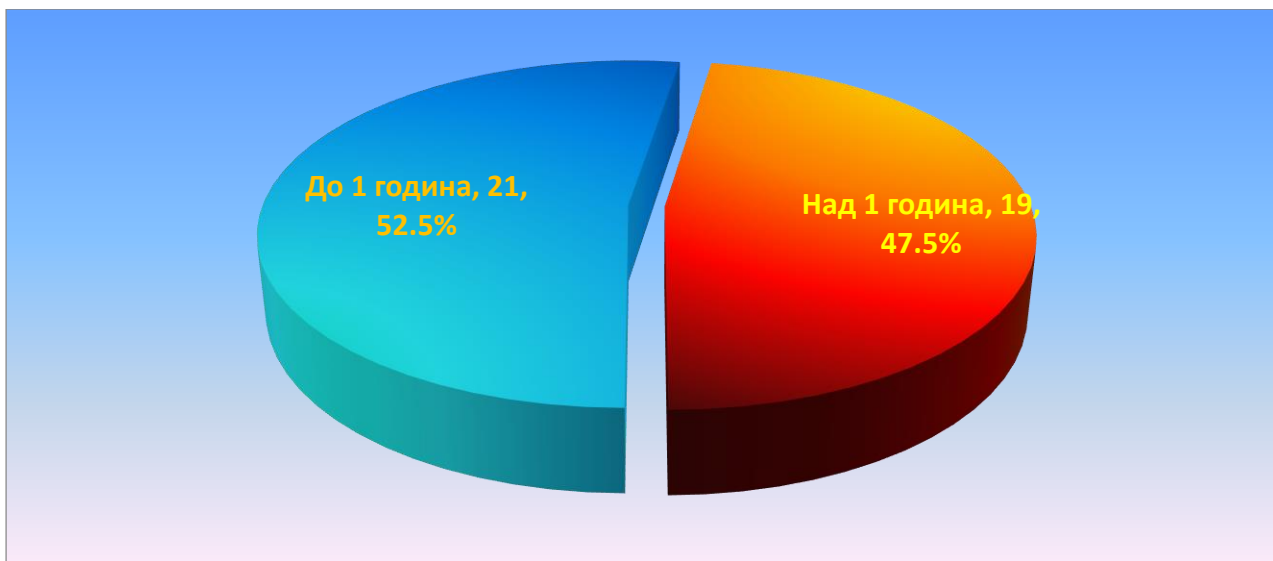
От табл. 18 се вижда, че при 26 пациенти на възраст до 5 години резултатът от изследването на назофарингеален смив е положително за RSV, регистрирани са по един положителен случай на трите подвида PIV, 6 пациента с Rhinovirus, 7 с Adenovirus и 3 случая на HMPV. Сборът на положителните проби надвишава 40, тъй като при 6 пациента е установено наличие на два респираторни вируса едновременно.

**Таблица 19. Честотно разпределение по етиологичен агент на пациентите с изолиран повече от един вирусен причинител (n=6)**

Резултат	Брой пациенти n=6
RSV + PIV1	1
RSV + Rhinovirus	2
Rhinovirus + Adenovirus	3

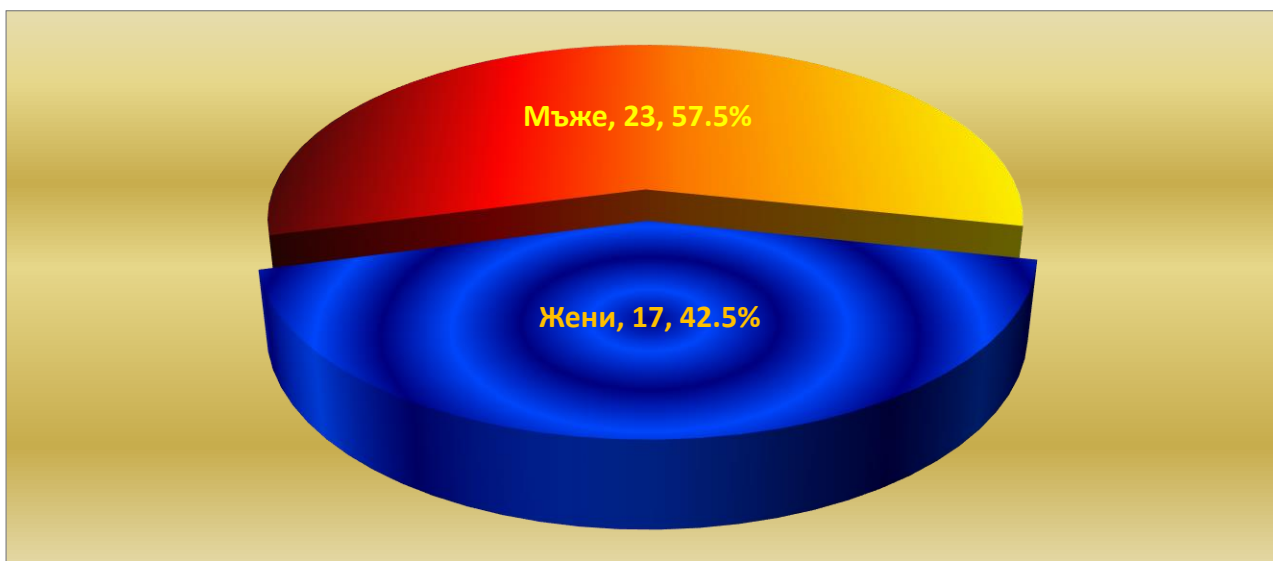
При трима болни е установено наличие на Rhinovirus и Adenovirus като причина за заболяване. Двама души са с RSV и Rhinovirus, а при един пациент е установена проба положителна за RSV и PIV1 (табл. 19)

**Фигура 2. Честотно разпределение на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип по възрастови групи (n=40)**



От фиг. 2 става ясно, че при пациентите с етиологично доказани остри респираторни вирусни заболявания преобладават незначително имащите възраст до 1 година и основен етиологичен агент - RSV с 21 от 40 случая пред тези с възраст над 1 година – 19 от 40, където се срещат и останалите изследвани респираторни вируси – PIV, Adenovirus, Rhinovirus, HMPV.

**Фигура 3. Честотно разпределение на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип по полова принадлежност (n=40)**



На фиг. 3 се вижда, че малко над половината от пациентите (57,5%) са мъже, а останалите 42,5% - жени.

**Таблица 20. Честотно разпределение на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип по категории на изследваните клинични признаци (n=40)**

Категории	Брой	Относителен дял (%)	Sp
<b>Фебрилитет</b>			
До 37°C	1	2,5	2,5
От 37°C до 38°C	0	0	
От 38°C до 39°C	13	32,5	7,4
Над 39°C	26	65,0	7,5
<b>Наличие на кашлица</b>			
Няма	4	10,0	4,7
До 3 дни	2	5,0	3,4
Над 3 дни	34	85,0	5,6
<b>Наличие на хрема</b>			
Няма	4	10,0	4,7
До 3 дни	2	5,0	3,4
Над 3 дни	34	85,0	5,6
<b>Диспептични прояви</b>			
Няма	9	22,5	6,6
Има	31	77,5	6,6

От табл. 20 се вижда, че при пациентите с респираторни вируси различни от грип преобладават високите стойности на фебрилитет при 26 от 40 случая, следвани от стойностите на телесна температура между 38°C до 39°C при 13 болни и само един афебрилен пациент.

Кашлица с продължителност над 3 дни е установена при 34 от 40 болни (табл. 20), при два пациента симптомът е наблюдаван в рамките до 3 дни. При 4 случая с етиологично доказани респираторни вируси различни от грип не е регистрирана кашлица.

Честотното разпределение по отношение на наличието на хрема е аналогично на разпределението при симптома кашлица.

Симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт като гадене, повръщане и диария са наблюдавани при 31 от 40 пациенти. При 9 случая не са регистрирани диспептични прояви.

**Таблица 21. Честотно разпределение на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип по категории на изследваните усложнения (n=40)**

Показател	Брой	Относителен дял (%)
Усложнения от страна на нервната система		
Мозъчен оток	7	17,5
Менингит	1	2,5
Енцефалит	0	0,0
Фебрилни гърчове	6	15,0
Усложнения от страна на дихателната система		
Пневмония	3	7,5
Бронхиолит	13	32,5

От табл. 21 се вижда, че при отрицателните за грипни вируси пациенти, но положителни за другите изследвани респираторни вируси, мозъчен оток се наблюдава при 7 от 40 случая. При 6 пациента са регистрирани фебрилни гърчове и само един случай с менингит като усложнение от страна на ЦНС.

Усложнения от страна на дихателната система са наблюдавани при 3 от 40 пациента с наличие на пневмония и 13 пациента с данни за бронхиолит.

**Таблица 22. Честотно разпределение на пациентите с етиологично доказани респираторни вируси, но отрицателни за грип по резултат от микробиологично изследване на гърлен секрет (n=40)**

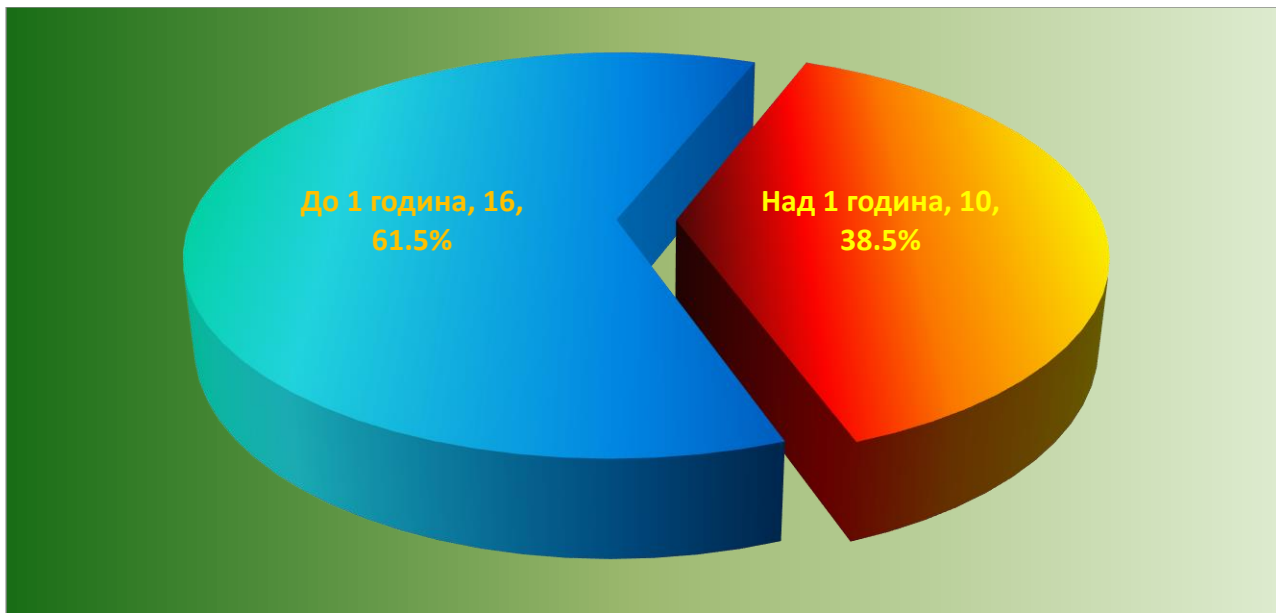
Резултат	Брой
Staphylococcus aureus	0
Streptococcus pyogenes	1
Haemophilus influenza	3
Candida albicans	5
Klebsiella pneumoniae	0

От микробиологичното изследване на пациентите с респираторни вируси, различни от грип (табл. 22) се установи наличие на *Candida albicans* в 5 от 40 случая, *Haemophilus influenzae* при 3 пациента и един положителен резултат за *Streptococcus pyogenes*.

Според наличните данни на 39 от пациентите с остри респираторни вирусни заболявания (от общо 40), средният болничен престой е  $6,18 \pm 2,93$  дни в диапазона от два до 15 дни.

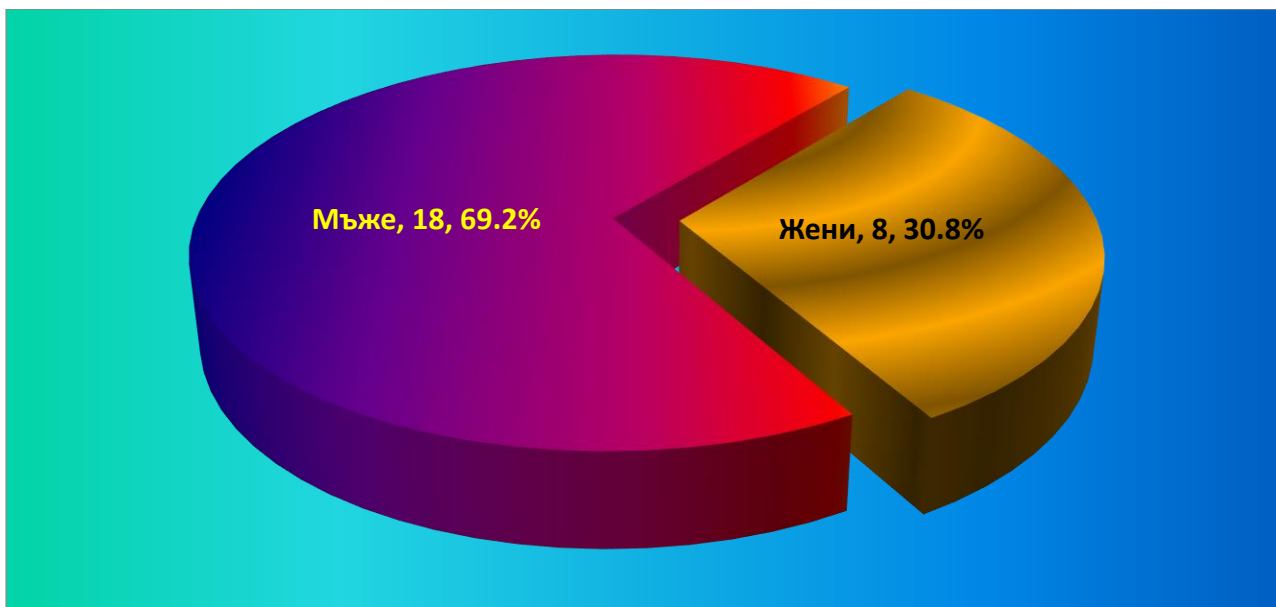
## Пациенти с респираторно-синцитиален вирус (RSV)

Фигура 4. Честотно разпределение на пациентите с респираторно-синцитиален вирус (RSV) по възрастови групи (n=26)



От фиг. 4 става ясно, че при пациентите с респираторно-синцитиален вирус (RSV) преобладават тези на възраст до 1 година – 16 от 26, пред тези с възраст над 1 година – 10 от 26 случая.

Фигура 5. Честотно разпределение на пациентите с респираторно-синцитиален вирус (RSV) по пола принадлежност (n=26)



На фиг. 5 се вижда, че 18 от разглежданите пациенти са от мъжки пол, а останалите 8 – от женски пол.

**Таблица 23. Честотно разпределение на пациентите с респираторно-синцитиален вирус (RSV) по категории на изследваните клинични признаци (n=26)**

Категории	Брой	Относителен дял (%)	Sp
<b>Фебрилитет</b>			
До 37°C	0	0	
От 37°C до 38°C	0	0	
От 38°C до 39°C	10	38,5	9,5
Над 39°C	16	61,5	9,5
<b>Наличие на кашлица</b>			
Няма	1	3,8	3,8
До 3 дни	1	3,8	3,8
Над 3 дни	24	92,3	5,2
<b>Наличие на хрема</b>			
Няма	1	3,8	3,8
До 3 дни	2	7,7	5,2
Над 3 дни	23	88,5	6,3
<b>Диспептични прояви</b>			
Няма	6	23,1	8,3
Има	20	76,9	8,3
<b>Бронхиолит</b>			
Няма	14	53,8	9,8
Има	12	46,2	9,8

От табл. 23 се вижда, че при пациентите положителни за респираторно-синцитиален вирус е установен висок фебрилитет при 16 от 26 случая, а температура от 38°C до 39°C е наблюдавана при 10 пациенти. Афебрилни и субфебрилни стойности на телесна температура не са регистрирани при RSV.

Кашлицата е с продължителност над 3 дни при 24 от 26 пациенти, а хрема над 3 дни се установява при 23 от 26 случая (табл. 23).

Прояви от страна на гастроинтестиналния тракт са регистрирани при 20 болни от 26 положителни за RSV. При 6 пациенти не са наблюдавани гадене, повръщане или диария (табл. 23).

Данни за бронхиолит са установени при 12 пациенти от проследените 26 болни с респираторно-синцитиален вирус.

Според наличните данни за 25 от пациентите с респираторно-синцитиален вирус (RSV) (от общо 22), средният болничен престой е  $6,60 \pm 3,04$  дни в диапазона от три до 15 дни.

### 3. Отрицателни за изследваните респираторни вируси пациенти

**Таблица 24. Разпределение на отрицателните за изследваните респираторни вируси пациенти по пол и възраст (n=170)**

Възраст/Пол	Мъже n=76	Жени n=94
До 1 г.	3	2
От 1 до 3 г.	12	8
От 3 до 18 г.	30	39
Над 18 г.	31	45

От табл. 24 виждаме, че най-голям брой пациенти отрицателни за търсените респираторни вируси се среща във възрастова група над 18 г. – при мъжете 31 от 76 болни, при жените 45 от 94. На второ място е възрастова група от 3 до 18 г. с 30 мъже и 39 жени, следвано от диапазона 1 до 3 г. с 12 болни от мъжки пол и 8 от женски пол. Най-малко са болните на възраст до 1 г. – само 3 пациенти от мъжки пол и 2 от женски пол.



**Таблица 25. Честотно разпределение на отрицателните за изследваните респираторни вируси пациенти по категории на изследваните клинични признаци (n=170)**

Категории	Брой	Относителен дял (%)	Sp
<b>Фебрилитет</b>			
До 37°C	14	8,2	2,1
От 37°C до 38°C	34	20,0	3,1
От 38°C до 39°C	55	32,4	3,6
Над 39°C	67	39,4	3,7
<b>Наличие на кашлица</b>			
Няма	69	40,6	3,8
До 3 дни	9	5,3	1,7
Над 3 дни	92	54,1	3,8
<b>Наличие на хрема</b>			
Няма	68	40,0	3,8
До 3 дни	25	14,7	2,7
Над 3 дни	77	45,3	3,8
<b>Наличие на болки по мускули и стави</b>			
Няма	106	62,4	3,7
Има	64	37,6	3,7
<b>Диспептични прояви</b>			
Няма	57	33,5	3,6
Има	113	66,5	3,6

Фебрилитетът при отрицателни за изследваните респираторни вируси пациенти е над 39°C в 67 от 170 случая, следван от интервала – от 38°C до 39°C при 55 случая. Субфебрилните болни са били 34 от 170 и афебрилни – 14 пациенти (табл. 25).

Кашлица с продължителност над 3 дни е наблюдавана при 92 от 170 болни. Липса на анамнестични и клинични данни за кашлица има при 69 пациенти, а при 9 от 170 случая е регистрирана продължителност до 3 дни (табл. 25).

При 77 от 170 пациенти е установено наличие на хрема с продължителност над 3 дни, при 68 болни няма хрема, а при 25 продължителността на този симптом е до 3 дни (табл. 25).

По отношение на симптома болки по мускули и стави се установява наличие при 64 от 170 пациенти, останалите 106 болни нямат такива оплаквания (табл. 25).

Прояви от страна на гастроинтестиналния тракт са наблюдавани при 113 от 170 случая. Гадене, повръщане и диария не са установени при останалите 57 пациенти (табл. 25).

**Таблица 26. Честотно разпределение на отрицателните за изследваните респираторни вируси пациенти по категории на изследваните усложнения от страна на нервната и дихателната система (n=170).**

Категории	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Усложнения от страна на нервната система			
Мозъчен оток	114	67,1	3,6
Менингит	9	5,3	1,7
Енцефалит	5	2,9	1,3
Фебрилни гърчове	9	5,3	1,7
Усложнения от страна на дихателната система			
Пневмония	23	13,5	2,6
Бронхиолит	1	0,6	0,6

От табл. 26 се вижда наличие на мозъчен оток като усложнение от страна на ЦНС при 114 от 170 пациенти, регистрирани са 9 случая на остър менингит, 5 пациента са диагностицирани с енцефалит. При 9 от 170 болни са наблюдавани фебрилни гърчове.

От страна на дихателната система наблюдаваните усложнения са 23 от 170 пациенти с пневмония и един случай на остър бронхиолит (табл. 26).

**Таблица 27. Честотно разпределение на отрицателните за изследваните респираторни вируси пациенти по резултат от микробиологично изследване на гърлен секрет (n=170)**

<b>Резултат</b>	<b>Брой</b>
Staphylococcus aureus	10
Streptococcus pyogenes	7
Haemophilus influenzae	9
Candida albicans	8
Klebsiella pneumoniae	0

От микробиологичното изследване на гърлен секрет на отрицателните за търсените респираторни вируси пациенти (табл. 27) се вижда, че при 10 от 170 пациенти се изолира Staphylococcus aureus, 7 случая са положителни за Streptococcus pyogenes. При 9 от 170 болни е изолиран Haemophilus influenzae и при 8 – Candida albicans.

Според наличните данни за 166 отрицателни за грипни вируси случаи (от общо 170) средният болничен престой е  $5,39 \pm 3,53$  дни в диапазона от един до 27 дни.

#### 4. Сравнителен анализ на изследваните групи

Таблица 28. Сравнителен анализ на изследваните групи по категории на разглежданите признаци (n=338)

Показател	Грип		ОРВЗ		Отрицателни	
	n=128	%	n=40	%	n=170	%
Възраст						
До 1 год.	15	11,7 <sup>a</sup>	21	52,5 <sup>b</sup>	16	9,4 <sup>a</sup>
Над 1 год.	113	88,3 <sup>a</sup>	19	47,5 <sup>b</sup>	154	90,6 <sup>a</sup>
Пол						
Мъже	57	43,8 <sup>a</sup>	23	57,5 <sup>a</sup>	76	44,7 <sup>a</sup>
Жени	71	56,3 <sup>a</sup>	17	42,5 <sup>a</sup>	94	55,3 <sup>a</sup>
Фебрилитет						
До 37°C	0	0,0 <sup>a</sup>	1	2,5 <sup>ac</sup>	14	8,2 <sup>bc</sup>
От 37°C до 38°C	9	7,0 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>b</sup>	34	20,0 <sup>c</sup>
От 38°C до 39°C	44	34,4 <sup>a</sup>	13	32,5 <sup>a</sup>	55	32,4 <sup>a</sup>
Над 39°C	75	58,6 <sup>a</sup>	26	65,0 <sup>a</sup>	67	39,4 <sup>b</sup>
Наличие на кашлица						
Няма	12	9,4 <sup>a</sup>	4	10,0 <sup>a</sup>	69	40,6 <sup>b</sup>
До 3 дни	1	0,8 <sup>a</sup>	2	5,0 <sup>ac</sup>	9	5,3 <sup>bc</sup>
Над 3 дни	115	89,8 <sup>a</sup>	34	85,0 <sup>a</sup>	92	54,1 <sup>b</sup>
Наличие на хрема						
Няма	12	9,4 <sup>a</sup>	4	10,0 <sup>a</sup>	68	40,0 <sup>b</sup>
До 3 дни	14	10,9 <sup>ac</sup>	2	5,0 <sup>a</sup>	25	14,7 <sup>bc</sup>
Над 3 дни	102	79,7 <sup>a</sup>	34	85,0 <sup>a</sup>	77	45,3 <sup>b</sup>
Болки по мускули и стави						
Няма	71	55,5 <sup>a</sup>	38	95,0 <sup>b</sup>	106	62,4 <sup>a</sup>
Има	57	44,5 <sup>a</sup>	2	5,0 <sup>b</sup>	64	37,6 <sup>a</sup>
Диспептични прояви						
Не	53	41,4 <sup>a</sup>	9	22,5 <sup>a</sup>	57	33,5 <sup>a</sup>
Да	75	58,6 <sup>a</sup>	31	77,5 <sup>a</sup>	113	66,5 <sup>a</sup>
Усложнения от страна на нервната система						
Мозъчен оток	80	62,5 <sup>a</sup>	7	17,5 <sup>b</sup>	114	67,1 <sup>a</sup>
Менингит	3	2,3 <sup>a</sup>	1	2,5 <sup>a</sup>	9	5,3 <sup>a</sup>
Енцефалит	1	0,8 <sup>ac</sup>	0	0,0 <sup>a</sup>	5	2,9 <sup>bc</sup>
Фебрилни гърчове	6	4,7 <sup>a</sup>	6	15,0 <sup>b</sup>	9	5,3 <sup>a</sup>
Усложнения от страна на дихателната система						
Пневмония	21	16,4 <sup>a</sup>	3	7,5 <sup>a</sup>	23	13,5 <sup>a</sup>
Бронхиолит	1	0,8 <sup>a</sup>	13	32,5 <sup>b</sup>	1	0,6 <sup>a</sup>

\* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

На табл. 28 се вижда, че статистически значима разлика между трите сравнявани групи има между категориите на всички включени показатели с изключение на пол и по отношение на диспептичните прояви.

Пациентите на възраст до една година преобладават в категорията на респираторните вируси различни от грип с 21 от 40 случая.

Броят на афебрилните и субфебрилните пациенти е значително по-висок в категорията на отрицателните за изследваните респираторни вируси пациенти спрямо положителните за грипни вируси, RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus, HMPV. Статистически значима разлика между положителните и отрицателните пациенти и по отношение на високите стойности на фебрилитет, но в полза на случаите с потвърден етиологичен агент (табл. 28).

Липса на клиничен симптом – кашлица е наблюдаван при малка част от пациентите с грип и другите търсени респираторни вируси, за разлика от значително по-големия брой отрицателни пациенти без данни за кашлица – 69 от 170 случая. Кашлица с продължителност над 3 дни е наблюдавана при 115 от 128 пациенти с грип и при 34 от 40 случая с другите изследвани респираторни вируси отбелязвайки статистически значима разлика с отрицателните пациенти – 92 от 170 (табл. 28).

Сравнявайки трите групи по отношение на наличието и продължителността на хремата (табл. 28) се вижда преобладаване на пациентите без хрема в групата отрицателни пациенти – 68 от 170 случая, спрямо 12 от 128 пациенти с грип и 4 от 40 пациенти с други респираторни вируси. Продължителна хрема над 3 дни се наблюдава при по-голямата част от болните положителни за изследваните респираторни вируси – 102 от 128 с грипни вируси и 34 от 40 случая с RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus или HMPV. При 77 от 170 пациенти отрицателни за респираторни вируси има продължителна хрема.

Мозъчният оток е със значимо по-висок относителен дял в групите пациенти с грип и отрицателните за изследваните вируси пациенти спрямо болните с RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus или HMPV (табл. 28).

Пет от 170 пациента с усложнение енцефалит от страна на ЦНС са установени в категорията отрицателни пациенти спрямо само един случай при положителните за грипни вируси пациенти (табл. 28).

Процентът на фебрилните гърчове е статистически достоверно с по-голям относителен дял в групата с ОРВЗ – 6 от 40 случая спрямо останалите две групи: грип 6 от 128 и отрицателни пациенти – 9 от 170 болни (табл. 28).

По отношение на пневмонията няма статистически достоверна разлика при изследваните групи. При проследяване на пациентите с остър бронхиолит се установява преобладаване на случаите с ОРВЗ, което се дължи на потвърдените случаи с RSV (табл. 28).

**Таблица 29. Сравнителен анализ изследваните групи по категории на усложнения в областта на оториноларингологията.**

Усл./група	Грип (n=128)	ОРВЗ (n=40)	Отрицателни (n=170)
отит	2 (2%)	1 (3%)(RSV)	3 (2%)
синусит	3 (2%)	0	5 (3%)

При проследяването на респираторните заболявания и усложненията от страна на средно ухо и фронтални и максиларни синуси установихме честота 2-3% за всички групи болни (табл. 29).

**Таблица 30. Разпределение на пациентите с респираторни заболявания в зависимост от проведеното антибиотично лечение.**

Група:	Грип (n=128)	ОРВЗ (n=40)	Отрицателни (n=170)
С АБ лечение	57 (45%)	17 (43%)	86 (51%)
Без АБ лечение	71 (55%)	13 (57%)	81 (49%)

При сравнителен анализ на трите категории пациенти по отношение на провежданото антибиотично лечение не се установяват значими разлики – табл. 30.

**Таблица 31. Сравнителен анализ между болничния престой на изследваните групи**

Показател	Болничен престой			
	Групи	n	$\bar{X}$	SD
Грип		122	4,93 <sup>a</sup>	2,05
ОРВЗ		39	6,18 <sup>b</sup>	2,93
Отрицателни		166	5,39 <sup>a</sup>	3,53

\* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

От табл. 31 става ясно, че средният болничен престой на групата с ОРВЗ е статистически достоверно по-голям от този на останалите две групи, които не се различават сигнификантно по този показател.

**Таблица 32. Разпределение на положителните резултати от микробиологичното изследване на гърлен секрет по възраст и по етиологичен агент общо за всички пациенти (n=338)**

Вид бактерия/възраст	До 1 г.	1-3 г.	3-18 г.	Над 18 г.	Общо по агент
Staphylococcus aureus	1	1	16	5	<b>23 (37%)</b>
Streptococcus pyogenes	0	1	7	1	<b>9 (14%)</b>
Haemophilus influenzae	0	3	6	6	<b>15 (24%)</b>
Candida albicans	2	3	3	7	<b>15 (24%)</b>
Klebsiella pneumoniae	1	0	0	0	<b>1 (2%)</b>
<b>Общо за възрастова група</b>	<b>4 (6%)</b>	<b>8 (13%)</b>	<b>32 (51%)</b>	<b>19 (30%)</b>	63 (100%)

От таблица 32 се вижда, че при 63 пациенти са изолирани бактериални агенти при изследване на гърлен секрет. Най-често се установява наличие на Staphylococcus aureus – 23 случая, с по-малък дял са Haemophilus influenzae и Candida albicans – всеки по 15 пациенти; в 9 случая е изолиран Streptococcus pyogenes и само един пациент в кърмаческа възраст с Klebsiella pneumoniae. Най-засегнатата възрастова група е в интервала 3-18 г. с 32 случая, след това са 19 пациенти над 18 г., последвани от възрастова група 1-3 г. с 8 случая и най-малко – 4 положителни резултата в кърмаческа възраст.

## Глава V. ОБСЪЖДАНЕ

В края на първото десетилетие на XXI век светът е обхванат от грипна пандемия. В началото на 2009 г. в Мексико се появява нов щам на грипен вирус тип А(H1N1), който постепенно обхваща Съединените американски щати и Канада, а впоследствие се разпространява и в глобален мащаб (47, 59, 100, 172, 180). В Centers for Disease Control and Prevention в Съединените Американски Щати установяват появата на нов щам на грип А(H1N1) от свински произход с уникална комбинация генни сегменти, която до този момент не е идентифицирана сред човешки и свински грипни вируси тип А. Този щам продължава да циркулира и през следващите години с много ниски нива на изменчивост (133, 136, 137, 211, 242), причинявайки сезонна заболяемост заедно с други типове и подтипове на грип А(H3N2) и грип В (12, 26, 40, 102, 183, 211, 219).

С диагностиката на пандемичния щам в клиничната практика започват да навлизат по-чувствителни и по-специфични молекулярно-биологични методи като Real Time RT-PCR (26, 27, 28, 29, 39, 40, 53, 77, 142, 183, 196, 228). С помощта на този метод е възможно не само разграничаване на грипни вируси А и В, но също така определяне на различните подтипове. При грип А се определя конкретния щам на базата на установяване специфични участъци от гените на нуклеопротеина (NP), хемаглутинаина (HA) и невраминидазата (NA). При грип тип В методът позволява идентифициране на генетичната линия – Victoria или Yamagata. Благодарение на този метод има достоверен резултат в рамките на до 24 часа, което е в помощ на клиницистите за определяне или коригиране на терапевтичния подход. Недостатък на Real Time RT-PCR е високата стойност на необходимата апаратура и използваните китове за амплификация и идентификация, както и нуждата от високо квалифициран екип във вирусологичната лаборатория. Разбира се, експресните методи за диагностика, базирани на имунохроматографска и имунофлуоресцентна техника, продължават да бъдат използвани в клиничната практика (18, 177, 222).



Серологичната диагностика е класически метод, използван и досега, но ролята му е най-значима при епидемиологичните проучвания (24).

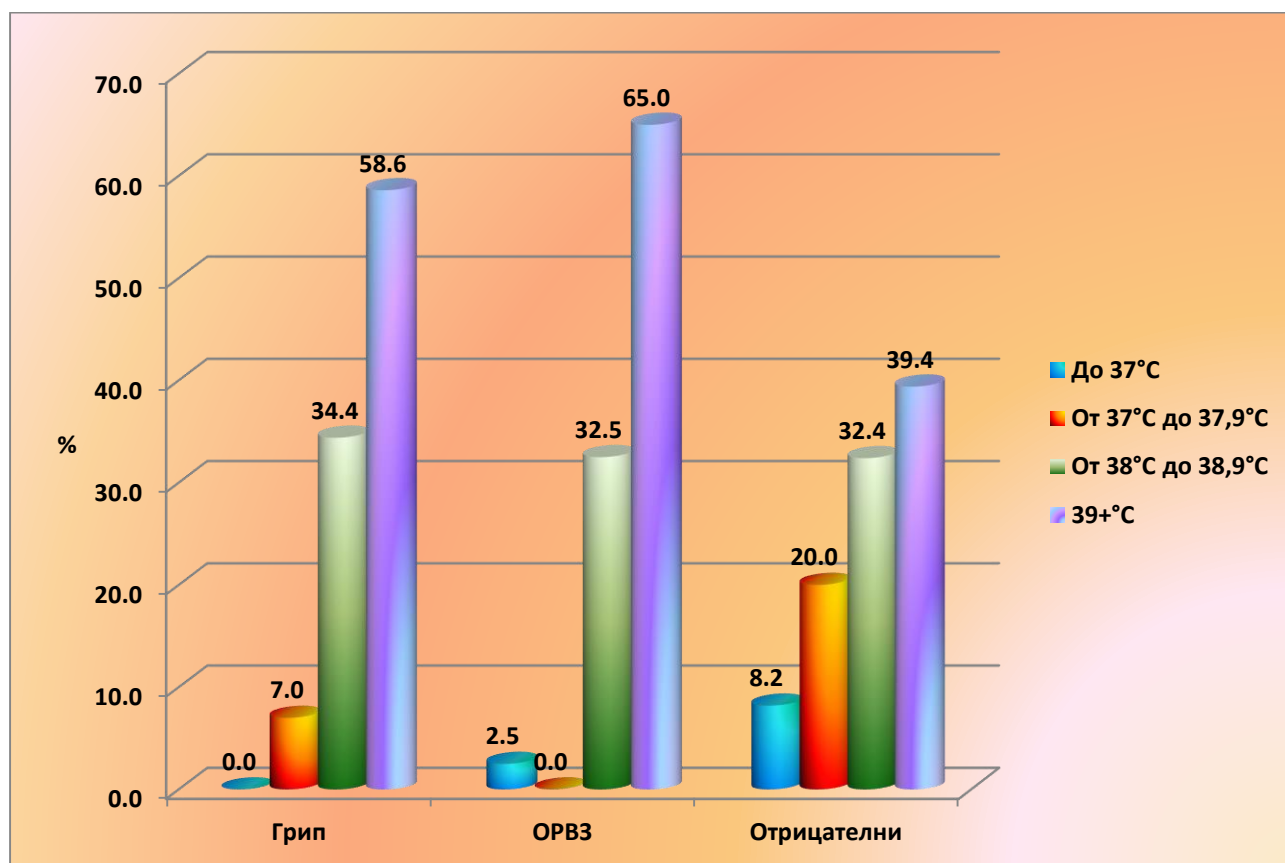
При проведеното проспективно проучване при наблюдаваните 338 пациенти клиничните форми са разнообразни. Леките и средно тежките форми на грип клинично са трудно различими от останалите респираторни вируси и диференциалната диагноза е трудна без съвременните диагностично-молекулярно-биологични методи. С тяхна помощ се определя разнообразието на циркулиращите респираторни вируси, съпътстващи сезонния грип, респ. епидемии и пандемии. Най-често придружаващите вируси са парагрипните, респираторно-синцитиалните вируси, аденовирусите, риновирусите, човешките метапневмовируси и др.

Нашите данни показват, че хоспитализираните пациенти са предимно деца и млади хора. По отношение на подтиповете грипни вируси най-засегнати от грипен вирус A(H1N1)pdm09 са децата до 3 г. възраст, включително и кърмаческата. Във възрастта до 1 г. доминират заболяванията етиологично свързани и с RSV. Във възрастта от 3 до 18 г. доминират грипните щамове тип A(H3N2) и тип B и други респираторни вируси. Редица автори, изследвали и наблюдавали грипа през годините, отчитат по-висока заболяемост сред младата популация, както по време на пандемии, така и в постпандемичните периоди. Наблюдавано е не само по-тежко протичане, но също така по-голяма честота на усложненията и леталитета при млади индивиди и деца. Засягането на тези възрастови групи вероятно се дължи на изграден имунитет сред по-възрастното население в следствие на предшестваща среща със същите или антигенно сходни щамове на грипните вируси. Пример за това е пандемията през 1968-1969 г. с грип A(H3N2) след пандемията с A(H2N2) през 1957-1958 г., където се наблюдава антигенен шифт по отношение на HA, без мутация при NA (130, 177, 203, 211).

Клиничните симптоми при нашите болни включват: висок фебрилитет, хрема, кашлица, болки по мускули и стави. От фиг. 6 ясно се вижда, че

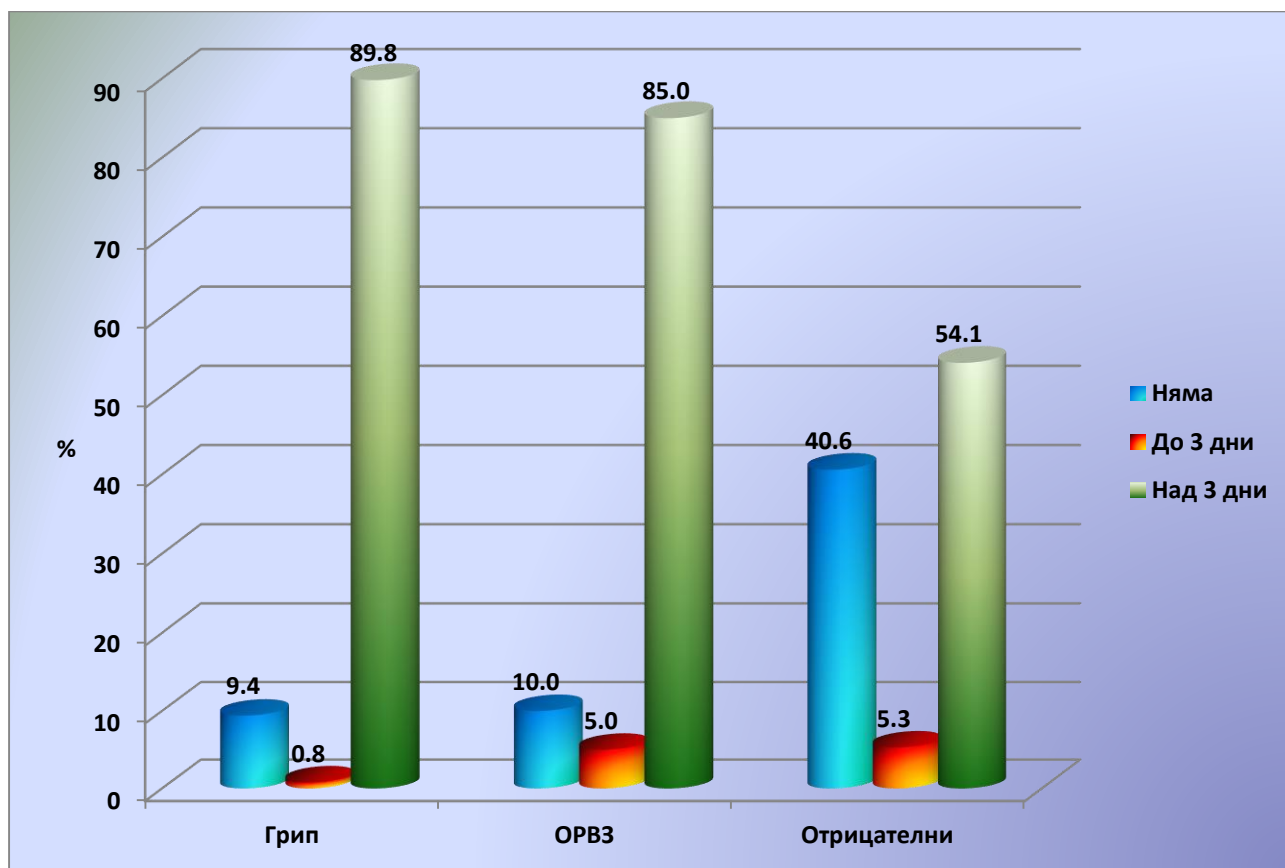
високият фебрилитет е характерен и за двете групи болни (доказаните етиологично за грип и етиологично доказани ОРВЗ - RSV, PIV, AdV, RV, HMPV) и по-рядко за етиологично недоказаните случаи. Статистическа достоверност по отношение на този симптом се наблюдава между етиологично потвърдените респираторни заболявания – грип (58,6%), ОРВЗ (65,0%) и етиологично отрицателните респираторни заболявания (39,4%) ( $p < 0,05$ ). Афебрилитет и субфебрилитет са характерни за етиологично недоказаните респираторни заболявания, за разлика от останалите две групи пациенти ( $p < 0,05$ ).

**Фигура 6. Сравнителен анализ на изследваните групи по фебрилитет**

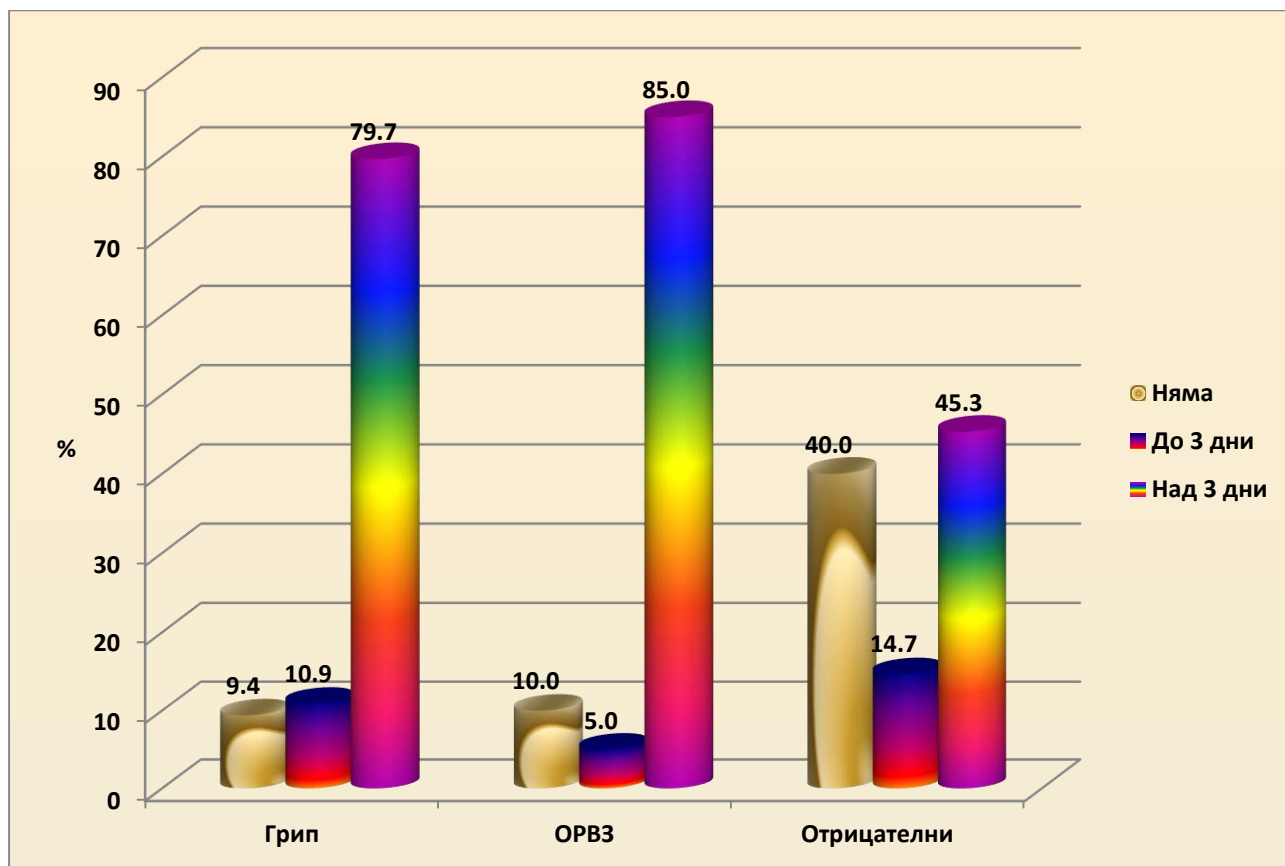


Продължителна кашлица и хрема (над 3 дни) се наблюдава при етиологично доказаните пациенти в сравнение с групата на отрицателните етиологично (фиг. 7 и 8) ( $p < 0,05$ ). Тези симптоми липсват в приблизително половината от пациентите в тази група (40%) спрямо положителните за грип (9,4%) и другите респираторни вируси случаи (10%) ( $p < 0,05$ ).

Фигура 7. Сравнителен анализ на изследваните групи по наличие на кашлица

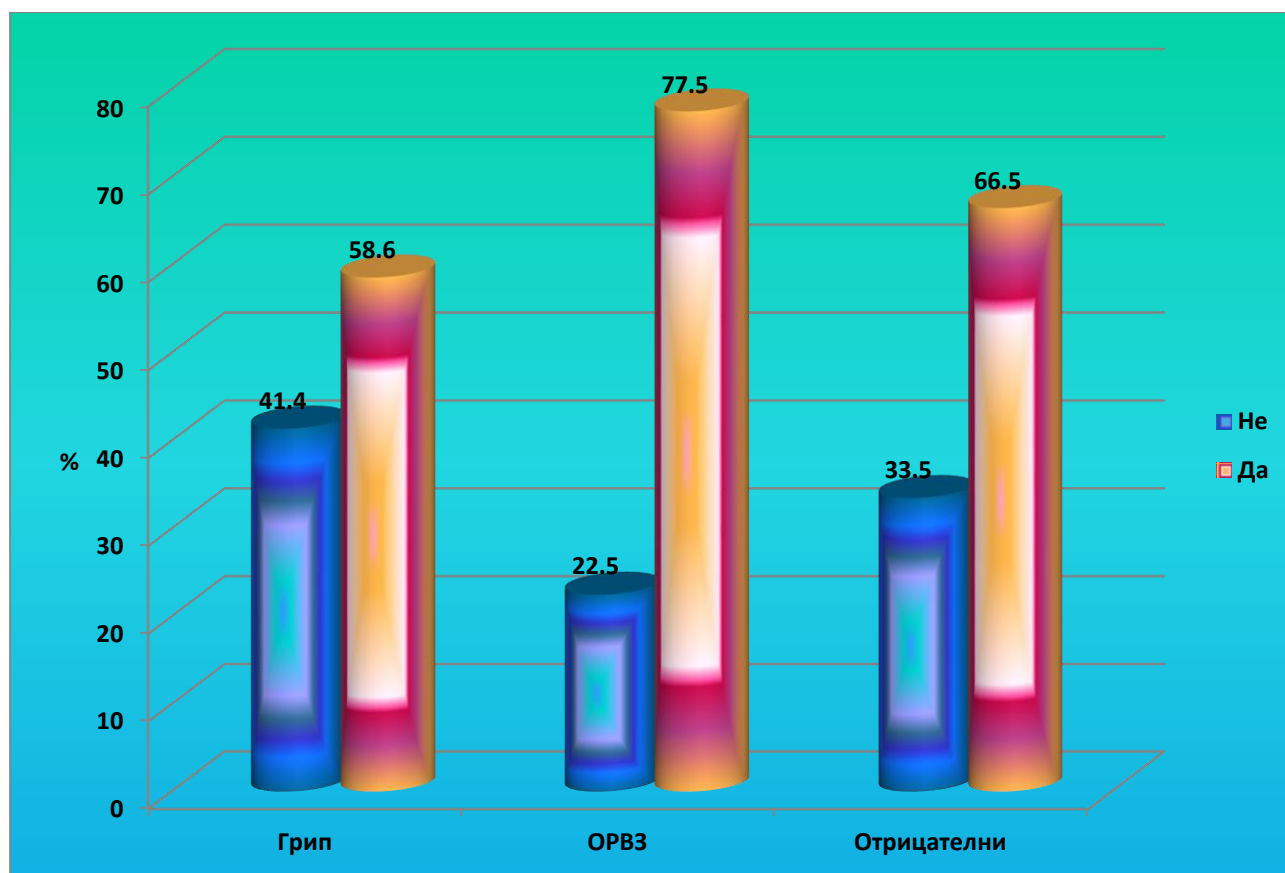


Фигура 8. Сравнителен анализ на изследваните групи по наличие на хрема



Често срещани са симптомите от страна на гастроинтестиналния тракт в хода на респираторни инфекции. Диарийните изхождания в кърмаческата и ранна детска възраст са чест симптом, особено при грипна инфекция (60, 64, 75, 90) успоредно с гадене и повръщане. Тези симптоми са наблюдавани при повече от половината болни във всяка една от групите. Те са сравними помежду си без статистически достоверна разлика – с 58,6% случаи с грип, 77,5% с други респираторни вируси и 66,5% отрицателни пациенти (фиг. 9).

**Фигура 9. Сравнителен анализ на изследваните групи по диспептични прояви**



В литературата редица автори, предимно от Северна Америка и Източна Азия, описват значително по-тежко протичане на заболяване, причинено от грипни вируси в сравнение със заболявания, причинени от други респираторни вируси (60, 88, 113, 125, 207, 227). Р. А. Chan et al. анализират ретроспективно 1192 пациенти, хоспитализирани в болница в Rhode Island, USA от октомври до декември 2009 г. От тях 291 с пандемичен щам на А(Н1N1), 207 с RV инфекция, 45 RSV, 37 PIV, 27 AdV, 6 CoV и 2 случая с HMPV. Установяват по-

тежко протичане на респираторното заболяване от грип в сравнение с другите потвърдени респираторни вируси, дори отчитат по-висок процент смъртни случаи в първата група. Резултатите им са статистически достоверни (60). През сезон 2010/2011 в Portland, Oregon E. Henkle et al. изследват за грип 267 здравни служители, изложени на директен контакт с пациенти. 58 от тях са положителни за грипни вируси и при тях се установява по-тежко клинично протичане, по-изразено затруднение в изпълнение на ежедневните дейности и по-продължително отсъствие от работа (113).

Съществен момент е, че грипът със средно тежки и тежки форми на клинично протичане и усложнения води до сериозни икономически загуби за обществото. Отчетено е отсъствието от работа, в следствие заболяване на служителя или необходимост от придружаване на болно дете, отсъстващо от училище поради заболяване (75, 113, 157). Освен временно намалената или липсваща трудоспособност се увеличават разходите и в системата на здравеопазване за лечение. В немалко случаи се стига до скъпо струващо болнично лечение с реанимационни мероприятия.

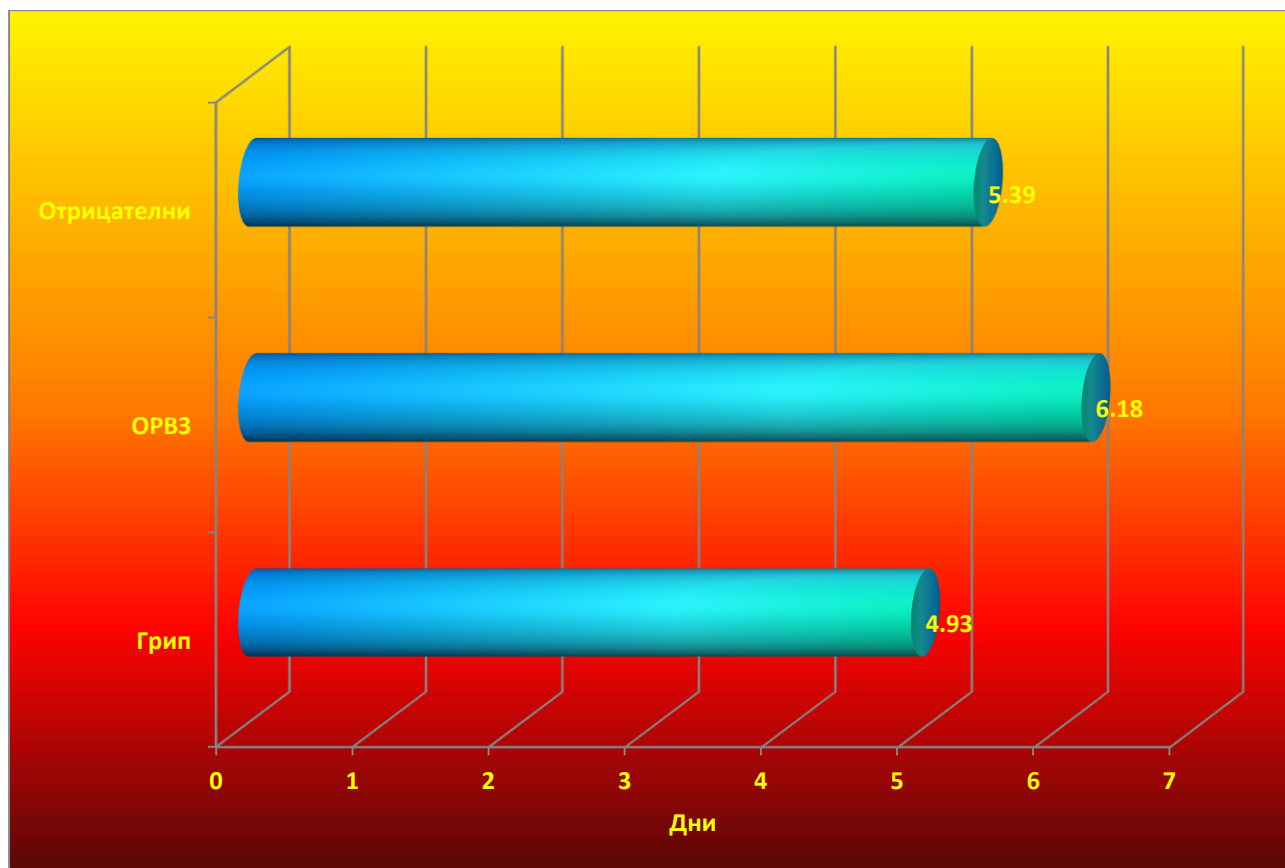
Не случайно профилактиката е един от основните стълбове по отношение на грип и RSV, като последният е особено рисков в кърмаческа и ранна детска възраст. Съвременната медицина разполага с противогрипни ваксини – живи атенюирани, както и инактивирани съдържащи повърхностен антиген – HA на актуалните циркулиращи щамове. В посока на ефективна профилактика по отношение на RSV се работи от десетилетия, но употребата на моноклонално антитяло е одобрена едва в края на миналия век, а приложението му при рискови групи се осъществява по-активно през последните 5 години (173, 195). Рисковите категории по отношение на заболяване от грип трябва да бъдат профилактирани и това е наложена практика, включително в нашата страна. Най-уязвимите групи са медицински служители, гранични власти във връзка с развитието на съвременния въздушен и наземен транспорт, полиция, училища и

др. (65, 103, 115, 219). Разбира се тук влизат категории като деца, лица над 65 г. и такива с подлежащи хронични заболявания.

L. Z. Sokolow et al. изследват 292 бременни с ОРЗ за периода 2010-2012 г., 100 от които са положителни за грипни вируси. Доказали са циркулацията и на трите грипни щама – А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В. При тях установяват по-изразена тежест на клиничните симптоми спрямо другите респираторни вируси. Според тези автори по-вероятно е грип тип В да причини по-тежко заболяване спрямо който и да е от щамове А (207). Други автори смятат, че грип А протича по-тежко от грип В, а опитът от пандемията, започнала през 2009 г. показва не само по-тежко протичане на този щам, а и повече усложнени форми. Някои автори посочват и реален риск от тежки форми и леталитет при бременни, независимо от периода на бременността (51, 59, 247). Голяма група автори смятат за необходимо провеждането на ваксинапрофилактика по време на бременността (119, 132, 140, 141, 150, 193, 194). Те отчитат намаляване заболяемостта при кърмачетата и майките, както и спад в процента новородени с ниско тегло (210), особено при имунизация по време на третия триместър на бременността (193, 194). Ваксинапрофилактиката с положителен ефект се отчита през последните 5 години и срещу RSV (199).

Нашите наблюдения показват по-тежко протичане в групата на доказаните респираторни вирусни заболявания, включително грип, спрямо случаите с недоказан етиологичен агент. Сравнявайки обаче тежестта на клиничните симптоми между грип и изследваните респираторни вируси (RSV, PIV, AdV, RV, HMPV) не намираме статистически достоверна разлика между двете групи ( $p > 0,05$ ) (фиг. 6-9). Болничният престой условно приемаме за показател за тежестта на заболяването. При нас той е значително по-дълъг при пациентите с етиологично потвърдени остри респираторни заболявания, различни от грип ( $p < 0,05$ ) (фиг. 10).

**Фигура 10. Сравнителен анализ на изследваните групи по среден болничен престой**



При фокусиране конкретно към случаите на заболяване, причинено от RSV (от групата на ОРВЗ) в кърмаческа и ранна детска възраст до 5 г. е проявена ясна тенденция за тежко протичане. То обичайно е свързано с високи стойности на фебрилитета, продължителна хрема и кашлица, реален риск от развитие на дихателна недостатъчност, необходимост от употреба на антитуберкуларни медикаменти (табл. 23).

Хоспитализацията на пациентите с грип и респираторни вируси е свързана със средно-тежки и тежки клинични форми на протичане и с наличието на усложнения. Едни от най-сериозните усложнения са от страна на централна нервна система. С появата на пандемичния щам на А(Н1N1) през 2009 г. се отчита и по-висока честота сред тях (95). Описани са усложнения като енцефалит, менингит, менингоенцефалит, синдром на Гилен-Баре, синдром на Рей и остра некротизираща енцефалопатия (ANE) в хода на грип и други респираторни вируси (6, 29, 53 92, 95, 152, 161, 173, 213, 218). А. Goenka

et al. във Великобритания описват 25 случая на засягане на ЦНС за период от две години (2011-2013). Проведени са вирусологични, биохимични изследвания, образна диагностика на главен мозък, ЕЕГ, лумбална пункция. Всички пациенти са с доказан грипен вирус – 21 с А(Н1N1)pdm09 и 4 случая с грип В. По-голяма част от засегнатите са в детска възраст. При 9 пациенти е поставена диагноза енцефалит, един менингоенцефалит, един възрастен пациент е със синдром на Гилен-Баре, 4 случая са описани като остра некротизираща енцефалопатия. 17 от 25 пациента не се възстановяват напълно в по време на динамичното наблюдение, а в 4 случая изходът е летален (95). Засягане на ЦНС под формата на некротизираща енцефалопатия е наблюдавана и в нашата клинична практика, независимо че това е много рядко срещана патология по данни на горните автори. През 2009 г. неврологични усложнения, свързани с грип А(Н1N1)pdm09 отчитат и друга група автори (С. А. Glaser et al.). Те наблюдават неврологични усложнения при 77 от 2069 случая на тежко или фатално протичаща грипна инфекция, което е по-малко от 4% (92). Това корелира с получените от нас данни за малък процент на усложненията от страна на ЦНС, независимо от тяхната тежест, както и с литературните данни на инфекционисти и вирусолози в България, работили в областта на грипа и неговите неврологични усложнения през годините (6, 11, 13, 19, 25, 40, 134, 136, 137). Според Glaser et al. случаите са: 29 с енцефалопатия/енцефалит, 44 случая с гърчова симптоматика, 3 пациента с менингит и един случай със синдром на Guillain-Barré. J. Tomas et al. описват през 2015 г. случай на постинфекциозен АДЕМ след инфекция с грип. При пациента има засягане на сиво и бяло мозъчно вещество, серозна неврологична остатъчна симптоматика, ЯМР находка на мултифокална левкоенцефалопатия. Независимо от ниската честота на тези усложнения, между 1-4%, те остават особено важни за клиничната практика, защото въпреки че са редки, се случват и са тежки.

Данните при нашите пациенти, отразяващи циркулацията на различни грипни щамове и усложненията от страна на ЦНС, показват съпоставимост с тези в литературните данни (39, 152). С прояви на менингит са 2,3% от



пациентите с грип; 2,5% при другите респираторно доказани вируси, а при болните, които не са етиологично доказани в 5,3%. На базата на проследените 338 пациенти виждаме, че и при трите групи пациенти с еднаква честота се наблюдава менингит като усложнение от страна на ЦНС ( $p>0,05$ ) (фиг.11). Енцефалитът е още по-рядко срещано усложнение, както по литературни данни (161, 213), така при нашите пациенти – под 1% за грип и под 3% за групата с неетиологично доказаните (фиг. 11). Всички наши пациенти със засягане на ЦНС като усложнение в хода на остро респираторно вирусно заболяване са дехоспитализирани след благоприятен изход от заболяването.

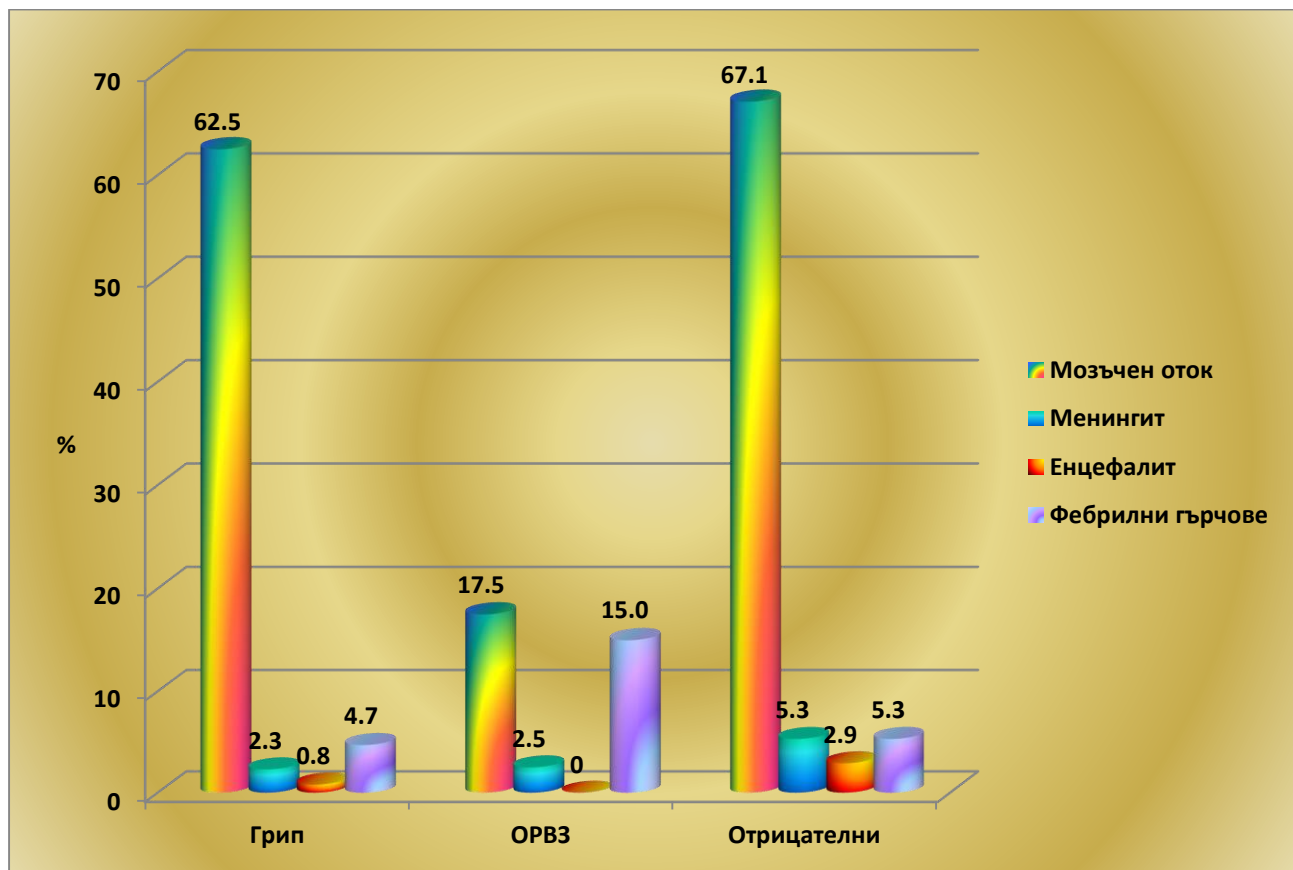
Фебрилните гърчове при грип и респираторни заболявания са честа клинична изява, особено в кърмаческа и ранна детска възраст. Срещат се при 2-5% от децата на възраст между 6 месеца и 5 години (98). Според R. C. Graves et al. в 65-90% фебрилните гърчове са генерализирани, но с еднократна проява в рамките на 24-часов период. Продължителността обичайно е под 15 минути, и най-често не се установяват подлежащи неврологични заболявания. Рискови фактори за повторна поява на фебрилен гърч са: възраст под 18 месеца, гърч при температура под  $40^{\circ}$ , гърч при продължителност на фебрилитета под един час до проявата, роднина първа линия с фебрилен гърч (98). Патофизиологията на това състояние е все още неизяснена. В последните години има публикации за съществуването на генетична предиспозиция и модел на унаследяване (A. Saghazadeh et al.). Работи се в посока за установяване локусите, отговорни за този проблем (P. Nedera et al.). Според R. Kira. et al. вероятността за поява на фебрилни гърчове се моделира от гени, кодиращи цитокини, които могат да повишават и намаляват чувствителността на структури в ЦНС (126). Фебрилните гърчове не водят до съществено засягане на когнитивните функции (45, 98, 112, 126, 198). Патофизиологичната основа за тях остава дискутабилна.

При нашите пациенти фебрилните гърчове се срещат най-често при RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus – в 15%; при децата с грип – в 4,7%, а при етиологично отрицателните пациенти – в 5,3%. Статистически значима разлика

има между групата с етиологично доказани респираторни вируси и останалите две групи (фиг. 11). Използван е алтернативен анализ за сравняване на относителни дялове.

Мозъчният оток е функционално състояние на ЦНС, което се наблюдава често в хода на респираторни инфекции, а понякога е първата проява, налагаща хоспитализация (161, 213). В нашето проучване с клинични данни за мозъчен едем са 62,5% от пациентите с грип и 67,1% от отрицателните случаи (фиг. 11). Много по-рядко – в 17,5% се наблюдава това състояние в групата с RSV, PIV, Adenovirus, Rhinovirus, HMPV ( $p < 0,05$ ) (фиг. 11).

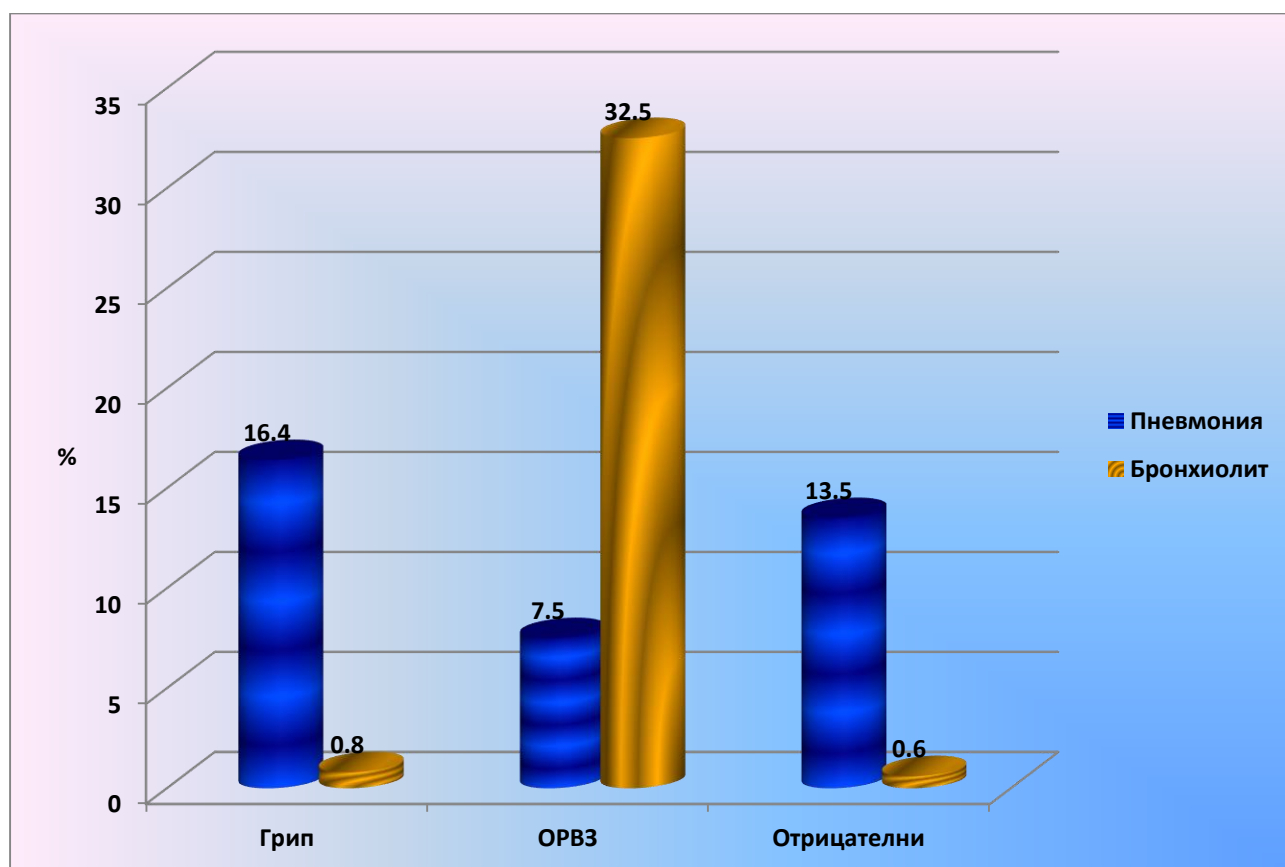
**Фигура 11. Сравнителен анализ на изследваните групи по усложнения от страна на нервната система**



Пневмония като усложнение от страна на дихателната система, налагащо хоспитализация се наблюдава в хода на грип и други остри респираторни заболявания. Установени са случаи както с интерстициални, така и с инфилтративни изменения в белите дробове. Това усложнение може да доведе до летален изход при имунокомпрометирани и лица с подлежащи хронични

заболявания. Обичайно не се наблюдава при имунокомпетентни пациенти (102, 115, 185, 244). Вирусни и бактериални пневмонии са регистрирани относително рядко. Сравнявайки трите изследвани групи не се установява сигнификантна разлика между тях. Отчетена е тенденция за по-висока честота на това усложнение при грип и при етиологични недоказаните вирусни заболявания - 16,4% и 13,5%, спрямо етиологично доказаната група (RSV, PIV, AdV, RV, HMPV) - 7,5% (фиг. 12). В същата група сравнителният анализ от фиг. 12 показва честота на бронхиолит в 32,5% от случаите, спрямо тези с грип и недоказаните етиологично ( $p < 0,05$ ). Подчертаваме, че в 92% етиологичният агент е RSV. В същото време по нашите данни е видно, че RSV инфекцията протича с бронхиолит само в 46,2% от случаите, т.е. тази инфекция може да има клинични прояви, различни от бронхиолит (60, 62, 80, 90, 100, 135, 228).

**Фигура 12. Сравнителен анализ на изследваните групи по усложнения от страна на дихателната система**



Усложненията в областта на оториноларингологията като остър отит и синусит са сравнително редки по данни от литературната справка (21, 60, 75, 94,

142). По-често се наблюдава катарално възпаление на средното ухо, могат да бъдат засегнати и параназалните синуси (142). Ние сме наблюдавали също в малък процент - в до 3% тези прояви в трите групи пациенти (табл. 29).

Сравнявайки различията и приликите в клиничните прояви на трите грипни щамове – A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и грипен вирус тип В, голяма част от литературните данни посочват сходство между тях (12, 149, 167, 187, 233). За 4 месеца в началото на 2011 г. А. Machablishvili et al. проследяват 1028 деца, 360 от които положителни за грипни вируси: 139 с A(H1N1)pdm09 и 221 с грип тип В. Проучването им не разкрива значима разлика между двата грипни вируса по отношение на възрастово разпределение, клиника, продължителност на болничния престой и усложнения (149). А. Mosnier et al. проучват 14 423 случая с потвърдени грипни вируси във Франция за периода 2003-2013 г. От тях 4483 са с A(H3N2), 4022 с A(H1N1)pdm09, 945 със сезонен A(H1N1) и 2035 с доказан грипен вирус тип В. Този колектив открива разлика във възрастовото разпределение – вероятността за инфекция с грип тип В е по-голяма в група 5-14 години спрямо 0-4 годишна възраст и по-малка в група 15-64 години. Съществена разлика по отношение на фебрилитет, втрисане, хрема, кашлица, астения, миалгия, конюнктивит, аденопатия, гастроинтестинални прояви и усложненията от страна на дихателна и ЦНС при трите грипни вируса не се установява (168).

Има обаче и автори, които смятат, че някои клинични прояви са по-изявени при грип В (102, 157, 182). Gutiérrez-Pizarra et al. правят проспективно проучване, сравнявайки протичането на 50 случая с грип В с 80 случая с пандемичен щам (A(H1N1)pdm09) през първия пост-пандемичен сезон. Акцент поставят не само върху по-тежкото протичане на заболяване от грип тип В, но и върху пневмонията като усложнение. Установяват засягане на белите дробове с наличие на алвеоларни инфилтрати и по-висок леталитет в

сравнение с A(H1N1)pdm09, където по-често наблюдават интерстициални пневмонии. Прогнозата при тези пневмонии е по-добра (102).

H.Q. McLean et al. проследяват причините за отсъствие от учебни занятия при 1423 деца на възраст 5-17 години в Wisconsin, USA. 181 от тях са положителни за A/H3N2, 175 са с грип тип В, 85 с CoV, 77 с RSV, 72 с RV, 41 с грип A/H1N1, 38 имат HMPV, 28 – PIV и 3 случая с AdV. Въпреки че отчитат повишени данни за заболяемост и смъртност при грип A(H3N2), авторският колектив посочва, че грип В е причина за по-продължително отсъствие от училище спрямо грип А (157). Y. Pan et al. също наблюдават грип В като по-честа причина за тежко протичащи респираторни инфекции и подчертават неговото доминиране спрямо грип А във възрастта под 15 години (182). Според други автори като Е. Кетиладзе заболяването от грип тип В протича по-леко в сравнение с щамовете на А (15).

Ние не установихме съществена разлика по отношение на тежестта и продължителността на по-голяма част от симптомите. Само при хремата, персистираща над 3 дни, отчетохме по-висока честота при тип В (90,6%) спрямо тип А(H3N2) - 70% ( $p < 0,05$ ) (табл. 9). При грипен вирус В наблюдавахме статистически значима разлика в полза на случаите с мозъчен оток, който е честа причина за хоспитализация. Това състояние е отчетено в 84,4% спрямо другите два грипни вируса – 54,5% при A(H1N1)pdm09 и 56,7% при A(H3N2). Отчетохме и по-голям относителен дял на усложненията от страна на дихателната система при грип В по отношение на пневмонии, следвани от бронхиолит. При грип В те са в 21,9% спрямо 15,2% при A(H1N1)pdm09 и 13,3% при A(H3N2) ( $p > 0,05$ ) (табл. 10). По-честа е употребата на антибактериални медикаменти при нашите болни с грип тип В (63,6%) спрямо грипен вирус A(H1N1)pdm09 (35,4%) ( $p < 0,05$ ) (табл. 15).

Друга група автори са на мнение, че A(H3N2) е свързан с по-тежко протичане спрямо други грипни вируси (51, 75, 111, 115, 134, 233). Esposito et

a1. описват по-тежко протичане на грипен вирус А(Н3N2) спрямо А(Н1N1) и грипен вирус тип В. Сравняват 143 случая с А(Н1N1), 519 с А(Н3N2) и 239 случая с грип В за период от 2 години (2007-2009 г.) в Италия. При А(Н3N2) някои клинични симптоми са по-изразени, той е по-честа причина за хоспитализация, по-продължителен болничен престой и отсъствие от училище спрямо другите два грипни вируса. По отношение на провежданата терапия с антибиотици, антипиретици, кортикостероиди и инхалации авторите отчитат достоверна разлика спрямо другите две групи (75). Y. Hwai et al. през 2010 г. наблюдават 15 354 деца на възраст от 5 до 15 години с ТПРИ, отбелязвайки че грип А(Н3N2) има съществен принос за пневмониите, налагащи хоспитализация, особено сред неваксинираната популация (115). S. H. Wie et al. проследяват възрастни пациенти с грип през 2011-2012 г. От 2129 случая с остри респираторни заболявания 850 са положителни за грипни вируси – 656 с А(Н3N2) и 194 с грип В. При сравняване на някои от клиничните симптоми отчитат дори по-изразена тежест при грип В, но като цяло А(Н3N2) е причина за по-голям брой хоспитализирани (68 спрямо 11), по-често наблюдавани усложнения (27 срещу 2) и смъртни случаи (2 срещу 0) (233). При нашите пациенти установяваме единствено по-голяма честота на фебрилни гърчове при положителните за грип А(Н3N2) случаи (13,3%) с достоверна разлика спрямо пациентите с грип тип В (0%). Сравнявайки А(Н3N2) с пандемичния щам разликата е по-малка ( $p > 0,05$ ).

Тези разлики не отличават грипа като цялостна клинична картина, сравнявайки отделните типове и подтипове. Съгласни сме с тази група автори, които смятат че няма съществени различия в клиничното протичане и усложненията при различните грипни вируси. Разбира се, нюанси има, но те се определят не само от грипния вирус, а също така от фактори като възраст, среда, имунологична реактивност на макроорганизма и др.

Наличието на противовирусни препарати, използвани за лечение, а понякога и за профилактика на различни щамове грипни вируси, е безспорна стъпка в поведението ни спрямо тази сериозна инфекция. Невраминидазата е ензим на грипния вирус, който разцепва сиаловата киселина на гликопротеините, разположени на повърхността на клетките на ресничестия епител и спомага напускането на нови вирусни частици. Инхибиторите на невраминидазата са водещи в съвременната етиологична терапия на грипа. Чрез свързването на невраминидазния инхибитор към ензима се блокира неговото действие. (22, 43, 116, 151, 156, 165, 240). Въведени са в клиничната практика през последното десетилетие на 20-ти век (43, 151, 165) и могат да се използват при всички щамове грипни вируси. Въпреки големите възможности на грипните вируси за антигенен дрифт и шифт, наличието на една сравнително стабилна нуклеотидна последователност в невраминидазата позволява използването в клиничната практика на противовирусните препарати (156). Установените минимални промени в нуклеотидната последователност, кодираща ензима, се явяват и причина за наблюдавана резистентност към невраминидазните инхибитори. Тази резистентност е в рамките на 0,5-1% (156). Използването на това лечение осигурява съществено скъсяване продължителността на заболяването и персистирането на клиничните симптоми, а също така се осъществява и превенция по отношение на наблюдаваните първични и вторични усложнения в хода на грипа (78, 241, 245).

При нашите болни всеки втори е получил етиологично противовирусно лечение (табл. 12), независимо че в много страни от Източна Европа, Китай и др. те не са намерили все още широко приложение (68, 78, 142, 159, 178, 245). В Западна Европа специфичното етиологично лечение според някои автори остава дискутабилно. Застъпва се мнение, че това са медикаменти, които трябва да се използват в първите часове от грипната инфекция, при рискови пациенти и профилактично при определени контингенти (43, 59, 77, 97, 116, 124, 143, 151, 165, 240). Сравнихме пациентите, при които е проведено лечение с

невраминидазен инхибитор (61 от 128) преди и по време на болничния престой с болни без етиологично насочена терапия (67 от 128). Данните показват, че няма разлика в изразеността и продължителността на клиничните симптоми при тези две групи (табл. 13). Разлика не е установена и в настъпилата честота на усложнения и техния вид (табл. 14). Проследявайки средната продължителност на болничния престой установихме, че в групата с проведено етиологично лечение той е с приблизително един ден по-малко (4.47) в сравнение с другата група (5.33). Разликата има гранично-сигнификантен характер ( $p < 0.1$ ). Оценявайки ретроспективно тези данни, мястото на невраминидазните инхибитори в лечението на грип остава актуално. Те са основно средство при поява на нови щамове и рискове от пандемия.

При нашите пациенти са използвани антибактериални медикаменти за лечение на настъпили и установени вторични усложнения в хода на вирусни заболявания. Опорни моменти са били протрахирано протичане с клинични прояви и отклонения в лабораторните данни. По-рядка е била употребата при пациентите с етиологично потвърдено вирусно заболяване. По-често антибиотици са прилагани при непотвърдените етиологично респираторни заболявания. Статистически значима разлика между двете групи не е установена (табл. 30). При грип тип В в терапевтичния план присъстват антибиотици по-често отколкото при грип тип А(Н1N1)pdm09 ( $p < 0,05$ ). Както споменахме и по-горе, това може да бъде свързано с по-тежко протичане, наличие на усложнения, а също и „презастраховане“ при тези пациенти. Редица автори обръщат внимание на прекомерната употреба на антибиотици в болничната, а в последните години вече и в доболничната медицинска помощ (91, 178, 217). Антибактериална терапия се предписва дори в случаи с доказан вирусен причинител още в първите дни на инфекцията. В други случаи се започва антибиотично лечение при всички респираторни заболявания, без оценка дали това е грип или друга етиологично потвърдена инфекция. Има неизползване в клиничната практика на съвременните бързи и молекулярно-



биологични методи (18, 34, 35, 121, 171, 177, 222), за да се диференцират респираторните агенти. Това безспорно води до прекомерната употреба на антибиотици. Според L. G. Tillekeratne et al. осигуряването на достъп до бързи тестове за грип би могло да доведе до намаляване употребата на антибактериални медикаменти за лечение на остри респираторни заболявания в доболничната помощ. Необходимо е и по-високо ниво на информираност на пациентите (217). A. Nitsch-Osuch et al. насочват своето внимание към важен фактор за развиващата се резистентност към антибиотици – а именно тяхната прекомерна употреба, особено за лечение на вирусни инфекции. Проучването им цели да установят честотата на прилагането на антибактериални медикаменти при деца до 5 годишна възраст с грип. Изследват 114 случая с грипоподобни симптоми с продължителност под 4 дни – 34 са положителни за А(Н3N2) и 2 случая са грип тип В. При 58% от доказаните заболявания с грип са предписани антибиотици – 33% в доболнична помощ и 93% в рамките на болнично лечение ( $p < 0.05$ ). Най-често използваните антибиотици са: Amoxicillin с/без Клавуланова киселина и Cefuroxime. При нито един от пациентите не е проведено противовирусно лечение (178).

Микробиологичното изследване на гърлен секрет при всички 338 пациенти е довело до положителни резултати в 63 (19%) от пробите. Най-често изолиран бактериален агент е *Staphylococcus aureus* в 37% от случаите, като 2/3 са във възрастова група 3-18 г. На второ място по честота са *Haemophilus influenzae* и *Candida albicans* всеки с по 24%. В 14% от положителните резултати се установява наличие на *Streptococcus pyogenes*.

Възрастова група 3-18 г. е с най-голям дял и 51% от случаите с изолиран бактериален агент при микробиологичното изследване на гърлен секрет, следвани от 30% за възрастните пациенти над 18 г. Вероятна причина за това възрастово разпределение е посещението на детски и работни колективи, спомагащи за трансмисията не само на вирусни причинители, но също така и на бактериални етиологични агенти. Наличен е синергизъм между грипни вируси

и определени бактериални агенти. Някои автори отчитат това като тежко протичане, включително до леталитет. Наблюдаван е най-често при *Streptococcus pneumoniae* (155, 204), който е причинител на тежки бактериални пневмонии, гнойни възпаления на средно ухо (предимно в детска възраст) и тежко протичащи менингити и менингоенцефалити (99, 177). Това също е една от причините за по-честа, понякога дори прекомерна употреба на антибиотични медикаменти в хода на грип и грипоподобни вирусни заболявания.

Антибиотичната резистентност сред бактериалните етиологични агенти нараства значително през последните години. Изолират се все по-често мултирезистентни бактериални щамове. В клиничната практика става все по-трудно постигането на ефективно лечение при сериозните бактериални инфекции (менингити и менингоенцефалити – пневмококови и менингококови). Всички тези моменти поставят фокус върху необходимостта от преразглеждане и оптимизиране терапевтичния подход при редица вирусни заболявания, без което в бъдеще бихме останали безсилни пред редица бактериални инфекциозни заболявания (91, 178, 217).

Грипът е сериозен медико-социален проблем с висок контагиозен индекс, епидемично разпространение и есенно-зимна сезонност. Съвременната епидемиология се характеризира с успоредна циркулация на различни щамове на грипните вируси А и В, които са в процес на непрекъсната еволюция, главно чрез натрупване на мутации на HA и NA. Новите епидемични щамове обикновено се отличават леко от предходните. Обобщавайки литературните данни със собствените проучвания в продължение на три сезона се опитваме да акцентуираме върху клиничните симптоми и усложнения, не само на грипните, а и на придружаващите ги респираторни заболявания. Акцент е появата на нов циркулиращ щам A(H1N1)pdm09 след последната пандемия през 2009 г. започнала в Мексико. Неговата циркулация заедно с останалите щамове и респираторни агенти са проследени от нас, търсейки сходства и различия по отношение на етиология, клинично протичане и ход на заболяването.

## Глава VI. ИЗВОДИ

1. В проспективното проучване хоспитализираните пациенти по време на сезонна заболяемост от грип с потвърден A(H1N1)pdm09 са основно във възрастта до 1г. и от 1 до 3 г.; подтип A(H3N2) и тип В доминират във възрастта от 3 до 18 г., а в кърмаческата възраст – етиологично свързаните заболявания с RSV.
2. Клинични симптоми като фебрилитет, хрема, кашлица над 3 дни са по-изразени при пациентите с етиологично доказани респираторни заболявания ( $p < 0,05$ ).
3. Грипът протича в над 50% от случаите с фебрилитет над 39°C, кашлица, хрема, болки по мускули и стави, независимо типа и подтипа на вируса; продължителността на хремата при грип В е подчертана в сравнение с A(H3N2) ( $p < 0,05$ ). Фебрилни гърчове са наблюдавани по-често при заболяване от грип A(H3N2) в сравнение с грип тип В ( $p < 0,05$ ). Проявена е тенденция за по-тежко протичане по отношение на основните клинични симптоми при A(H1N1)pdm09 и грип тип В.
4. Усложнения от страна на НС (енцефалит) и ДС (пневмония) се наблюдават с еднаква честота при различните грипни вируси като мозъчен оток се наблюдава по често при грип тип В в сравнение с грип тип А ( $p < 0,05$ ). При различните подтипове на грип А разлика не се установява ( $p > 0,05$ ).
5. Провежданата специфична противовирусна терапия за грип не повлиява съществено клиничните симптоми ( $p > 0,05$ ), но скъсява болничния престой в гранично-сигнификантен характер ( $p = 0,078$ ).
6. Съпътстващите респираторни вирусни инфекции (RSV, PIV, RV, AdV, HMPV) по време на сезонна заболяемост от грип протичат с висок фебрилитет, кашлица, хрема, диспептични прояви в повече от 2/3 от случаите. Наблюдавани са мозъчен едем (17,5%), фебрилни гърчове

(15%), пневмония (7,5%) и бронхиолит (32,5%). Средният болничен престой е сигнификантно по-дълъг в сравнение с пациентите с грип.

7. При RSV инфекция преобладават възрастта до 1 г. и мъжкият пол. Установени са висок фебрилитет (61,5%), продължителна кашлица (92,3%) и хрема (88,5%), диспептични прояви (76,9%), бронхиолит (46,2%). Средният болничен престой е сигнификантно по-дълъг в сравнение с пациентите с грип.
8. Етиологично недоказаните респираторни вирусни инфекции по наши данни се срещат във възрастта над 3 г. Сравнителният анализ с етиологично доказаните групи показва сигнификантно по-слабо изразени фебрилитет, кашлица и хрема.
9. Усложнения като отит и синусит са с честота 2-3% за всяка група от проследените пациенти.

## **Приноси:**

### **1. Приноси с оригинален научен характер**

- 1.1 Направен е проспективен анализ на циркулиращите грипни вируси по време на сезонна заболяемост от грип за тригодишен период от време, използвайки високочувствителни молекулярни методи.
- 1.2 Установени са етиологичните причинители, съпътстващи сезонната заболяемост от грип.
- 1.3 Определена е водещата роля на RSV сред другите респираторни вируси, придружаващи повишената заболяемост от грип сред хоспитализираните пациенти под 5г. възраст.
- 1.4 Направен е сравнителен анализ по отношение етиология, клиника и усложнения на етиологично доказани и етиологично недоказани респираторни вирусни инфекции по време на сезонна заболяемост от грип, обхващайки три сезона.

### **2. Приноси с научно приложен и потвърдителен характер**

- 2.1 Установени са различия в клиничните форми и усложнения при отделните подтипове грипни вируси.
- 2.2 Оценено е проведеното противовирусно лечение при грипната инфекция, в зависимост от подтипа на грипния вирус, респ. болничен престой.
- 2.3 Сравнени са етиологично потвърдени и етиологично непотвърдени респираторни вирусни инфекции по отношение на възраст, клинични прояви, усложнения и респ. болничен престой.
- 2.4 Анализирани са данните от микробиологичните изследвания при хоспитализирани пациенти с респираторни вирусни инфекции.
- 2.5 Анализирани са данните от проведеното антибиотично лечение при етиологично доказани и етиологично недоказани респираторни заболявания.

## Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд:

### Публикации/статии:

1. Neli Korsun, Svetla Angelova, Ivelina Trifonova, Irina Georgieva, Silvia Voleva, Iren Tzocheva, Sirma Mileva, **Ivan Ivanov**, Tatiana Tcherveniakova, Penka Perenovska. Viral pathogens associated with acute lower respiratory tract infections in children younger than 5 years of age in Bulgaria. *Braz J Microbiol* (2018) pp 1-9; ISSN 1517-8382 doi 10.1007/s42770-018-0033-2
2. **Иванов И.**, С. Ангелова, А. Теодосиева, М. Йорданова, А. Мангъров, Н. Корсун, Т. Червенякова. Клинично и вирусологично проучване при хоспитализирани пациенти с респираторни заболявания (грип) през сезон 2013/2014. *Наука Инфектология и Паразитология* 2/2014 стр. 23-25
3. Ангелова С., А. Теодосиева, **И. Иванов**, Т. Червенякова, Н. Корсун. Вирусна етиология на острите респираторни заболявания в България през сезони 2012/2013 и 2013/2014 г. *Наука Инфектология и Паразитология* 01/2015 стр. 32-36

### Участия с доклади в научни конгреси/конференции:

1. **Ivanov I.**, S. Angelova, A. Teodosieva et al. Virological and clinical study of hospitalized patients with influenza-like diseases during the 2013/2014 season. ICMS Sofia 2014
2. **Ivanov I.**, S. Angelova, I. Georgieva, A. Mangarov, T. Tcherveniakova, N. Korsun. Viral etiology of influenza-like illness and acute respiratory tract illness among hospitalized patients during the 2014/2015 season. ICMS Sofia 2015
3. Н. Корсун, С. Ангелова, И. Георгиева, И. Трифонова, С. Волева, Д. Илиева, Е. Александрова, **И. Иванов**, Т. Червенякова. Грипен сезон 2017-2018 в България. Нови решения във ваксинапрофилактиката на грип. XII Годишна Национална конференция по инфекциозни болести - Несебър 11-13.10.2018 г.

## Библиография

1. Ангелова Св., И. Георгиева, Н. Корсун. Проучване участието на 15 респираторни вируса в етиологията на острите респираторни заболявания при деца на възраст под 5 год. в България. Педиатрия, 2015, 3, 26- 29
2. Галев А., А. Кънев. Динамика на епидемичния процес при грипа в Европа през 2008-2009 година 2009 MEDINFO , 9, 2009, N 2, с. 76-78, 1 tabl., 1 fig. 18 ref. , ISSN 1313-2466 31862A
3. Галев А., А. Кънев. Нови възможности в профилактиката на грипа 2010 InSpiro , 3, 2010, N 2, с. 47-48, 8 ref. , ISSN 1313-4329 38464
4. Георгиев Б., В. Байчева, Н. Гочева. Грипната ваксина, пневмококовата ваксина и рискът за остър миокарден инфаркт 2010 Наука инфектология и паразитология , 1, 2010, N 1, с. 9-13, 1 tabl. Sum. Bulg., Engl. 7 ref. 37920
5. Георгиева Т., М. Кожухарова. Грип - усложнения, профилактика и лечение 2012 Medik Art , 6, 2012, N 5, с. 14-18, 1 tabl., 2 fig. 12 ref. , ISSN 1312-9384 45328
6. Гоцева А. Усложнения при грип 2007 Българска медицинска практика, 5, 2007, N 2, с. 20. , ISSN 1312-1340 24888
7. Гълъбов А. Причинителят на епидемичния грип враг номер едно 2004 Българска медицинска практика, 2, 2004, N 12, с.23. , ISSN 1312-1340 18909
8. Димитрова В., Т. Георгиева , А. Минкова, А. Курчатова, Е. Насева, М. Кожухарова. Изследване на нагласите на общопрактикуващите лекари в България към грипните ваксини 2017 Obshta med. , 19, 2017, N 3, с. 3-7, Sum. Bulg., Engl. 11 ref. , ISSN 1311-1817 60114A
9. Димитрова М. Лечение на остри респираторни заболявания и грип 2017 Medik Art , 11, 2017, N 1, с. 28-30, 12 ref. , ISSN 1312-9384 59014A
10. Загорчев П. Грип А/Н1N1/- асоциирани пневмонии Цитокинова буря. Възможности за конвенционално и хомеопатично лечение 2011 Lekarska praktika , 13, 2011, N 1, с. 22-29, 1 tabl., 2 fig.. , ISSN 1311-2589 39108
11. Зашева З. Автореферат на кандидатска дисертация, С. 1990
12. Иванов И., Св. Ангелова, А. Теодосиева, М. Йорданова, А. Мангъров, Н. Корсун, Т. Червенякова. Клинично и вирусологично проучване при хоспитализирани пациенти с респираторни заболявания (грип) през сезон 2013/2014 2014 Наука инфектология и паразитология , 5, 2014, N 2, с. 23-25, 3 tabl., Sum. Bulg., Engl. 25 ref. , ISSN 1314-2429 50207

13. Илиева П., М. Атанасова. Грип и грипни вируси. Клиника, усложнения, лечение и ваксинапрофилактика 2016 MEDINFO , 16, 2016, N 12, с. 30-35, 16 ref. , ISSN 1314-0345 57986
14. Карчева М., С. Михайлова. Заболяемост от грип и остри респираторни заболявания в област Плевен 2013 Обща медицина , 15, 2013, N 2, с. 17-20, 2 tabl., 1 fig. Sum. Bulg., Engl. 13 ref. , ISSN 1311-1817 46026
15. Кетиладзе Е.С., Н.Н. Жилина, Л.А. Иванова. Экспресс – диагностика гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний методом иммунофлуоресценции 1979
16. Кожухарова М., А. Кунчев. Грип и остри респираторни заболявания – съвременни насоки в епидемиологичния надзор и контрол 2002 Лекарска практика, 3, 2002, N 3, с. 12-15. , ISSN 1311-2589 5224
17. Кожухарова М., Т. Георгиева, Н. Корсун. Сезонните грипни епидемии - проблем, пред който се изправяме всяка година 2013 Medik Art , 7, 2013, N 1, с. 30-32, 1 fig., 6 ref. , ISSN 1312-9384 44979
18. Коцева Р., М. Кожухарова, Н. Чакова. Приложение на бърз метод на фирмата Quidel (QUICK VUE INFLUENZA) за определяне антигените на грипните вируси тип А и В 2002 Инфектология , 39, 2002, N 3, с. 21-23, 2 tabl., 1 fig. Sum. Engl., Bulg. 8 ref.. , ISSN 0861-8259 7933
19. Коцева Р., Т. Хаджиолова. Прогнозиране на грипните епидемии или пандемии 2005 Лекарска практика , 7, 2005, N 1, с. 9-12, 1 tabl.. , ISSN 1311-2589 20281
20. Курчатова А., М. Кожухарова, Т. Георгиева, А. Георгиев. Съвременна система за епидемиологичен надзор на грип и остри респираторни заболявания в България 2008 Инфектология , 45, 2008, N 4, с. 14-19, 4 tabl., 8 fig., Sum. Bulg., Engl. 25 ref. , ISSN 0861-8259 34265
21. Мандажиева М. Битката с грипа и възможни УНГ усложнения 2008 Българска медицинска практика , 6, 2008, N 2, с. 44, 1 tabl. , ISSN 1312-1340 28916
22. Мекушинов К. Крилете на заплахата? Птичий грип 2006 ISBN 13.. 978-954-464-154-2
23. Милева М., Г. Златева, А. Гълъбов. Comparison of the effects of plant polyphenols quercetin and rutin on oxidative damages in liver of influenza virus infected mice 2005 Фармация , 52, 2005, N 1-2, с. 99-101, 2 fig. Sum. Bulg. Engl. 19 ref. , ISSN 0428-0296 20930



24. Николова З., Р. Коцева. Virological and serological parallels and contrasts in the laboratory diagnosis of influenza 1995 *Probl. infect. and parasit. diseases* , 22, 1995, с. 7-9, 3 fig. Sum. Bulg. 12 ref. , ISSN 0204-9155 8382
25. Николова З., Р. Коцева. Относно особеностите на междуепидемичните интервали при грип А и В в България през периода 1952-2003 г. 2003 *Информационен журнал - НЦЗПБ*, 2003, N 4, с. 10-14, 3 tabl. 21 ref. 27510
26. Одисеев Хр. Проучвания върху генома на новия свински грипен вирус А/California/04/2009 2009 *Lekarska praktika* , 11, 2009, ISSN 1311-2589, с. 22-23, 1 fig.. 35194
27. Павлова С, Р. Коцева. Вирусологичен сървейланс на случаите с грипен вирус А(Н1N1)2009 в България 2012 *Медицински преглед* , 48, 2012, N 2, с. 17-26, 4 tabl., 6 fig. Sum. Bulg., Engl. 27 ref. , ISSN 1312-2193 42818
28. Пармакова К, А. Курчатова. Пандемичен грип А (Н1N1) 2009 в България: епидемиологични и клинични характеристики на първите 235 случая 2011 *Наука пулмология* , 6, 2011, N 1, с. 4-11, 1 tabl., 5 fig. Sum. Bulg., Engl. 12 ref. , ISSN 1312-8302 39807
29. Петрунов Б. Мястото на имуностимулаторите при грипната инфекция и нейните усложнения 2002 *Лекарска практика*, 3, 2002, N 3, с. 16-18.. , ISSN 1311-2589 8847
30. Плочев К. Грип и ОРЗ 2011 *Health.bg* 9, 2011, N 10, с. 20-23. , ISSN 1312-1340 41162
31. Русев В. Антигенна характеристика на щамовете грипни вируси, циркулиращи във варненския регион през периода 1998-2001г. 2003 *Българска медицина* , 11, 2003, N 3, с. 23-24, Sum. Engl. 18 ref. , ISSN 0861-9883 7522
32. Тафраджийска М., А. Манолова, Д. Вълев, Г. Цолова. Грип и усложнения при грипа 2014 *Medik Art* , 8, 2014, N 1, с. 8-12, 1 tabl., 27 ref. , ISSN 1312-9384 49097
33. Хаджиолова Т., Р. Коцева. Грипните пандемии през 20 век 2005 *Информ. Журнал - НЦЗПБ*, 2005, N 6, с. 4-8. 27493
34. Хаджиолова Т., Р. Коцева, Зл. Кълвачев, Д. Дундарова, З. Младенова. Приложение на комплекс от лабораторни методи за идентифициране на грипните вируси и респираторно-синцитиалния вирус при участие на лабораторията по "Грип и ОРЗ" във втори европейски качествен контрол 2004 *Инфектология* , 41, 2004, N 2, с. 21-25, 3 tabl. Sum. Bulg., Engl. 20 ref. , ISSN 0861-8259 16705

35. Хаджиолова Т., С. Павлова, Р. Коцева. Приложение на RT-PCR за типова и субтипова характеристика на хемаглутинаина и невраминидазата на грипните вируси през епидемичния сезон 2003/2004 г. 2004 Инфектология , 41, 2004, N 4, с. 18-21, 2 tabl., 2 fotogr. Sum. Bulg., Engl. , ISSN 0861-8259 16805
36. Хаджиолова Т., С. Павлова, Р. Коцева. Рекомбинацията на птичите и човешките грипни вируси като възможност за поява на нов пандемичен грипен вирус 2005 Инфектология , 42, 2005, N 3, с. 3-8, 2 tabl. 48 ref. , ISSN 0861-8259 17761
37. Цочева И., Р. Кабакчиева, В. Исаев. Бактериални усложнения при грип - три случая от клиничната практика 2016 Наука пулмология , 11, 2016, N 2, с. 32-37, 4 fig. Sum. Bulg., Engl. 20 ref. , ISSN 1312-8302 56772
38. Червениванова А. Влиянието на грипните вируси върху тежестта и трансмисията на респираторните бактериални болести 2015 InSpiro , 8, 2015, N 3, с. 39-42, 1 fig., 4 ref., ISSN 1313-4329 52533
39. Червениякова Т. Неврологични усложнения при грип 2006 Съвременна медицина
40. Червениякова Т. Клинични аспекти на пандемията с нов грипен вирус А (H1N1) 2009 2010 Наука инфектология и паразитология, 1, 2010, N 1, с. 5-8, Sum. Bulg., Engl. 14 ref. 37918
41. "FDA Panel Nixes Licensing Request for Motavizumab". Medscape. 3 June 2010. Retrieved 2014-03-02
42. Abadom T.R.; A.D. Smith; S. Tempia et al. Risk factors associated with hospitalisation for influenza-associated severe acute respiratory illness in South Africa: A case-population study - Vaccine. 34(46):5649-5655, 2016 11 04.
43. Alame M.M., E. Massaad, H. Zaraket. Peramivir: A Novel Intravenous Neuraminidase Inhibitor for Treatment of Acute Influenza Infections. 2016 Front Microbiol. 2016; 7:450
44. An der Heiden M.; U. Buchholz. Estimation of influenza-attributable medically attended acute respiratory illness by influenza type/subtype and age, Germany, 2001/02-2014/15 - Influenza & Other Respiratory Viruses. 11(2):110-121, 2017 03.
45. Audenaert D., E. Schwartz, K.G. Claeys et al. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures – Neurology 2006; 67 (4) 10.1212/01.wnl.0000230145.73496.a2

46. Barnes M.; A.E. Heywood; A. Mahimbo et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies - *Heart*. 101(21):1738-47, 2015 Nov.
47. Bautista E., T. Chotpitayasunondh, Z. Gao et al. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection - *N Engl J Med* 2010; 362:1708-1719 May 6, 2010 DOI: 10.1056/NEJMra1000449
48. Berri F.; V.B. Le; M. Jandrot-Perrus et al. Switch from protective to adverse inflammation during influenza: viral determinants and hemostasis are caught as culprits. - *Cellular & Molecular Life Sciences*. 71(5):885-98, 2014 Mar.
49. Bin-Reza F.; V. Lopez Chavarrias; A. Nicoll et al. The use of masks and respirators to prevent transmission of influenza: a systematic review of the scientific evidence - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 6(4):257-67, 2012 Jul.
50. Bodeker B.; C. Renschmidt; S. Muters et al. Influenza, tetanus, and pertussis vaccination coverage among adults in Germany - *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 58(2):174-81, 2015 Feb.
51. Bonmarin I.; E. Belchior; J. Bergounioux et al. Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons - *Euro Surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. 20(46), 2015.
52. Bouvier N.M., Palese P. (September 2008). "The biology of influenza viruses". *Vaccine*. 26 Suppl 4: D49–53. doi:10.1016/j.vaccine.2008.07.039. PMC 3074182. PMID 19230160.
53. Britton P.N., C. Christopher, B.K. Macartney. The Spectrum and Burden of Influenza-Associated Neurological Disease in Children: Combined Encephalitis and Influenza Sentinel Site Surveillance From Australia, 2013–2015 - *Clinical Infectious Diseases*, Volume 65, Issue 4, 15 August 2017, Pages 653–660
54. Bulgakova V.A.; A.A. Poromov; A.I. Grekova et al. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups - *Terapevticheskii Arkhiv*. 89(1):62-71, 2017.
55. Burmaa A.; T. Kamigaki; B. Darmaa et al. Epidemiology and impact of influenza in Mongolia, 2007-2012. - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 8(5):530-7, 2014 Sep.
56. Campe H.; S. Heinzinger; C. Hartberger et al. Clinical symptoms cannot predict influenza infection during the 2013 influenza season in Bavaria, Germany - *Epidemiology & Infection*. 144(5):1045-51, 2016 Apr.

57. Casciaro R.; F. Cresta; F. Favilli et al. Macrophage activation syndrome induced by A/H1N1 influenza in cystic fibrosis. - *Pediatric Pulmonology*. 49(2):E10-2, 2014 Feb.
58. CDC Atlanta – Center for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/>
59. Chacon R.; S. Mirza; D. Rodriguez et al. Demographic and clinical characteristics of deaths associated with influenza A(H1N1) pdm09 in Central America and Dominican Republic 2009-2010 - *BMC Public Health*. 15:734, 2015 Jul 31.
60. Chan P.A., L.A. Mermel, S.B. Andrea et al. Distinguishing characteristics between pandemic 2009-2010 influenza A (H1N1) and other viruses in patients hospitalized with respiratory illness. - *PLoS One*. 2011;6(9):e24734. doi: 10.1371/journal.pone.0024734. Epub 2011 Sep 16
61. Charland K.M.; D.L. Buckeridge; A.G. Hoen et al. Relationship between community prevalence of obesity and associated behavioral factors and community rates of influenza-related hospitalizations in the United States. - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 7(5):718-28, 2013 Sep.; Boston, MA, USA
62. Chaw L.; T. Kamigaki; A. Burmaa et al. Burden of Influenza and Respiratory Syncytial Virus Infection in Pregnant Women and Infants Under 6 Months in Mongolia: A Prospective Cohort Study - *PLoS ONE* 11(2):e0148421, 2016.
63. Cheung CY, Poon LL, Lau AS et al. (December 2002). "Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease?". *Lancet*. 360 (9348): 1831–7
64. Chow M.Y.; J.K. Yin; L. Heron et al. The impact of influenza-like illness in young children on their parents: a quality of life survey. - *Quality of Life Research*. 23(5):1651-60, 2014 Jun.
65. Cohen C.; J. Moyes; S. Tempia et al. Mortality amongst patients with influenza-associated severe acute respiratory illness, South Africa, 2009-2013. - *PLoS ONE* 10(3):e0118884, 2015.
66. Cowling B.J.; K.H. Chan; S. Feng et al. The effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalizations in children in Hong Kong, 2009-2013. - *Vaccine*. 32(41):5278-84, 2014 Sep 15.
67. Cui J, Han N, Streicker D et al. (October 2007). "Evolutionary relationships between bat coronaviruses and their hosts". *Emerging Infectious Diseases*. 13 (10): 1526–32

68. Czarkowski M.P.; E. Hallmann-Szelinska; E. Staszewska et al. Influenza in Poland in 2011-2012 and in 2011/2012 and 2012/2013 epidemic seasons. - *Przegląd Epidemiologiczny*. 68(3):455-63, 559-65, 2014.
69. Darvishian M.; F. Dijkstra; E. van Doorn et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the Netherlands from 2003/2004 through 2013/2014: The Importance of Circulating Influenza Virus Types and Subtypes - *PLoS ONE* 12(1):e0169528, 2017.
70. Davila-Torres J.; G. Chowell; V.H. Borja-Aburto et al. Intense seasonal A/H1N1 influenza in Mexico, winter 2013-2014. - *Archives of Medical Research*. 46(1):63-70, 2015 Jan.
71. Dawood F.S.; P. Prapasiri; P. Areerat et al. Effectiveness of the 2010 and 2011 Southern Hemisphere trivalent inactivated influenza vaccines against hospitalization with influenza-associated acute respiratory infection among Thai adults aged  $\geq$  50 years. - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 8(4):463-8, 2014 Jul.
72. Drozd-Sokolowska J.E.; G. Dulny; A. Waszczuk-Gajda et al. An isolated outbreak of influenza A H1N1 in a haematological department during post-pandemic period. - *Przegląd Epidemiologiczny*. 68(4):621-6, 2014.
73. Eccles, R (2005). "Understanding the symptoms of the common cold and influenza". *Lancet Infect Dis*. 5 (11): 718–25.
74. Edwards K.M., Y. Zhu, M.R. Griffin et al. Burden of human metapneumovirus infection in young children. - *N Engl J Med*. 2013;368(7): 633–643.
75. Esposito S., C.G. Molteni, C. Daleno et al. Clinical and socioeconomic impact of different types and subtypes of seasonal influenza viruses in children during influenza seasons 2007/2008 and 2008/2009. - *BMC Infect Dis*. 2011 Oct 12;11:271. doi: 10.1186/1471-2334-11-271
76. Esposito S., C.G. Molteni, C. Daleno et al. Impact of pandemic A/H1N1/2009 influenza on children and their families: Comparison with seasonal A/H1N1 and A/H3N2 influenza viruses – *Journal of Infection* 2011 v.63, Issue 4, 300–307
77. Esposito S.; N. Principi. Oseltamivir for influenza infection in children: risks and benefits - *Expert Review of Respiratory Medicine*. 10(1):79-87, 2016.
78. Fajardo-Dolci G., J.P. Gutierrez, H. Arboleya-Casanova et al. Comparing Deaths from Influenza H1N1 and Seasonal Influenza A: Main Sociodemographic and Clinical Differences between the Most Prevalent 2009 Viruses - *Influenza Research and Treatment* 2012, ID 501784, 5 pages doi:10.1155/2012/501784

79. Falsey A.R.; A. Baran; E.E. Walsh Should clinical case definitions of influenza in hospitalized older adults include fever? - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 9 Suppl 1:23-9, 2015 Aug.
80. Falsey A.R.; J.E. McElhaney; J. Beran et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. - *Journal of Infectious Diseases*. 209(12):1873-81, 2014 Jun 15.
81. Fehr AR, Perlman S (2015). "Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis". *Methods in Molecular Biology*. 1282: 1–23.
82. Fischer W.A. 2nd; M. Gong; S. Bhagwanjee. Global burden of influenza as a cause of cardiopulmonary morbidity and mortality. - *Global heart*. 9(3):325-36, 2014 Sep.
83. Flannery B.; J. Clippard; R.K. Zimmerman et al. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, January 2015. - *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report*. 64(1):10-5, 2015 Jan 16.
84. Fleischer R, Laessig K (2003). "Safety and efficacy evaluation of pleconaril for treatment of the common cold". *Clin Infect Dis*. 37 (12): 1722
85. Fowlkes A.; A. Giorgi; D. Erdman et al. Viruses associated with acute respiratory infections and influenza-like illness among outpatients from the Influenza Incidence Surveillance Project, 2010-2011 - *Journal of Infectious Diseases*. 209(11):1715-25, 2014 Jun 01.
86. Fraaij P.L.; E.D. Wildschut; R.J. Houmes et al. Severe acute respiratory infection caused by swine influenza virus in a child necessitating extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), the Netherlands, October 2016 - *Euro Surveillance: Bulletin European sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. 21(48), 2016 Dec 01.
87. Francis T Jr. A new type of virus from epidemic influenza. *Science*. 1940; 92(2392):405---408
88. Fu Y.; L. Pan; Q. Sun et al. The clinical and etiological characteristics of influenza-like illness (ILI) in outpatients in Shanghai, China, 2011 to 2013 - *PLoS ONE* 10(3):e0119513, 2015.
89. Ghedin E., Sengamalay N.A., Shumway M. et al. (October 2005). "Large-scale sequencing of human influenza reveals the dynamic nature of viral genome evolution". *Nature*. 437 (7062): 1162–6.
90. Giamberardin H.I.; S. Homsani; L.F. Bricks et al. Clinical and epidemiological features of respiratory virus infections in preschool children over two consecutive influenza seasons in southern Brazil - *Journal of Medical Virology*. 88(8):1325-33, 2016 Aug.

91. Giannattasio A.; A. Lo Vecchio; C. Napolitano et al. A prospective study on ambulatory care provided by primary care pediatricians during influenza season. - *Italian Journal of Pediatrics*. 40:38, 2014 Apr 23.
92. Glaser C.A., K. Winter, K. DuBray et al. A Population-Based Study of Neurologic Manifestations of Severe Influenza A(H1N1)pdm09 in California - *Clinical Infectious Diseases*, Volume 55, Issue 4, 15 August 2012, Pages 514–520
93. Glezen W.P., J.K. Schmier, C.M. Kuehn et al. The Burden of Influenza B: A Structured Literature Review - *AmJPublicHealth*. 2013;103:e43–e51. doi:10.2105/AJPH.2012.301137
94. Glezen WP, Taber LH, Frank AL et al. (1986). "Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus". *American Journal of Diseases of Children*. 140 (6): 543–6.
95. Goenka A., B.D. Michael, E. Ledger et al. Neurological Manifestations of Influenza Infection in Children and Adults: Results of a National British Surveillance Study - *Clinical Infectious Diseases*, Volume 58, Issue 6, 15 March 2014, Pages 775–784
96. Gooskens J, Jonges M, Claas EC et al. (May 2009). "Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses". *The Journal of Infectious Diseases*. 199 (10): 1435–41
97. Gorisek Miksic N.; T. Ursic; Z. Simonovic et al. Oseltamivir prophylaxis in controlling influenza outbreak in nursing homes: a comparison between three different approaches. - *Infection*. 43(1):73-81, 2015 Feb.
98. Graves R.C., K. Oehler, L.E. Tingle. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis - *Am Fam Physician*. 2012 Jan 15;85(2):149-153
99. Grijalva C.G.; M.R. Griffin; K.M. Edwards et al. The role of influenza and parainfluenza infections in nasopharyngeal pneumococcal acquisition among young children. - *Clinical Infectious Diseases*. 58(10):1369-76, 2014 May.
100. Grondahl B.; T. Ankermann; P. von Bismarck et al. The 2009 pandemic influenza A(H1N1) coincides with changes in the epidemiology of other viral pathogens causing acute respiratory tract infections in children. - *Infection*. 42(2):303-8, 2014 Apr.
101. Guerrero S.G.; S.F. Marin. Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes* in a patient with A H1N1 influenza infection. Report of one case - *Revista Medica de Chile*. 143(8):1070-5, 2015 Aug.
102. Gutiérrez-Pizarra A., P. Pérez-Romero, R. Alvarez et al. Unexpected severity of cases of influenza B infection in patients that required hospitalization

during the first postpandemic wave – *Journal of Infection* 2012 65, Issue 5, 423–430

103. Hagemester M.H.; N.K. Stock; T. Ludwig et al. Self-reported influenza vaccination rates and attitudes towards vaccination among health care workers: results of a survey in a German university hospital - *Public Health*. 154:102-109, 2018 Jan.; The Royal Society for Public Health; Elsevier
104. Hall CB (August 2007). "The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures" (PDF). *Clinical Infectious Diseases*. 45 (3): 353–9.
105. Hall CB; Weinberg GA; Iwane MK et al. (2009). "The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children". *New England Journal of Medicine*. 360 (6): 588–98.
106. Harada Y., F. Kinoshita, L.M. Yoshida et al. Does respiratory virus coinfection increases the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? - *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):441-5.
107. Haran J.P.; D.C. Hoaglin; H. Chen et al. Antigen-specific H1N1 influenza antibody responses in acute respiratory tract infections and their relation to influenza infection and disease course. - *Journal of Clinical Virology*. 60(4):367-73, 2014 Aug.
108. Hay A.J., Gregory V., Douglas A.R. et al. (December 2001). "The evolution of human influenza viruses". *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 356 (1416): 1861–70.
109. Hayden F (January 2009). "Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold?". *Clinical Infectious Diseases*. 48. Suppl 1 (S1): S3–13.
110. Hayney M.S.; C.L. Coe; D. Muller et al. Age and psychological influences on immune responses to trivalent inactivated influenza vaccine in the meditation or exercise for preventing acute respiratory infection (MEPARI) trial. - *Human vaccines & Immunotherapeutics*. 10(1):83-91, 2014.
111. Hayward A.C., E.B. Fragaszy, A. Bermingham et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study - *Lancet Respir Med* 2014 10.1016 S2213-2600(14)70034-7
112. Hedera P., S. Ma, M.A. Blair et al. Identification of a Novel Locus for Febrile Seizures and Epilepsy on Chromosome 21q22 – *Epilepsia* 2006, 10.1111/j.1528-1167.2006.00637
113. Henkle E.; S.A. Irving; A.L. Naleway et al. Comparison of laboratory-confirmed influenza and noninfluenza acute respiratory illness in healthcare



- personnel during the 2010-2011 influenza season. - *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 35(5):538-46, 2014 May.
114. Henrickson, KJ (April 2003). "Parainfluenza viruses". *Clinical Microbiology Reviews*. 16 (2): 242–64.
  115. Huai Y.; X. Guan; S. Liu et al. Clinical characteristics and factors associated with severe acute respiratory infection and influenza among children in Jingzhou, China - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 11(2):148-156, 2017 03.
  116. Ikematsu H., N. Kawai. Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. 2011 - *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Oct; 9(10):851-7
  117. Ip D.K.M.; L.L.H. Lau; K.H. Chan et al. The Dynamic Relationship Between Clinical Symptomatology and Viral Shedding in Naturally Acquired Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections - *Clinical Infectious Diseases*. 62(4):431-437, 2016 Feb 15.
  118. Jacobs SE, Lamson DM, George KS et al. (2013-01-01). "Human Rhinoviruses". *Clinical Microbiology Reviews*. 26 (1): 135–62.
  119. Jiang H.; D. Yu; F. Ruan et al. Clinical characteristics of adult influenza inpatients in ten provinces in China and analysis of severe risk factors - *Chung-Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih Chinese Journal of Epidemiology*. 36(3):216-21
  120. Jones A.H.; W. Ampofo; R. Akuffo et al. Sentinel surveillance for influenza among severe acute respiratory infection and acute febrile illness inpatients at three hospitals in Ghana - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 10(5):367-74, 2016 09.
  121. Kaczmarek M.C.; R.S. Ware; S.B. Lambert. The contribution of PCR testing to influenza and pertussis notifications in Australia - *Epidemiology & Infection*. 144(2):306-14, 2016 Jan.
  122. Kauppila J.; E. Ronkko; R. Juvonen et al. Influenza C virus infection in military recruits--symptoms and clinical manifestation. - *Journal of Medical Virology*. 86(5):879-85, 2014 May.
  123. Kawaoka Y, ed. (2006). *Influenza Virology: Current Topics*. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-06-6. 2006
  124. Kim M.H.; W.J. Song; M.S. Yang et al. Clinical course of asthma patients with H1N1 influenza infection and oseltamivir - *Minerva Medica*. 109(1):7-14, 2018 Feb.

125. Kim W.J.; J.S. Lee; C.K. Lee et al. Clinical Features of Influenza and Acute Respiratory Illness in Older Adults at Least 50 Years of Age in an Outpatient Setting in the Republic of Korea: a Prospective, Observational, Cohort Study - *Journal of Korean Medical Science*. 32(3):407-414, 2017 Mar.
126. Kira R., Y. Ishizaki, H. Torisu et al. Genetic susceptibility to febrile seizures: case-control association studies. – *Brain Development* 2010 Vol. 32, Issue 1, Pages 57–63
127. Kiselev O.I.; V.V. Maleev; E.G. Deeva et al. Clinical efficacy of arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR - *Terapevticheskii Arkhiv*. 87(1):88-96, 2015.
128. Kissling E.; M. Valenciano; U. Buchholz et al. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. - *Euro Surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. 19(6), 2014 Feb 13.
129. Knight, J. (2009). "Reye's Syndrome". *Healthy Child Care*. 12 (4).
130. Knobler SL, A. Mack, A. Mahmoud et al. *The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready? Workshop Summary*. National Academies Press (US); 2005.
131. Kobasa D, Jones SM, Shinya K et al. (January 2007). "Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus". *Nature*. 445 (7125): 319–23.
132. Koepke R.; D. Kahn; A.B. Petit et al. Pertussis and Influenza Vaccination Among Insured Pregnant Women - Wisconsin, 2013-2014 - *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report*. 64(27):746-50, 2015 Jul 17.
133. Komissarov A.; A. Fadeev; M. Sergeeva et al. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint Petersburg (Russian Federation) - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 10(4):247-53, 2016 07.
134. Korsun N, S. Angelova, I. Trifonova et al. Predominance of influenza A(H3N2) viruses during the 2016/2017 season in Bulgaria. *J Med Microbiol*. 2018 Feb;67(2):228-239
135. Korsun N, S. Angelova, I. Tzotcheva et al. Prevalence and genetic characterisation of respiratory syncytial viruses circulating in Bulgaria during the 2014/15 and 2015/16 winter seasons. *Pathog Glob Health*. 2017 Oct;111(7):351-361.

136. Korsun N., S. Angelova, I.Georgieva. Influenza virus activity during the 2013/2014 and 2014/2015 seasons in Bulgaria. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences*, 2015, 68 (9)
137. Korsun N., S. Angelova, V. Gregory et al. Antigenic and genetic characterization of influenza viruses circulating in Bulgaria during the 2015/2016 season. *Infection, Genetics and Evolution* vol. 49, 2017, Pages 241-250
138. Kramarev S.A.; A.P. Moshchich. The treatment of influenza and acute respiratory viral infections - *Likarska Sprava*. (2)99-106, 2013 Mar.
139. Kwong J.C.; K.L. Schwartz; M.A. Campitelli et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection - *New England Journal of Medicine*. 378(4):345-353, 2018 01 25.
140. Laenen J.; M. Roelants; R. Devlieger; et al. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. - *Vaccine*. 33(18):2125-31, 2015 Apr 27.
141. Lafond K.E.; H. Nair; M.H. Rasooly et al. Global Respiratory Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis - *PLoS Med*. 2016 Jun;13(6):e1002060; PMID: 27275597
142. Lee C.Y., Y.F. Chuang, W.Y. Huang et al. Epidemiology, Clinical Features, Treatment, and Outcomes of Cases of Influenza A Infection During the 2009 Influenza Pandemic in Northern Taiwan – *Pediatrics and Neonatology* 2012 v.53, Issue 4, 257–263
143. Leneva I.A.; E.I. Burtseva; S.B. Yatsyshina et al. Virus susceptibility and clinical effectiveness of anti-influenza drugs during the 2010-2011 influenza season in Russia - *International Journal of Infectious Diseases*. 43:77-84, 2016 Feb.
144. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R et al. (2009). "Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review". *Lancet*. 9 (5): 291–300.
145. Li F, Li W, Farzan M et al. (September 2005). "Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor". *Science*. 309 (5742): 1864–8.
146. Lin J.H.; H.S. Wu. Challenges and Strategies of Laboratory Diagnosis for Newly Emerging Influenza Viruses in Taiwan: A Decade after SARS - *BioMed Research International*. 2015:805306, 2015.
147. Liu W.K., Q. Liu, D.H. Chen et al. Epidemiology and clinical presentation of the four human parainfluenza virus types. - *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 23;13:28.

148. Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P (October 2007). "Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature". *PLoS Pathogens*. 3 (10): 1470–6
149. Machablashvili A.; D. Tsereteli; K. Zakhshvili et al. Clinical and epidemiological characterization of influenza A/H1N1/pdm and B among hospitalized children, Georgia, Season 2010-2011 - *Georgian Medical News*. (265)71-78, 2017 Apr.
150. Maertens K.;T. Braeckman; G. Top et al. Maternal pertussis and influenza immunization coverage and attitude of health care workers towards these recommendations in Flanders, Belgium - *Vaccine*. 34(47):5785-5791, 2016 11 11.
151. Mancuso C.E., M.P. Gabay, L.M. Steinke et al. Peramivir: an intravenous neuraminidase inhibitor for the treatment of 2009 H1N1 influenza. - *Ann. Pharmacother*. 2010 Jul-Aug; 44 (7-8):1240-9.
152. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th ed 2015
153. Martin P.M., E. Martin-Granel (June 2006). "2,500-year evolution of the term epidemic". *Emerging Infectious Diseases*. 12 (6): 976–80
154. Matsuzaki Y, Sugawara K, Mizuta K et al. (February 2002). "Antigenic and genetic characterization of influenza C viruses which caused two outbreaks in Yamagata City, Japan, in 1996 and 1998". *Journal of Clinical Microbiology*. 40 (2): 422–9.
155. McCullers J.A., J.E. Rehg. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. *J Infect Dis*. 2002 Aug 1;186(3):341-50. Epub 2002 Jul 10
156. McKimm-Breschkin J. L. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance - *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Jan; 7 (Suppl Suppl 1): 25–36.
157. McLean H.Q.; S.H. Peterson; J.P. King et al. School absenteeism among school-aged children with medically attended acute viral respiratory illness during three influenza seasons, 2012-2013 through 2014-2015 - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 11(3):220-229, 2017 05.
158. McMorrow M.L.; E.O. Wemakoy; J.K. Tshilobo et al. Severe Acute Respiratory Illness Deaths in Sub-Saharan Africa and the Role of Influenza: A Case Series From 8 Countries - *Journal of Infectious Diseases*. 212(6):853-60, 2015 Sep 15.

159. Meerhoff T.J.; A. Simaku; D. Ulqinaku et al. Surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) in hospitals in the WHO European region - an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza-positive SARI cases.- *BMC Infectious Diseases*. 15:1, 2015 Jan 08.
160. Meier O, Greber UF (2004). "Adenovirus endocytosis". *J Gene Med*. 6 (Suppl 1): S152–S163.
161. Meijer W.J., F.H.H. Linn, A.M.J. Wensing. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: a challenging diagnosis - *JMM Case Rep*. 2016 Dec; 3(6): e005076.
162. Merk H.; S. Kuhlmann-Berenzon; A. Linde et al. Associations of hand-washing frequency with incidence of acute respiratory tract infection and influenza-like illness in adults: a population-based study in Sweden. - *BMC Infectious Diseases*. 14:509, 2014 Sep 18.
163. Mina M.J.; R.M. Burke; K.P. Klugman. Estimating the prevalence of coinfection with influenza virus and the atypical bacteria *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Mycoplasma pneumoniae*. - *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 33(9):1585-9, 2014 Sep.
164. Mitamura K, Sugaya N (June 2006). "[Diagnosis and Treatment of influenza--clinical investigation on viral shedding in children with influenza]". *Uirusu*. 56
165. Moscona A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza - *N Engl J Med* 2005; 353:1363-1373
166. Moscona, A (July 2005). "Entry of parainfluenza virus into cells as a target for interrupting childhood respiratory disease". *The Journal of Clinical Investigation*. 115 (7): 1688–98.
167. Mosnier A.; I. Daviaud; S. Caini et al. Does seasonal vaccination affect the clinical presentation of influenza among the elderly? A cross-sectional analysis in the outpatient setting in France, 2003-2014 - *Vaccine*. 35(16):2076-2083, 2017 04 11.
168. Mosnier A.; S. Caini; I. Daviaud et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections - *PLoS ONE* 10(9):e0136186, 2015.
169. Mosnier A.; S. Caini; I. Daviaud et al. Ten influenza seasons in France: distribution and timing of influenza A and B circulation, 2003-2013 - *BMC Infectious Diseases*. 15:357, 2015 Aug 21.
170. Mosnier A., Bell AS, Swieboda DP et al. (2018-05-14). "Fragment-derived inhibitors of human N-myristoyltransferase block capsid assembly and replication of the common cold virus". *Nature Chemistry*. 10 (6): 599–606.

171. Ndegwa L.K.; G. Emukule; T.M. Uyeki et al. Evaluation of the point-of-care Becton Dickinson Veritor™ Rapid influenza diagnostic test in Kenya, 2013-2014 - *BMC Infectious Diseases*. 17(1):60, 2017 01 11
172. Neatherlin J.; E.H. Cramer; C. Dubray et al. Influenza A(H1N1)pdm09 during air travel - *Travel Medicine & Infectious Disease*. 11(2):110-8, 2013 Mar-Apr.
173. Nelson Textbook Of Pediatrics, 20th Ed (2016) R. M. Kliegman, R. E. Behrman, H.B. Jenson, B. F. Stanton
174. Nguyen Van J.C.; F. Camelena; M. Dahoun et al. Prospective evaluation of the Alere i Influenza A&B nucleic acid amplification versus Xpert Flu/RSV - *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*. 85(1):19-22, 2016 May.
175. Niang M.N.; N.S. Diop; A. Fall; et al. Respiratory viruses in patients with influenza-like illness in Senegal: Focus on human respiratory adenoviruses - *PLoS ONE* 12(3):e0174287, 2017.
176. Nicholls JM, Chan RW, Russell RJ et al. (April 2008). "Evolving complexities of influenza virus and its receptors". *Trends in Microbiology*. 16 (4): 149–57.
177. Nicholson K.G.; K.R. Abrams; S. Batham et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. - *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 18(36):1-274, vii-viii, 2014 May.
178. Nitsch-Osuch A.; E. Gyrczuk; A. Wardyn et al. Antibiotic Prescription Practices Among Children with Influenza - *Advances in Experimental Medicine & Biology*. 905:25-31, 2016.
179. Nobusawa E, Sato K (April 2006). "Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses". *Journal of Virology*. 80 (7): 3675–8.
180. 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; 360:2605-2615 DOI: 10.1056/NEJMoa0903810
181. Orłowski JP (August 1999). "Whatever happened to Reye's syndrome? Did it ever really exist?". *Critical Care Medicine*. 27 (8): 1582–7.
182. Pan Y.; Y. Zhang; P. Yang et al. Epidemiological and Phylogenetic Characteristics of Influenza B Infection in Severe Acute Respiratory Infection Cases in Beijing, 2014 to 2015 - *Medicine*. 94(52):e2399, 2015 Dec.
183. Pariani E.; M. Martinelli; M. Canuti et al. Influenza and other respiratory viruses involved in severe acute respiratory disease in northern Italy during the

pandemic and postpandemic period (2009-2011). - *BioMed Research International*. 2014:241298, 2014.

184. Pearce D.C.; J.M. McCaw; J. McVernon et al. Influenza as a trigger for cardiovascular disease: An investigation of serotype, subtype and geographic location - *Environmental Research*. 156:688-696, 2017 07.
185. Peng Z.; J. Xu; Z. Yu et al. Clinical characteristics of hospitalized cases of severe acute respiratory infection with laboratory-confirmed influenza and the risk factors analysis of influenza infection for children under 15 years old in ten provinces in China during 2009-2014 - *Chung-Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih Chinese Journal of Epidemiology*. 36(3):210-5, 2015 Mar.
186. Peng Z; L. Feng; G.M. Carolyn et al. Characterizing the epidemiology, virology, and clinical features of influenza in China's first severe acute respiratory infection sentinel surveillance system, February 2011-October 2013 - *BMC Infectious Diseases*. 15:143, 2015 Mar 22.
187. Perez-Carrasco M.; L. Lagunes; A. Anton et al. Influenza infection in the intensive care unit: Four years after the 2009 pandemic - *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 34(3):177-83, 2016 Mar.
188. Peteranderl C.; S. Herold; C. Schmoldt. Human Influenza Virus Infections - *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine*. 37(4):487-500, 2016 Aug. Thieme Medical Publishers
189. Petridis D., P. Zarogoulidis, A. Kallianos et al. Clinical differences between H3N2 and H1N1 influenza 2012 and lower respiratory tract infection found using a statistical classification approach - *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014:10 77–86
190. Potter C.W. (October 2001). "A History of Influenza". *Journal of Applied Microbiology*. 91 (4): 572–579.
191. Pugliese, A; Beltramo, T; Torre, D (October 2008). "Reye's and Reye's-like syndromes". *Cell biochemistry and function*. 26 (7): 741–6
192. Punpanich W., T. Chotpitayasunondh. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza - *International Journal of Infectious Diseases* 2012 1201-9712
193. Regan A.K.; N. de Klerk; H.C. Moore et al. Effect of Maternal Influenza Vaccination on Hospitalization for Respiratory Infections in Newborns: A Retrospective Cohort Study - *Pediatric Infectious Disease Journal*. 35(10):1097-103, 2016 Oct.
194. Regan A.K.; Nd. Klerk; H.C. Moore et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccination against hospital-attended acute respiratory infections in

pregnant women: A retrospective cohort study - *Vaccine*. 34(32):3649-56, 2016 07 12.

195. Resch B.; S. Kurath-Koller; M. Eibisberger et al. Prematurity and the burden of influenza and respiratory syncytial virus disease - *World Journal of Pediatrics*. 12(1):8-18, 2016 Feb.
196. Rexroth U.; S. Buda. Occupational health and practice management of primary care practitioners during influenza pandemic 2009/10 in Germany - a survey of 1150 physicians participating in syndromic influenza surveillance at Robert Koch Institute - *Gesundheitswesen*. 76(10):670-5, 2014 Oct.
197. Rondy M; A. Larrauri; I. Casado et al. 2015/16 seasonal vaccine effectiveness against hospitalisation with influenza A(H1N1)pdm09 and B among elderly people in Europe: results from the I-MOVE+ project - *Euro Surveill: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. 22(30), 2017 07 27.
198. Saghazadeh A, M. Mastrangelo, N. Rezaei. Genetic background of febrile seizures - *Reviews in the Neurosciences* 2014 vol. 25 issue 1
199. Saso A., B. Kampmann. Vaccination against respiratory syncytial virus in pregnancy: a suitable tool to combat global infant morbidity and mortality? - *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(8):e153–163.
200. Schmitz N, Kurrer M, Bachmann MF et al. (May 2005). "Interleukin-1 is responsible for acute lung immunopathology but increases survival of respiratory influenza virus infection". *Journal of Virology*. 79 (10): 6441–8.
201. Schrör, K (2007). "Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence". *Paediatric drugs*. 9 (3): 195–204.
202. Shuo Su, Xinliang Fu, Gairu L. et al. (25 August 2017). "Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics". *Virulence*. 8 (8): 1580–1591
203. Simonsen L., M.J. Clarke, L.B. Schonberger et al. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *The Journal of Infectious Diseases*. 1998 178 (1): 53–60
204. Smith A.M. , F.R. Adler, R.M. Ribeiro et al. Kinetics of Coinfection with Influenza A Virus and *Streptococcus pneumoniae* *PLOS Pathogens* Published: March 21, 2013 10.1371/journal.ppat.1003238
205. Sobotzki C.; M. Riffelmann; N. Kennerknecht et al. Latent class analysis of diagnostic tests for adenovirus, *Bordetella pertussis* and influenza virus infections in German adults with longer lasting coughs - *Epidemiology & Infection*. 144(4):840-6, 2016 Mar.



206. Soebiyanto R.P.; D. Gross; P. Jorgensen et al. Associations between Meteorological Parameters and Influenza Activity in Berlin (Germany), Ljubljana (Slovenia), Castile and Leon (Spain) and Israeli Districts - PLoS ONE 10(8):e0134701, 2015.
207. Sokolow L.Z.; A.L. Naleway; D.K. Li et al. Severity of influenza and noninfluenza acute respiratory illness among pregnant women, 2010-2012. - American Journal of Obstetrics & Gynecology. 212(2):202.e1-11, 2015 Feb.
208. Sologub T.V.; V.V. Tsvetkov. Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials - *Terapevticheskii Arkhiv*. 89(8):113-119, 2017.
209. Steinhauer DA (May 1999). "Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus". *Virology*. 258 (1): 1–20.
210. Steinhoff M.C.; J. Katz; J.A. Englund et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial - *The Lancet Infectious Diseases*. 17(9):981-989, 2017 Sep.
211. Streng A.; C. Prifert; B. Weissbrich et al. Continued high incidence of children with severe influenza A(H1N1)pdm09 admitted to paediatric intensive care units in Germany during the first three post-pandemic influenza seasons, 2010/11-2012/13 - *BMC Infectious Diseases*. 15:573, 2015 Dec 18.
212. Sung L.C.; C.I. Chen; Y.A. Fang et al. Influenza vaccination reduces hospitalization for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. - *Vaccine*. 32(30):3843-9, 2014 Jun 24.
213. Surtees R., C. DeSousa. Influenza virus associated encephalopathy - *Arch Dis Child*. 2006 Jun; 91(6): 455–456.
214. Suzuki E, Ichihara K, Johnson AM (January 2007). "Natural course of fever during influenza virus infection in children".
215. Syrjanen R.K.; J. Jokinen; T. Ziegler et al. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccines in preventing laboratory-confirmed influenza in adults: a clinical cohort study during epidemic seasons 2009-2010 and 2010-2011 in Finland. - PLoS ONE 9(9):e108538, 2014.
216. Taubenberger JK, Morens DM (2008). "The pathology of influenza virus infections". *Annual Review of Pathology*. 3: 499–522.
217. Tillekeratne L.G.; C.K. Bodinayake; A. Nagahawatte et al. Use of Rapid Influenza Testing to Reduce Antibiotic Prescriptions Among Outpatients with Influenza-Like Illness in Southern Sri Lanka - *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*. 93(5):1031-7, 2015 Nov.

218. Tomas J.; M.C. Macario; E. Gaspar et al. Severe post-influenza (H1N1) encephalitis involving pulvinar nuclei in an adult patient - *BMJ Case Reports*. 2015, 2015 Oct 22.
219. Torner N.; A. Martinez; L. Basile et al. Influenza vaccine effectiveness assessment through sentinel virological data in three post-pandemic seasons. - *Human vaccines & Immunotherapeutics*. 11(1):225-30, 2015.
220. Turner N.; N. Pierse; A. Bissielo et al. Effectiveness of seasonal trivalent inactivated influenza vaccine in preventing influenza hospitalisations and primary care visits in Auckland, New Zealand, in 2013 - *Euro Surveillace: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. 19(34), 2014 Aug 28.
221. Turner N.; N. Pierse; A. Bissielo et al. The effectiveness of seasonal trivalent inactivated influenza vaccine in preventing laboratory confirmed influenza hospitalisations in Auckland, New Zealand in 2012 - *Vaccine*. 32(29):3687-93, 2014 Jun 17.
222. Tuttle R.; A. Weick; W.S. Schwarz et al. Evaluation of novel second-generation RSV and influenza rapid tests at the point of care. - *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*. 81(3):171-6, 2015 Mar.
223. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF et al. (April 2004). "Identification of a new human coronavirus". *Nature Medicine*. 10 (4): 368–73.
224. Van der Vries E., F.F. Stelma, C.A.B. Boucher. Emergence of a Multidrug-Resistant Pandemic Influenza A (H1N1) Virus - *N Engl J Med* 2010; 363:1381-1382 DOI: 10.1056/NEJMc1003749
225. Van Kerkhove M.D.; M.J. Cooper; A.A. Cost et al. Risk factors for severe outcomes among members of the United States military hospitalized with pneumonia and influenza, 2000-2012 - *Vaccine*. 33(49):6970-6, 2015 Dec 08.
226. Van Wesenbeeck L.; H. Meeuws; D. D'Haese. Sampling variability between two mid-turbinate swabs of the same patient has implications for influenza viral load monitoring. - *Virology Journal*. 11:233, 2014 Dec 24.
227. VanWormer J.J.; M.E. Sundaram; J.K. Meece et al. A cross-sectional analysis of symptom severity in adults with influenza and other acute respiratory illness in the outpatient setting. - *BMC Infectious Diseases*. 14:231, 2014 May 01.
228. Vogel M.; S. Grund; S. Pandey et al. What We Have Learned from the Influenza A pH1N1 2009/10 Pandemic: High Clinical Impact of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus in Hospitalized Pediatric Patients - *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 69(1):6-11, 2016.

229. Wang Y.; T. Zhang; L. Chen et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza illness among children aged 6-59 months, October 2011-September 2012: A matched test-negative case-control study in Suzhou, China - *Vaccine*. 34(21):2460-2465, 2016 05 05.
230. Warren-Gash C.; E. Fragaszy; A.C. Hayward. Hand hygiene to reduce community transmission of influenza and acute respiratory tract infection: a systematic review - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 7(5):738-49, 2013 Sep.
231. Weber TP, Stilianakis NI (November 2008). "Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review". *The Journal of Infection*. 57 (5): 361–73
232. Weidemann F.; C. Renschmidt; S. Buda et al. Is the impact of childhood influenza vaccination less than expected: a transmission modelling study - *BMC Infectious Diseases*. 17(1):258, 2017 04 11.
233. Wie S.H., B.H. So, J.Y. Song et al. A Comparison of the Clinical and Epidemiological Characteristics of Adult Patients with Laboratory Confirmed Influenza A or B during the 2011–2012 Influenza Season in Korea: A Multi-Center Study – *PLOS One* 2013 v.8 Issue 5 e6268
234. Williams J.V., P.A. Harris, S.J. Tollefson et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. - *N Engl J Med*. 2004 Jan 29;350(5):443-50
235. Wilson J.C., von Itzstein M. (July 2003). "Recent strategies in the search for new anti-influenza therapies". *Current Drug Targets*. 4 (5): 389–408.
236. Wolf YI, Viboud C, Holmes EC et al. (October 2006). "Long intervals of stasis punctuated by bursts of positive selection in the seasonal evolution of influenza A virus". *Biology Direct*. 1 (1): 34
237. Wu E, Nemerow GR (2004). "Virus yoga: the role of flexibility in virus host cell recognition". *Trends Microbiol*. 12 (4): 162–168.
238. Wu W.; Y. Shi; H. Gao et al. Immune derangement occurs in patients with H7N9 avian influenza. - *Critical Care (London, England)*. 18(2):R43, 2014 Mar 24.
239. Xiao N.G., Z.J. Duan, Z.P. Xie et al. Human parainfluenza virus types 1-4 in hospitalized children with acute lower respiratory infections in China. - *J Med Virol*. 2016 Dec;88(12):2085-2091.
240. Yamashita M. Laninamivir and its prodrug, CS-8958: long-acting neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza. - *Antivir Chem Chemother*. 2010;21(2):71-84.

241. Yang J.H.; P.Y. Huang; S.S. Shie et al. Predictive Symptoms and Signs of Laboratory-confirmed Influenza: A Prospective Surveillance Study of Two Metropolitan Areas in Taiwan - *Medicine*. 94(44):e1952, 2015 Nov.
242. Yasuhara A, S. Yamayoshi, P. Soni. Diversity of antigenic mutants of influenza A(H1N1)pdm09 virus escaped from human monoclonal antibodies. 2017 *Scientific Reports* volume 7, Article number: 17735
243. Zambon MC (November 1999). "Epidemiology and pathogenesis of influenza". *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 44 Suppl B (90002): 3–9
244. Zanuzdana A.;K. Kopke; W. Haas. Influenza and community acquired pneumonia in German primary care - *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 59(11):1492-1502, 2016 Nov.
245. Zheng J.; X. Huo; Y. Huai et al. Epidemiology, Seasonality and Treatment of Hospitalized Adults and Adolescents with Influenza in Jingzhou, China, 2010-2012 - *PLoS ONE* 11(3):e0150713, 2016.
246. Zimmerman R.K.; C.R. Rinaldo; M.P. Nowalk et al. Viral infections in outpatients with medically attended acute respiratory illness during the 2012-2013 influenza season - *BMC Infectious Diseases*. 15:87, 2015 Feb 22.
247. Zolotusca L.; P. Jorgensen; O. Popovici et al. Risk factors associated with fatal influenza, Romania, October 2009-May 2011. - *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 8(1):8-12, 2014 Jan.