

# ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI CLINICE ALE BOLILOR TRACTULUI RESPIRATOR SUPERIOR ȘI INFERIOR DE ETIOLOGIE VIRALĂ LA COPII

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

## REZUMAT

Articolul trece în revistă epidemiologia și aspectele clinice ale infecțiilor tractului respirator superior și inferior de cauză virală. Accentul principal este centrat pe prevenția și controlul bolilor virale prin utilizarea de vaccinuri și agenți antivirali. În lucrare este discutată și evoluția noilor agenți patogeni virali ca gripa aviară și sindromul SARS – CoV.

**Cuvinte cheie:** infecții virale respiratorii; epidemiologie; aspecte clinice; prevenție; vaccinuri; agenți virali

## ABSTRACT

*Epidemiology and clinical aspects of the major viral causes of upper and lower respiratory tract diseases in children*

The article reviews the epidemiology and clinical aspects of the major causes of upper and lower respiratory tract diseases in children. Particular emphasis is placed on prevention and control of viral diseases through the use of vaccines and antiviral agents. Evolution of new viral pathogens, such as avian influenza virus and the SARS – CoV, are discussed.

**Key words:** viral respiratory infections; epidemiology; clinical aspects; presentation; vaccines; antiviral agents

În ultimii ani suntem martori la apariția de noi date privind bolile virale ale tractului respirator superior și inferior la copii.

Sunt prezentate virusurile respiratorii: VSR (*virusul sincițial respirator*), virusurile gripale, metapneumovirusurile umane, virusurile *parainfluenza*, coronavirusurile (incluzând SARS – CoV), adenovirusurile, rhinovirusurile.

Epidemiologia virusurilor patogene – virusurile *parainfluenza*, adenovirusurile, rhinovirusurile – continuă să fie clarificată. Au fost identificate noi virusuri patogene – metapneumovirusurile umane și coronavirusurile – care determină sindromul respirator acut (SARS) (SARS – CoV). Apariția de noi variante antigenice ale virusurilor gripale este urmată de o serie de progrese în prevenirea și controlul bolii la copil prin imunoprofilaxie activă (vaccin trivalent inactivat, vaccin viu atenuat) și noi agenți antivirali (*inhibitori ai neuraminidazei*). VSR determină spitalizarea la de două-trei ori mai mulți copii decât virusurile gripale, paragripale și metapneumovirusurile umane. Progrese importante în controlul infecțiilor cu VSR la pacienții cu risc crescut s-au realizat prin utilizarea imunoprofilaxiei pasive în ciuda lentorii progreselor în dezvoltarea vaccinului specific.

Articolul trece în revistă datele recente în ceea ce privește cunoașterea cauzelor virale majore ale

bolilor tractului respirator, cu accent pe prevenția și controlul evoluției acestora.

## VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR (VSR)

În 1956, Morris și colab au publicat o lucrare asupra unui virus care a determinat o infecție a căilor respiratorii superioare la cimpanzei. Agentul patogen a fost numit *chimpanzee coryza agent* datorită faptului că virusul a fost izolat de la cimpanzeii cu coriză. Un virus similar a fost izolat curând după aceea de la un copil cu pneumonie și numele a fost schimbat, denumirea sa – VSR – reflectând tendința celulelor infectate cu VSR, *in vitro*, de a fuziona și de a forma sinciții. VSR este un virus ARN care codifică 10 proteine virale și prezintă 2 subgrupe (A și B), fiecare cu genotipuri multiple ce pot circula în cursul „izbuștirilor” anuale ale bolii, deși nu se asociază cu o boală severă, neexistând nici o corelație între genotip (A sau B) și severitatea bolii (Hall și colab, 1990; Martinello și colab, 2002).

VSR este cauza principală de spitalizare a sugarilor și copiilor cu boli ale tractului respirator. Evoluția infecției cu VSR variază de la infecții ușoare ale tractului respirator superior, care apar la aproximativ 75% dintre copiii infectați, la boli amenințătoare de viață la un mic procentaj de pacienți (Meissner și colab, 2003). Anual în SUA, infecția cu VSR este estimată

ca variind între 50% și 90% dintre cele aproximativ 120.000 de spitalizări, fiind considerate ca bronșiolite și între 20% și 50% dintre copiii spitalizați fiind atribuite pneumoniei (Shay și colab, 1999).

În cursul perioadei de 17 ani (1980 – 1996), rata de spitalizare pentru bronșiolite la sugar (în primele 12 luni de viață) a crescut mai mult de două ori, în timp ce rata de spitalizare pentru alte boli respiratorii (pneumonie, astm) a evidențiat mici modificări (Shay și colab, 1999). Aproximativ 500 de decese determinate de VSR apar în fiecare an și cele mai multe apar la pacienții fără risc crescut (Shay și colab, 2001). „Izbucnirile“ bolii nozocomiale cu VSR în secțiile de pediatrie continuă să fie o problemă serioasă când măsurile eficiente de control al infecției nu sunt urmărite (McCarney și colab, 2000). Examenle serologice demonstrează că la vârsta de 2 ani, peste 90% dintre copii au fost deja infectați cu VSR cel puțin o dată. Reinfectia în cursul vieții este comună, indicând că imunitatea după o infecție naturală cu VSR este inadecvată. Dacă infecția cu VSR realizată precoce, în cursul vieții, predispune la o boală reactivă a căilor aeriene, ca o consecință, este o problemă importantă, dar nerăzolvată (Martinez, 2003). Boala tractului respirator inferior cu VSR (bronșiolită, pneumonie) apare primar la copiii sub vârsta de 1 an. Sugarii născuți prematur și sugarii prematuri cu boli cronice pulmonare constituie grupe cu risc crescut, având o rată de spitalizare de aproximativ cinci ori mai mare față de rata de spitalizare a sugarilor sănătoși născuți la termen (Meissner și colab, 2004). O serie de factori situează sugarii născuți prematur la risc pentru boală severă cu VSR, incluzând o lipsă relativă a anticorpilor materni, un răspuns imun imatur și o subdezvoltare a plămânilor cu bronșiole mici și reducerea „suprafeței“ pulmonare (Meissner și colab, 2004). Transferul anticorpilor materni apare, în mod principal, după a 28-a săptămână de sarcină, astfel nou-născuții anterior acestui termen vor avea probabil o concentrație de anticorpi mai scăzută. În plus, concentrația de anticorpi materni față de VSR demonstrează o variație sezonieră și sugarii născuți în perioada de declin precoce sau curând după debutul sezonier al VSR sunt mult mai probabil să fie născuți de mame cu concentrație serică scăzută de anticorpi (LeSaux și colab, 2003). O concentrație scăzută de anticorpi față de VSR se corelează cu susceptibilitate crescută la o infecție severă cu VSR la sugari (Glezen și colab, 1981).

Bolile congenitale de cord în SUA apar în 4-8 cazuri din 1000 nou-născuți vii. Morbiditatea și mortalitatea cauzate de infecția cu VSR sunt crescute la copiii sub vârsta de 2 ani cu tulburări hemodinamice caracteristice bolilor congenitale de cord, incluzând copiii cu shunt-uri largi stânga-dreapta, copiii cu hipertensiune

pulmonară mai mare decât jumătate din presiunea sistemică, cei cu boală de cord cianogenă sau cu o boală cardiacă complexă cum ar fi ventriculul unic (Feltes și colab, 2003). Alte grupe de pacienți – cum ar fi cei ce sunt pregătiți pentru transplant medular sau copiii leucemici ce fac chimioterapie – au o rată de spitalizare înaltă secundar infecției cu VSR (Meissner, 2003). Media zilelor de spitalizare și intensitatea îngrijirilor pentru copiii din grupele cu risc crescut poate fi mult mai mare decât a copiilor sănătoși.

În emisfera nordică și în particular în SUA, VSR circulă predominant în intervalul noiembrie – martie (Meissner și colab, 2004). În SUA inevitabilitatea sezonieră a VSR este predictibilă, dar severitatea sezonului, timpul debutului, vârful de activitate și finele sezonului nu pot fi predictibile cu precizie. În această privință pot fi variații substanțiale în sincronizarea „izbucnirilor“ infecției cu VSR de la an la an în aceeași comunitate și între diverse comunități în același an, și chiar în aceeași regiune. Aceste variații apar, totuși, în modelele de izbucnire ale infecției cu VSR, de obicei începând în noiembrie sau decembrie, cu un vârf în ianuarie sau februarie și un final la sfârșitul lunii martie sau în aprilie (Mullins și colab, 2003).

În ciuda importanței VSR ca agent patogen, opțiunile pentru prevenire și tratament ale bolii sunt limitate. Ribavirina, în aerosoli, a fost recomandată în 1986 pentru terapia copiilor spitalizați cu infecție cu VSR a tractului respirator inferior. Din cauza costului crescut și datelor contradictorii privind eficacitatea, acest medicament nu este larg utilizat. Un vaccin rămâne cea mai practică măsură de reducere a gravității bolii atribuite VSR; s-a dovedit însă dificil de realizat un vaccin efectiv pentru copiii mici, care să producă o imunitate protectivă și care să nu accentueze infecția naturală (Durbin și colab, 2003). În schimb, progrese remarcabile s-au realizat prin imunoprofilaxia pasivă contra VSR. În mai puțin de 10 ani, imunoprofilaxia pasivă s-a dezvoltat, evoluând de la „trialuri“ clinice cu imunoglobuline standard, pe cale i. v., la utilizarea de globuline policlonale VSR hiperimune pe cale i.v. (RespiGam), apoi la anticorpi monoclonali *murine humanized* (*palivizumab*) cu acțiune potentă *in vitro* și *in vivo* asupra VSR (Meissner și colab, 2003; Johnson și colab, 1997).

US Food and Drug Administration a autorizat *palivizumab* în 1998 pentru administrare intramusculară pentru prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior cu VSR la sugarii și copiii cu risc crescut. Rezultatele după recomandarea *palivizumab* pe 2789 sugari și copii, născuți prematur, copii cu boli pulmonare cronice sau boli congenitale de cord au evidențiat o reducere a ratei de spitalizare în infecțiile cu VSR de 39% de la 78% în diferitele grupe citate (Feltes și

colab, 2003; *The Impact – RSV study group, Pediatrics*, 1998, 102, 531-537).

Rezultatele după utilizarea *palivizumab*-ului, studiile observaționale au sugerat că imunoprofilaxia lunară cu acest preparat poate reduce rata de spitalizare a copiilor cu infecție cu VSR, care a fost mult redusă, mult mai evident decât ratele de spitalizare raportate de *trialurile* clinice (Romero, 2003).

În ciuda faptului că rata cea mai înaltă de spitalizare a infecției cu VSR apare la sugarii cu risc crescut, cei mai mulți sugari spitalizați cu infecție severă cu VSR sunt copii ce au fost anterior sănătoși și erau născuți la termen. Studiile confirmă că prematuritatea, bolile congenitale de cord, bolile pulmonare cronice la prematuri și vârsta mică la începutul sezonului infecției cu VSR constituie factori de risc major pentru spitalizarea copiilor cu infecție cu VSR (Meissner și colab, 1999).

Cu cât numărul de membri din casă este mai mare, cu atât riscul de expunere la secrețiile respiratorii infectate este, de asemenea, crescut. Numeroși alți factori de risc au fost asociați cu boala severă cu VSR, incluzând: genul (masculin > feminin), statusul socio-economic, îngrijirile zilnice insuficiente, expunerea pasivă la fumul de tutun, absența alăptării la sân, educația maternă limitată și malnutriția.

AAP (*Academia Americană de Pediatrie*) a publicat o serie de ghiduri pentru selectarea sugarilor cu risc crescut, care sunt cel mai probabil beneficiari ai profilaxiei lunare cu *palivizumab* (*Pediatrics*, 2003, 112, 1442-1446).

Un aspect crucial al prevenției infecției cu VSR la sugarii cu risc crescut este educația părinților și a persoanelor ce îngrijesc copilul în ceea ce privește realizarea măsurilor privind scăderea expunerii sugarilor la infecția cu VSR. Sugarii cu risc crescut trebuie să fie excluși din situații în care expunerea la infecția cu VSR nu poate fi controlată, cum ar fi centrele de îngrijire zilnică. Accentul pus pe igiena mâinilor este important în toate situațiile, ca și expunerea la fumatul pasiv, care trebuie evitată.

## VIRUSURILE GRIPALE

Virusurile gripale sunt virusuri ARN sense-negative ce conțin opt segmente de ARN care codifică 10 proteine virale. Genomul segmentat/fragmentat este una dintre manifestările cheie ce explică capacitatea virusurilor gripale de a suferi modificări antigenice și cauza anual „izbucniri“ ale bolii.

Virusurile gripale sunt clasificate în 3 tipuri (A, B și C), pe baza diferențelor antigenice în proteina nucleocapsidei. Tulpinile tip A infectează omul și animalele și sunt asociate cu boli foarte severe ce determină

epidemii sau pandemii. Virusurile gripale A sunt clasificate în subtipurii bazate pe cele două glicoproteine de suprafață, hemaglutinina și neuraminidaza. Tulpinile tip B tind să determine boli mai puțin severe decât tipul A, nu circulă la animale și nu sunt clasificate în subtipurii. Tulpinile tip C determină boli ușoare și au un impact mic asupra sănătății publice.

Cele două glicoproteine majore de suprafață ale virionului gripal sunt importante în înțelegerea epidemiologiei, patogenezii și tratamentului. Hemaglutinina glicoproteinică permite atașarea virală la celulele epiteliale respiratorii care ajută/susține replicarea virusului gripal. Neuraminidaza glicoproteinică posedă o activitate enzimatică care separă reziduurile acidului sialic, esențială pentru eliberarea eficientă a descendenților virionilor care „evadează“ din celulele infectate. Anticorpii dirijați contra proteinelor – hemaglutinina și neuraminidaza – conferă imunitate față de tulpinile specifice ale gripei.

„Izbucnirile“ anuale ale gripei apar din cauza tipurilor A și B care „suferă“ modificări antigenice constante, clasificate fie ca simple, minore, „alunecări“ (*antigenic shift*), fie ca „alunecări“ profunde, majore (*antigenic drift*). *Antigenic drift* se referă la mutații (substituirii sau deleții nucleotidice) în genele hemaglutininei sau neuraminidazei. Noile tulpini antigenice ies în evidență, circulă și sunt înlocuite de noile tulpini care își fac apariția și împotriva cărora populația are o imunitate limitată. În raport cu extinderea variației antigenice de la tulpină la tulpină, noile virusuri circulante determină „izbucniri“ ale bolii mai mult sau mai puțin severe.

*Antigenic shift* se referă la un mecanism diferit prin care o nouă tulpină de virus gripal își face apariția brusc. Virusurile tip A cu gene codificate pentru diferite subtipurii de hemaglutinină și neuraminidază se găsesc la diverse gazde, incluzând păsări, cai, porci și oameni, deși păsările sunt considerate a fi rezervorul natural.

În prezent sunt descrise 15 subtipurii distincte imunologic de hemaglutinină și 9 subtipurii distincte de neuraminidază. Dacă o nouă genă ce codifică pentru neuraminidază sau hemaglutinină este „câștigată“, o nouă tulpină virală începe să circule. *Antigenic shift* (modificare profundă, majoră antigenică) apare mai puțin frecvent decât *antigenic drift* („simple alunecări“). *Antigenic shift* nu a fost descris în gripa cu virusul B.

În climatul temperat, boala ca rezultat al activității virusului influenza, în decurs de 28 de ani atinge un vârf între sfârșitul lunii decembrie și începutul lunii martie. Vârful de activitate a virusului gripal variază de la 4% în noiembrie la 14% în decembrie, 21% în ianuarie, 43% în februarie, 10% în martie, 4% în aprilie

și 4% în mai (*Center For Disease Control and Prevention – CDC*).

Anual, gripa este responsabilă de aproximativ 36.000 decese în USA; aproximativ 200.000 de spitalizări apar anual din cauza complicațiilor gripei.

O serie de studii au stabilit că între vârsta de 6 luni și 23 de luni copiii au un risc crescut pentru gripă, situație care necesită spitalizare. Cifrele sunt dificil de determinat din cauza suprapunerii sezoniere a VSR cu virusurile gripale.

În cursul „izbucnirilor“ epidemice de gripă, ratele cele mai crescute ale atacurilor apar la copiii de vârstă școlară, ce depășesc 30% față de rata „atacurilor“ la adulți care ating în medie 10%-20% în anii interepidemici (*Center For Disease Control and Prevention, 2003*). Familiile cu copii de vârstă școlară au de 2 ori mai mare „experiența“ gripei în raport cu copiii mai în vârstă, fapt ce reflectează importanța copiilor mai tineri în transmiterea gripei în comunitate. Pacienții pot fi infectați cu 24 de ore anterior debutului simptomelor și continuă să răspândească virusul prin secrețiile nazale timp de aproximativ 5 zile după debutul simptomelor. Copiii mici pot să răspândească virusul pe perioade mai lungi de timp. Vizitele medicale anuale la nivelul medicului de familie din cauza complicațiilor gripei variază de la 6% la 29% dintre copii, în raport cu virulența tulpinilor circulante de virus și în relația dintre vaccin și tulpinile circulante de virus. Complicațiile infecțiilor gripale sunt estimate între 10-30% în evoluția sub terapia cu antibiotice a copiilor infectați. În 2004, din cauza riscului crescut al infecției gripale la copilul tânăr, *Advisory Committee on Immunization Practice to the CDC* și *American Academy of Pediatrics* au modificat recomandările de rutină anuale ale vaccinării antigripale, în sensul includerii copiilor de la vârsta de 6 luni la 23 de luni (*Center for Disease Control and Prevention, MMWR – Morb Mortal Wkly Rep 2003, 52 (RR-8): 1-36*).

Transmiterea virusului gripal este rezultatul răspândirii secrețiilor respiratorii generate de tuse, strănut sau vorbit. Inhalarea micilor particule răspândite în

atmosferă este la originea celor mai multe infecții. Transmiterea virală, de asemenea, poate apărea prin contact direct cu secrețiile contaminate. Gripa are o incubare scurtă – de 18-72 de ore, cu o scurtare a perioadei după expunerea la un inocul foarte mare. Infecția gripală începe tipic brusc cu febră, urmată de mialgii, stare de indispoziție, astenie marcată, cefalee, tuse neproductivă, rinită și dureri faringiene (tabelul 1).

În perioada de stare, semnele și simptomele domină; sindromul cataral respirator poate fi mai discret. Febra este înaltă și durează 3-5 zile (o durată mai lungă are semnificația unei complicații). Curba termică prezintă deseori un aspect difazic, denumit „V“ gripal. Faciesul copilului bolnav este ușor congestionat, cu conjunctive injectate, ochi lacrimoși și fotofobie. Uneori apare herpes labial. Cefaleea este constantă și intensă, dominând în regiunea frontală și supraorbitală. Durerile oculare la apăsarea globilor oculari sunt caracteristice în gripă. Durerile musculare sunt puternice. Astenia este constantă, mergând până la adinamic. Apar tulburări de somn (insomnie sau somnolență), alteori apatie, iritabilitate sau chiar agitație.

Manifestările respiratorii uzuale, uneori pot lipsi; de obicei apare un catar nazal, iar faringele este congestionat; uneori apar simptome de laringo-traheită sau de bronșită. Pulsul este regulat, uneori apare bradicardie, tensiunea arterială este ușor scăzută. Tulburările digestive constau în inapetență, greață, uneori vărsături, limbă uscată și acoperită de un depozit alb (realizează aspectul de „limbă de porțelan“).

Mai puțin frecvente, *complicațiile gripei* pot fi:

- *respiratorii*: laringită gripală (crup gripal), pneumonie gripală sau infectată secundar; otită medie și sinuzită (mai puțin severe). Pneumonia virală gripală primară se manifestă prin debut rapid cu tuse și dispnee; se asociază cu o rată înaltă de morbiditate. În contrast, pneumonia bacteriană secundară, determinată de pneumococ, streptococul grup A beta-hemolitic sau de stafilococul auriu, asociază febră și simptome fizice de condensare lobară. Alte complicații pulmonare la copii includ crupul și

**Tabelul 1**

*Semne și simptome clinice în gripă versus guturai*

Semne și simptome	Gripă	Guturai
Debut	Brusc	Gradat
Febră	39°C >3 zile	Rar
Tuse	Poate deveni severă	Rar comună
Cefalee	Proeminentă	Rară
Mialgii	Severe	Ușoare
Oboseală	Oboseală cu durată >10 săptămâni	Ușoară
Epuizare extremă	Precoce și proeminentă	Rară
Disconfort toracic	Comun	Ușor
Obstrucție nazală	Uneori	Comună
Strănut	Uneori	Comun
Dureri în gât (faringe)	Uneori	Comune

bronșiolita. Copiii cu un istoric de astm pot prezenta o exacerbare;

- miozita, în special a mușchilor gastrocnemian și solear, este o complicație cunoscută a gripei;
- mioglobinuria cu progresiune la insuficiență renală, care apare rar;
- miocardita și pericardita, de asemenea, sunt complicații rare;
- complicațiile SNC ce includ: sindromul Guillain-Barré, mielita transversă, encefalita postinfecțioasă și encefalopatia necrozantă (Weitkamp și colab, 2004).

Cele mai importante mijloace de control ale gripei sunt imunizarea activă fie cu vaccinul trivalent inactiv omorât (TIV) sau cu vaccinul gripal viu atenuat (LAIV – *live attenuated influenza vaccine*) (MMWR, 2003, 52, 1-36; Rennels și colab, *Pediatrics*, 2002, 110: e 80-98). Când vaccinul și tulpinile epidemice sunt bine armonizate, vaccinul conferă protecție în 70-90% dintre cazuri la vaccinați. Timpul optim pentru vaccinare este între începutul lunii octombrie și sfârșitul lunii noiembrie. Grupele țintă pentru vaccinare antigripală sunt prezentate în tabelul 2.

Anticorpii protectori se dezvoltă în decurs de 2 săptămâni după vaccinare. Imunogenicitatea unei singure doze de vaccin la copii este limitată, în special dacă aceștia nu au fost vaccinați anterior sau infectați de virusul influenza. Două doze de vaccin intramuscular trebuie să fie administrate la cel puțin o lună distanță la copiii sub vârsta de 9 ani (tabelul 3). Durata imunității este probabil mai mică de 12 luni, astfel vaccinare este necesar să se efectueze anual pentru mărirea răspunsului imun și a realiza imunitatea față de noile tulpini antigenice. Rata de spitalizare secundară infecției gripale la sugarii sub vârsta de 6 luni poate fi mai mare de 10% (Neuzil și colab, 2000). Vaccinul antigripal nu este recomandat pentru această grupă de vârstă, cu toate că vaccinul nu a fost evaluat la acești copii. Este important de a vaccina contactii acestor copii, sugarii cu risc crescut. Cel mai frecvent efect advers al vaccinării este sensibilitatea dureroasă la sediul vaccinării, care apare între 10 și 64% dintre cazuri. Febra, mialgia, starea de indispoziție apar cel mai frecvent la copiii preșcolari și școlari care nu au fost expuși anterior antigenelor virusului gripal.

Tabelul 2

## Grupe țintă pentru vaccinarea antigripală

1. Bolile pulmonare cronice, incluzând astmul
2. Boli cardiace semnificative hemodinamic
3. Urmărire regulată medicală sau spitalizare în următoarele cazuri:
  - Boli metabolice, incluzând diabetul zaharat
  - Disfuncție renală
  - Hemoglobinopatie
  - Imunosupresie datorită terapiei medicale sau infecției cu HIV
4. Persoane în vârstă de 6 luni-8 ani care au primit terapie cu aspirină pe termen lung
5. Femei care vor fi gravide în cursul sezonului infecției gripale
6. Copiii în vârstă de 6-23 luni
7. Persoane ≥ vârsta de 65 de ani
8. Persoane ≥ vârsta de 50 de ani când aprovizionarea cu vaccin este adecvată
9. Contacte strânse ale persoanelor cu risc crescut, incluzând familia și alte contacte strânse ale sugarilor sub vârsta de 6 luni
10. Personalul medico-sanitar ce îngrijește bolnavii
11. Oricui care dorește să își reducă riscul de infecție gripală

Tabelul 3

## Schema de vaccinare antigripală

Grupa de vârstă	Doza (ml)	Numărul de doze
6 – 35 de luni	0,25	1 sau 2
3 – 8 ani	0,50	1 sau 2
≥ 9 ani	0,50	1

Vaccinul antigripal trivalent administrat prin spray nazal a fost recomandat de *Food and Drug Administration* în 2003 (tabelul 4).

Avantajele vaccinului antigripal viu atenuat (LAIV) sunt: evitarea injecției intramusculare și a protecției posibil mai mare față de tulpinile mutante decât cele realizate de TIV (MMWR, 2003, 52 (RR-8), 1-36; Belshe și colab, 2000).

Medicamentele antivirale pentru terapie sau profilaxie nu constituie înlocuitori pentru vaccinare. În prezent, sunt recomandate 4 medicamente antivirale în gripă; amantadina, rimantadina, zanamivirul și oseltamivirul. Sunt aprobate în tratamentul gripei la copii sub vârsta de 13 ani (tabelul 5).

Când terapia este instituită în cursul primelor 2 zile de viață, toate cele 4 medicamente citate sunt eficiente, în mod similar, în reducerea duratei simptomelor cu aproximativ 1 zi (*Center for Disease Control and Prevention*, 2003, 52, (RR-8), 1-36).

Tabelul 4

## Comparație întru vaccinul antigripal viu atenuat versus vaccinul antigripal trivalent omorât inactivat

Factor	LAIV	TIV
Cale	Spray intranasal	Injecție intramusculară
Tipul vaccinului	Virus viu	Virus omorât
Numărul de tulpini în vaccin	2 tipuri A și 1 tip B	2 tipuri A și 1 tip B
Tulpina vacinală <i>updated</i>	Anual	Anual
Vârsta și riscul	Persoane sănătoase în vârstă între 5 și 49 ani	Persoane ≥ 6 luni vârstă

Legendă: LAIV = live attenuated influenza vaccine; TIV = trivalent influenza vaccin

**Tabelul 5**

Medicamente antivirale utilizate în infecțiile gripale

	Amantadina	Rimantadina	Zanamivir	Oseltamivir
Virusul	A	A	A și B	A și B
Administrare	Orală	Orală	Inhalare	Orală
Indicație terapeutică	≥ 1 an	≥ 13 ani	≥ 7 ani	≥ 1 an
Indicație profilactică	≥ 1 an	≥ 1 an	Nerecomandat	≥ 13 ani
Efecte adverse	SNC, TGI	TGI	Bronhospasm	Grețuri, vărsături

Legendă: SNC – sistem nervos central; TGI – tract gastrointestinal

Terapia antivirală cu *oseltamivir* sau *zanamivir* s-a demonstrat că scade cazurile de otită medie asociată gripei ca și utilizarea de antibiotice la copii.

Amantadina, rimantadina și oseltamivir sunt cele 3 medicații antivirale aprobate pentru chimioprofilaxia gripei la copii (*Center for Disease Control and Prevention*, 2003, 52, (RR-8), 1-36; Rennels și colab, 2002; *Center for Disease Control and Prevention*, 1991, 48, RR-14, 1-9).

Orice copil în vârstă de 1 an sau peste, cu o infecție gripală severă, potențial amenințătoare de viață, trebuie tratat cu medicația antivirală. Orice copil în vârstă de 1 an sau peste, care este „la risc“ pentru complicații severe ale infecției gripale trebuie să fie tratat cu medicația antivirală, ideal în cursul a 48 de ore de la debutul simptomelor.

Tratamentul copiilor care nu prezintă un tablou clinic care nu are un risc crescut pentru complicații severe poate, de asemenea, beneficia de terapia antivirală în primele 48 de ore de la debutul simptomelor. Tratamentul gripei tip A sau al gripei al cărei tip nu este cunoscut, beneficiază de terapia cu oseltamivir sau zanamivir, care reduce riscul dezvoltării izolatelor amantadine-rezistente, care ar putea să fie transmise la contacti (Rennels și colab, 2002; Hedrick și colab, 2000; Whitely și colab, 2001).

Persoanele care trăiesc sau lucrează într-o instituție de îngrijire pentru persoanele cu risc crescut de complicații severe trebuie să primească profilaxie în cursul unei izbucniri instituționale a gripei.

Profilaxia, de asemenea, poate fi luată în considerație la: persoanele cu risc crescut care nu pot fi vaccinate; persoanele vaccinate cu risc crescut care sunt expuse în cursul a 2 săptămâni de la imunizare (anterior perioadei pentru un răspuns adecvat prin anticorpi; persoanele cu imunosupresie care nu pot răspunde la vaccin și cei care nu pot obține vaccinul (Rennels și colab, 2002; Hedrick și colab, 2000; Whitely și colab, 2001).

Pentru profilaxia împotriva gripei de tip A, este recomandată amantadină sau rimantadină; este încurajator, deoarece are o mare disponibilitate și un cost scăzut, comparativ cu inhibitorii neuraminidazei.

Pandemiile de gripă reprezintă o izbucnire bruscă și extensie rapidă pe mapamond a noi tulpini de virus gripal care determină o disrupție socială extensivă și

o boală severă cu o mortalitate relativ crescută în epidemiile anuale tipice. Trei pandemii gripale au apărut în ultimul secol [1918-1919 în Spania cu virusul tip A (H1N1); 1957-1958 în Asia cu virusul tip A (H2N2); 1968-1969 în Hong Kong cu tipul A (H3N2)]. Apariția unei noi pandemii poate fi inevitabilă. Se estimează că 200 de milioane de oameni ar putea fi infectați în cursul viitoarei pandemii (CDC proiect). Între 300.000 și 800.000 de persoane în SUA ar putea fi spitalizate, cu o mortalitate între 88.000 și 300.000 de cazuri.

Tipul A al virusului gripal este capabil să infecteze diferite specii de animale, incluzând păsările, porcii, caii, balenele și oamenii.

Păsările sunt considerate a fi gazda naturală a virusurilor gripale, deoarece toate subtipurile cunoscute ale virusului gripal A au fost izolate de la păsări. Păsările sălbatice, în general, nu dezvoltă simptome când sunt infectate cu virusul gripal. În contrast, păsările domestice, cum ar fi puii de găină și curcile/curcanii, frecvent se îmbolnăvesc sau mor când sunt infectați. Virusul gripal supraviețuiește în intestin și este răspândit în salivă, secrețiile nazale și fecalele păsărilor, deși extensia oral-fecală a virusului la păsările susceptibile este cea mai comună cale de transmitere. Transmiterea gripei aviare direct de la păsări la om, în general, nu apare. Prima relatare a infecției umane prin intermediul gripei aviare (H5N1) a apărut în 1997 în Hong Kong. În cursul acestor „izbucniri“ epidemice, 18 oameni au fost infectați și 6 au decedat. Uciderea a 1,5 milioane de păsări (pui de găină) în Hong Kong a îndepărtat rezervorul de virus și a constituit un sprijin în controlul epidemiei. Peste 100 de milioane de păsări (pui de găină) au murit sau au fost ucise. La începutul anului 2004, extinderea epidemiei de gripă aviară cu virusul H5N1 a afectat Cambodgia, China, Indonezia, Japonia, Laos, Coreea de Sud, Thailanda și Vietnam. Peste 100 de milioane de păsări au murit ori au fost ucise pentru a controla epidemia de gripă aviară. În vara anului 2004, al doilea val al bolii cauzate de virusul H5N1 a fost raportat la păsările de curte din China, Indonezia, Thailanda și Vietnam. Dacă tulpinile virusului H5N1 câștigă abilitatea de transmitere eficientă de la om la om, această tulpină ar putea determina următoarea pandemie. CDC recomandă testarea tulpinilor virusului H5N1 la pacienții cu pneumonie confirmată radiologic sau cu o boală severă respiratorie, la

care nu s-a stabilit diagnosticul și la care există un istoric de călătorie în ultimele 10 zile ale debutului simptomelor, într-o localitate la țară cu o cunoscută/documentată gripă aviară cu virusul H5N1 la puii de găină.

## METAPNEUMOVIRUSURILE UMANE

Metapneumovirusurile umane au fost identificate ca o cauză a bolilor tractului respirator în 2001 (van den Hoogen și colab, *Nat Med*, 2001, 719-724). Spectrul bolii și epidemiologia acestor virusuri ARN se aseamănă cu cele ale VSR.

O serie de date sugerează că virusul poate determina spitalizarea copiilor la o rată care este secundară numai VSR (Mullins și colab; Williams și colab, 2004; van den Hoogen și colab, 2004).

Metapneumovirusurile umane determină boli ale tractului respirator superior și inferior cu manifestări clinice care includ: coriză, bronșiolită, pneumonie, crup și exacerbarea bolilor respiratorii reactive. Rezultatele studiului *New Vaccine Surveillance* au demonstrat că 4% din 668 copii spitalizați erau infectați cu metapneumovirusuri umane și că necesarul suplimentării oxigenului și ventilației mecanice era similar cu acela al copiilor infectați cu VSR (Mullins și colab, 2004). Deși cele mai severe infecții ale tractului respirator inferior apar la copii în primul an de viață, reinfecția simptomatică cu metapneumovirusuri umane pare a fi comună. Factorii de risc pentru bolile severe determinate de metapneumovirusurile umane sunt similari cu factorii de risc asociați cu bolile severe determinate de VSR. Cele mai multe cazuri de boli ale tractului respirator inferior apar ulterior vârstei de 1 an, deși vârsta medie a copiilor infectați cu metapneumovirusuri umane într-un studiu pe copii spitalizați era mai mare decât vârsta copiilor infectați cu VSR (3 luni versus 11,5 luni) (Mullins și colab, 2004). Similar cu VSR, incidența infecției cu metapneumovirusuri umane este mai mare în cursul iernii și începutul primăverii, deși activitatea metapneumovirusurilor umane pare să prezinte un vârf mai tardiv decât vârful activității VSR. Nu este disponibil nici un vaccin pentru infecția cu metapneumovirusuri umane. Prevenția bolii la unele populații cu risc crescut cu anticorpi administrați pasiv pare să fie o opțiune până la realizarea unui vaccin.

## VIRUSURILE PARAINFLUENZA

Virusurile parainfluenza care infectează omul sunt clasificate în 4 categorii – tipurile 1-4, pe baza caracteristicilor genetice și antigenice (Henrickson, 2003). Virusurile parainfluenza 1-3 sunt cauze importante

ale infecțiilor respiratorii superioare și inferioare la sugari și copii, în timp ce virusul parainfluenza 4 este izolat rar și rareori se asociază cu o boală severă. Deși cele mai multe infecții cu virusurile parainfluenza la copiii sănătoși sunt limitate la tractul respirator superior, virusurile parainfluenza 1-3 sunt izolate de la 9% la 30% dintre copiii spitalizați cu boli respiratorii virale ale tractului respirator inferior. Ca și VSR, infecția primară este mai probabil să fie asociată cu o boală severă la copii, în timp ce infecțiile recurente tipice determină o îmbolnăvire ușoară, în special la adulți. La pacienții imunodeprimați, cum sunt cei cu transplant de măduvă osoasă sau cu transplant de organe solide, pneumonia este asociată cu o rată de mortalitate crescută.

Studiile epidemiologice sugerează că virusurile parainfluenza 1 și 2 determină boala în lunile de toamnă ale anilor alternativi (Knott și colab, 1994; Reed și colab, 1997).

Virusul parainfluenza 3 tinde să fie endemic în tot cursul anului, cu un „vârf“ de activitate primăvara și la începutul verii. Cele mai multe infecții simptomatice datorită virusurilor parainfluenza apar între vârsta de 6 luni și 3 ani, deși virusul parainfluenza 3 este o cauză importantă a bronșiolitei în primele 6 luni de viață. Simptomele infecției căilor respiratorii superioare secundare virusurilor parainfluenza 1-3 tind să fie similare și constau în: coriză, tuse, conjunctivită, răgușeală și febră. Manifestările bolii tractului respirator inferior secundar virusului parainfluenza includ crupul, bronșiolita și pneumonia.

Eforturile de control ale bolii prin vaccinare sunt lente ca progres. Vaccinurile inactivate au fost însoțite de succese limitate (Durbin și colab, 2003). Experiența cu vaccin viu atenuat este promițătoare (Karron și colab, 2003).

## CORONAVIRUSURILE

Coronavirusurile au fost clasificate în 4 grupe bazate pe caracteristicile antigenice și genetice. Coronavirusurile sunt cunoscute de câteva decade ca o cauză a bolilor respiratorii și enterice la oameni și animale. Coronavirusurile umane OC43 și 229E determină sindromul *common cold* cu simptome similare aceloră determinate de infecția cu rinovirusuri. Simptomele comune includ: stare de indispoziție, cefalee, rinoree, „dureri în gât“ și tuse ce durează 6-7 zile. Febra este frecvent absentă. Infecția asimptomatică este obișnuită, în timp ce manifestările din partea tractului respirator inferior la sugari și copii sunt neobișnuite. În climatele temperate, infecțiile cu coronavirusuri sunt mai comune iarna și primăvara decât vara și toamna. Deoarece există multiple tulpini de coronavirusuri

și, deoarece reinfecția este comună, dezvoltarea unui vaccin este improbabilă.

În noiembrie 2002, prima raportare a unei pneumonii atipice a fost raportată în China în provincia Guangdong. În mai puțin de 1 an, peste 8.000 de pacienți (cei mai mulți adulți) din 26 de țări au fost diagnosticați cu sindromul SARS (*severe acute respiratory syndrome*). În decurs de câteva luni a fost depistat agentul etiologic al SARS care s-a demonstrat că este un coronavirus (SARS-CoV). Acest virus este știut în prezent, că circulă la animale, în special la *palm civets* (Ksiazek și colab, 2003; Peris și colab, 2003). Datele seroepidemiologice sugerează că SARS-CoV nu infectează mai întâi oamenii. SARS prezintă un exemplu dramatic de apariție bruscă a unui nou virus respirator uman provenind de la o sursă animală. Perioada de incubatie a SARS este de aproximativ 2-10 zile. Luarea unor măsuri adecvate de control a infecției alături de măsurile publice privind sănătatea demonstrează că epidemiile posibile pot fi prevenite. SARS-CoV se răspândește prin picăturile provenite din secreții (nazale, respiratorii...) care vin în contact cu membranele mucoase ale persoanelor susceptibile. SARS-CoV pare a fi mult mai stabil decât alți agenți patogeni respiratori, ca VSR. Diareea apoasă profuză care conține virusul este o manifestare caracteristică a infecției și transmiterea fecal-orală poate fi o altă cale de transmitere (Ksiazek și colab, 2003).

Transmiterea bolii de la adulți la copii pare să fie rară. Infecția la copiii sub vârsta de 12 ani se asociază cu o boală ușoară și cu o rară rată de fatalitate decât infecția la adulți (Leung și colab, 2004). Boala la adolescenți se aseamănă cu boala de la adulți. SARS la pacienții peste vârsta de 65 de ani, în special la pacienții cu boli cronice, ca diabetul zaharat sau boala cardiacă, pot realiza rate de mortalitate care depășesc 50%.

## ADENOVIRUSURILE

Adenovirusurile sunt virusuri ADN observate pentru prima oară în țesutul adenoid uman în 1953; au fost identificate 49 de serotipuri. Adenovirusurile determină

o serie de simptome respiratorii ce includ coriza, faringita, amigdalita, bronșita, pneumonia și conjunctivita. Infecția predispozează la otită medie și sinuzită. Deși aceste virusuri pot produce „izbucniri” ale bolii sporadice, adenovirusurile nu sunt asociate cu evoluție sezonieră care caracterizează alte virusuri respiratorii. În contrast cu alte virusuri respiratorii care au tropism numai pentru tractul respirator, infecția cu adenovirusuri nu se limitează numai la tractul respirator, având capacitatea de a determina o afectare multiorganică, în special cu includerea tractului gastrointestinal, cordului și SNC.

Cele mai multe infecții respiratorii adenovirale sunt autolimitate și se rezolvă fără complicații pe termen lung. Nu există agenți antivirali autorizați pentru tratamentul infecțiilor adenovirale.

Un vaccin adenoviral viu pe cale orală cu 4-7 serotipuri pentru utilizare la soldați a fost disponibil pentru mulți ani, dar nu a fost studiat la civili. Acest vaccin nu este disponibil pe o perioadă mai lungă (Katz, 2000).

## RHINOVIRUSURILE

Rhinovirusurile sunt principala cauză a guturaiului. Imunitatea serotipică persistă după infecție, dar există peste 100 de serotipuri și nu există o protecție încruciată. Transmiterea infecției cu rhinovirusuri este comună la copiii școlari, care transmit infecția la membrii familiei. Vârful incidenței guturaiului secundar infecției rhinovirale în SUA apare toamna, când aproximativ 80% dintre cazurile de guturai sunt asociate cu culturi pozitive sau cu evaluarea prezenței *transcriptase polymerase chain reaction* pentru diagnosticul infecției cu rhinovirusuri. Simptomele la copilul mare și adult constau în rinoree, congestie nazală, dureri în gât (*sore throat*) și stare de indispoziție, infecția având o durată medie de 11 zile (Arruda și colab, 1997).

Nu există o autorizație a unui agent antiviral pentru tratamentul infecției rhinovirale, deși au fost studiate interferonul alfa și pleconarilul. Din cauza numeroaselor serotipuri, vaccinarea în infecțiile rhinovirale nu este practicabilă.

## BIBLIOGRAFIE

1. **American Academy of Pediatrics** – Revised indication of the use of palvizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*, 2003, 112, 1442-1446.
2. **Arruda E, Pitkaranta A, Witek TJ et al** – Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol*, 1997, 35, 2864-2868.
3. **Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM et al** – Efficacy of vaccination with live attenuated cold – adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr*, 2000, 136, 168-175.
4. **Centers for Disease Control and Prevention** – Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999, 48 (RR-14): 1-9.

5. **Centers for Disease Control and Prevention** – Prevention and control of influenza. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003, 52 (RR-8): 1-36.
6. **Durbin AP, Karron RA** – Progress in the development of RSV and parainfluenza virus vaccines. *Clin Infect Dis*, 2003, 37, 1668-1677.
7. **Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al** – Cardiac Synagis study group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*, 2003, 143, 532-540.
8. **Glezen WP, Paredes A, Allison JE et al** – Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low – income families in relationship to age, sex, ethnic groups and maternal antibody level. *J Pediatr*, 1981, 98, 708-715.
9. **Hall CB, Walsh EE, Schanbel KC** – Occurrence of group A and B of RSV over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis*, 1990, 162, 1283-1290.
10. **Hedrick JA, Barzilai A, Behre U et al** – Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis*, 2000, 19, 410-417.
11. **Henrickson KJ** – Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev*, 2003, 16, 242-264.
12. **Johnson S, Oliver C, Prince GA et al** – Development of humanized monoclonal antibody (MEDI – 493) with potent *in vitro* and *in vivo* activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*, 1997, 176, 1215-1224.
13. **Karron RA, Belshe RB, Wright PF et al** – A live human parainfluenza type 3 virus vaccine is attenuated and immunogenic in young infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 394-405.
14. **Katz SL** – A tale of two vaccines. *Clin Infect Dis*, 2000, 31, 671-672.
15. **Knott AM, Long CE, Hall CB** – Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13, 269-273.
16. **Kziazek TG, Erdman D, Goldsmith CS et al** – A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 2003, 348, 1953-1966.
17. **LeSaux N, Gaboury I, MacDonald N** – Maternal respiratory syncytial virus antibody titers: season and children matter. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 563-564.
18. **Leung C, Kwan Y, Ko P et al** – Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatrics*, 2004, 113, 535-543.
19. **Martinello RA, Chen MD, Weibel C et al** – Correlation between RSV genotype and severity of illness. *J Infect Dis*, 2002, 186, 839-842.
20. **Martinez FD** – Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, S 76-82.
21. **McCarney KK, Gorelick MH, Manning ML et al** – Nosocomial respiratory syncytial virus infection: the cost effectiveness and cost benefit of infection control. *Pediatrics*, 2000, 106, 520- 526.
22. **Meissner HC** – Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, S40-45.
23. **Meissner HC** – The unresolved issue of risk factors for hospitalization of infants with respiratory syncytial virus infection born after 33-35 weeks gestation. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, 821-823.
24. **Meissner HC** – Reducing the impact of Viral Respiratory Infections in Children. *Pediatr Clin North America*, 2005, vol 52, nr. 3, 695-710.
25. **Meissner HC, Anderson LJ, Pickering LK** – Annual vaccination in respiratory syncytial virus season and decisions regarding immunoprophylaxis with palivizumab. *Pediatrics*, 2004, 114, 1082-1084.
26. **Meissner HC, Long SS** – Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*, 2003, 112, 1447-1452.
27. **Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA et al** – Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized RSV monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18, 223-231.
28. **Morris JA, Blount RE, Savage RE** – Recovery of cytopathic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1956, 92, 544-550.
29. **Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA et al** – Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10, 700-705.
30. **Mullins JA, Lamonte AC, Bresce JS et al** – Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 857-862.
31. **Neuzil KM, Mellen BG, Wright PE et al** – The effect of influenza on hospitalization, outpatient visit and courses of antibiotic in children. *N Engl J Med*, 2000, 342, 225-231.
32. **Peris JSM, Yeun KY, Osterhaus ADME et al** – The acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 2003, 349, 2431-2441.
33. **Reed G, Jewett OH, Thompson J et al** – Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections otherwise healthy infants and young children < 5 years old. *J Infect Dis*, 1997, 175, 807-813.
34. **Rennels MB, Meissner HC** – Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics*, 2002, 110, e 80-98.
35. **Romero JR** – Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease form 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, S46-54.
36. **Shay DK, Holman RC, Newman RD et al** – Bronchiolitis associated hospitalization among United States children 1980-1996. *JAMA*, 1999, 282, 1440-1446.
37. **Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE et al** – Bronchiolitis associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus associated deaths among United States children (19790-1997). *J Infect Dis*, 2001, 183, 16-22.
38. **The Impact – RSV study group** – Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high – risk infants. *Pediatrics*, 1998, 102, 531-537.
39. **van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J et al** – A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*, 2001, 7, 719-724.
40. **van den Hoogen BG, Osterhaus ME, Pouchier RAM** – Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, S25-32.
41. **Weitkamp J, Spring MD, Brogan T et al** – Influenza A virus – associated acute necrotizing encephalopathy in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, 259-263.
42. **Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al** – Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. *JAMA*, 2001, 285, 748-754.
43. **Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ et al** – Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*, 2004, 350, 443-450.