

# Klinička slika

[Christian Hoffmann](#) i [Bernd Sebastian Kamps](#)

Prevod: Dimitrije Ponomarev

## Nekomplikovani grip čoveka

([Zeleni linkovi](#): Brezplatni članci sa punim tekstom)

Posle kratkog perioda inkubacije od 1 do 2 (do 4) dana, početak bolesti je obično nagao, sa tipičnim sistemskim simptomima: visoka temperatura i jeza, teška malaksalost, ekstremni umor i slabost, glavobolja ili bol u mišićima, kao i znaci od strane respiratornog trakta kao što je neproduktivni kašalj, gušobolja i rinitis ([CDC 2005](#)) (Tabele 1 i 2). Kod dece su česti i otitis media, mučnina i povraćanje ([Peltola 2003](#)). U retkim slučajevima prvi simptomi mogu biti atipični (febrilne konvulzije, [Ryan-Poirier 1995](#); bakterijska sepsa, [Dagan 1984](#)).

**Tabela 1. Tipični simptomi nekomplikovane influence**

Iznenadni početak

Sistemski: groznica, glavobolje, mijalgije (ekstremiteti, dugi mišići leđa, očni mišići; kod dece mišići listova), opšta slabost, prostracija

Respiratorni: suv kašalj, sekrecija iz nosa – može izostati kod starijih, kod kojih se umesto nje javljaju klonulost i konfuznost

Promuklost, suvoća ili bol u guši često se javljaju dok popušta intenzitet sistemskih simptoma

Krup (saamo kod dece)

Težina kliničke slike varira od afebrilnih respiratornih simptoma koji imitiraju običnu prehladu do teške prostracije bez značajnijih respiratornih simptoma i znakova, posebno kod starih. Težina simptoma povezana je sa intenzitetom febrilnosti.

Febrilnost i sistemski simptomi tipično traju 3 dana, ponekada 4-8 dana i postepeno jenjavaju; međutim, kašalj i malaksalost mogu se održavati više od 2 sedmice. Redak je drugi skok temperature. Fizički nalaz predstavljen je u tabeli 3. Pun oporavak može trajati 1-2 sedmice ili duže, posebno kod starijih.

**Tabela 2: Frekvenca osnovnih simptoma \***

Simptom	(%)
Temperatura $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$	68
Groznica**	90
Kašalj	93
Zapušenost nosa	91
Slabost	94
Gubitak apetita	92
Gušobolja	84
Glavobolja	91
Mialgija	94

\*Kod 2 470 pacijenata sa laboratorijski potvrđenom influencom (prilagođeno iz Monto 2000)

\*\*Definisano kao pacijentov subjektivni osećaj da ima povišenu temperaturu ili jezu

**Tabela 3. Fizički nalaz kod nekomplikovane influence**

Febrilnost: brzo dostiže vrh na  $38-40^{\circ}\text{C}$  (do  $41^{\circ}\text{C}$ , posebno kod dece), tipično traje 3 dana (do 4-8 dana), postepeno jenjava; retko se javlja drugi skok temperature

Lice: zajapureno

Koža: topla i vlažna

Oči: vodnjikave, crvene

Nos: sekrecija

Uši: otitis

Sluznice: hiperemične

Vratni limfni čvorovi: uvećani (posebno u dece)

Odrasli su zarazni već 24 sata pre pojave simptoma, pa do sedam dana kasnije. Deca su još zaraznija: mlađa deca šire virus nekoliko dana pre početka bolesti ([Frank 1981](#)) i mogu biti zarazna preko 10 dana ([Frank 1981](#)). Ozbiljno imunokompromitovane osobe mogu širiti virus nedeljama, pa i mesecima ([Klimov 1995](#), [Boivin 2002](#)).

Tokom perioda van epidemija respiratorni simptomi izazvani influencom teško se mogu razlikovati od simptoma izazvanih drugim respiratornim patogenima (videti Laboratorijski nalazi). Međutim, iznenadno javljanje bolesti, febrilnost, malaksalost i zamor karakteristično se razlikuju od obične prehlade (Tabela 4).

<b>Tabela 4. Influenca ili obična prehlada?</b>		
<b>Simptomi</b>	<b>Grip</b>	<b>Prehlada</b>
Febrilnost	Obično velika, traje 3-4 dana	Neuobičajena
Glavobolja	Da	Neuobičajena
Zamor i/ili slabost	Može trajati 2-3 sedmice	Blag
Bolovi	Česti i obično snažni	Laki
Iscrpljenost	Rano se javlja i ponekad je teška	Nikad
Zapušenost nosa	Ponekad	Uobičajena
Gušobolja	Ponekad	Uobičajena
Kašalj	Da	Neuobičajena
Neprijatnost u grudima	Uobičajena i ponekad snažna	Osrednja do umerena
Komplikacije	Bronhitis, pneumonija; u teškim slučajevima ugrožavaju život	Kongestija sinusa

## **Komplikacije humane influence**

Najčešća komplikacija influence je pneumonija, pri čemu je najčešći oblik sekundarna bakterijska pneumonija, a najteži – primarna influenza pneumonija. Uz to, tokom izbijanja često se javlja mešovita virusna i bakterijska pneumonija.

Influenca može pogoršati oboljenja pluća ili srca, ili druga hronična stanja. Infekcija influence javljala se udruženo i sa encefalopatijom ([McCullers 1999](#), [Morishima 2002](#)), transverzalnim mijelitisom, miozitisom, miokarditisom, perikarditisom i Rejeovim (Reye) sindromom.

## **Sekundarna bakterijska pneumonija**

Sekundarnu bakterijsku pneumoniju najčešće izazivaju *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*. Tipično, pacijenti se prvo tokom 2 do 3 dana oporavljaju od akutne influence pre nego što se javi novi porast temperature. Klinički simptomi i znaci u skladu su sa klasičnom bakterijskom pneumonijom: kašalj, gnojav iskašljaj, fizički i radiografski znaci konsolidacije. Etiologija se može odrediti bojenjem po Gramu i kultivacijom uzoraka sputuma. Hronična oboljenja srca i pluća, kao i odmakla životna dob, predisponiraju razvoju sekundarne bakterijske pneumonije. Za brzo izlječenje obično je dovoljno uvesti odgovarajući antibiotski režim.

## Primarna virusna pneumonija

Klinički se virusna pneumonija prezentuje kao akutna epizoda influence kod koje ne dolazi do spontane rezolucije. Klinička situacija se pogoršava sa upornom febrilnošću, dispnojom i cijanozom. U početku fizički nalaz može biti neupadljiv. U težim slučajevima ponekad se mogu čuti difuzni šumovi pukoti. U ovom stadijumu radiografija pokazuje difuzne intersticijske infiltrate i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), sa naglašenom hipoksijom. Titri na viruse su visoki u kulturama uzoraka respiratornih sekreta ili tkiva pluća.

Primarna influenza pneumonija sa krvarenjima u plućima bila je izražena odlika pandemije iz 1918. godine. Uz to, 1957. godine je utvrđeno da trudnice i osobe sa srčanim oboljenjem (mitralna stenoza) i hroničnim oboljenjima pluća imaju povišen rizik tokom pandemije.

## Mešovita virusna i bakterijska pneumonija

Mešovita influenza pneumonija ima kliničke odlike i primarne i sekundarne pneumonije. Najčešće se javlja kod pacijenata sa već postojećim hroničnim plućnim ili kardiovaskulnim oboljenjima. Kod nekih pacijenata tok lagano napreduje, drugi mogu imati prolazno poboljšanje, za kojim sledi klinička egzacerbacija. Lečenje je usmereno na eradikaciju bakterijskih uzročnika.

## Egzacerbacija hroničnog plućnog oboljenja

Infektivnim patogenima već dugo se priznaje značajna uloga u patogenezi hroničnih respiratornih oboljenja ([Monto 1978](#)). Kod pacijenata sa hroničnim bronhitisom, **klinička influenza infekcija** može dovesti do trajne umanjene funkcije pluća. Kod dece se influencom indukovana astma može kontinuirano pogoršavati tokom prvih dva dana bolesti a oporavak je tipično produžen (najmanje sedam dana) ([Kondo 1991](#)). Virus influence takođe je uključen u patogenezu napada astme kod odraslih ([Techtahl 1997](#)).

## Krup

Krup je tipična komplikacija gripa kod dece. Klinička slika krupa prouzrokovanog virusima gripa je mnogo teža nego kod krupa koji prouzrokuju parainfluenca virusi ([Peltola 2002](#)).

## Neuspešan oporavak

Utoku epidemijske pojave gripa teško ugroženi stariji bolesnici su u posebnom riziku. Smrtnost od pneumonije i influence varira od manje od 10 do preko 600 na 100 000 kada se porede prethodno zdravi i hronični bolesnici, oboleli od influence. U jednoj studiji najviša smrtnost (870 na 100 000) javljala se kod osoba sa prethodnim i kardiovaskulnim i plućnim oboljenjem ([Barker 1982](#)). Još važnije, rizik od umiranja može se proširiti i dobrim delom posle prvih sedmica posle pojave komplikacija influence. Neki ljudi mogu da se jednostavno nikad ne oporave od komplikacija influence – i najzad umru od pogoršanja ranije postojećeg plućnog, kardiovaskulnog ili bubrežnog poremećaja funkcije ([Saah 1986](#)).

## Miozitis

Miozitis je retka komplikacija infekcije virusom influence B i, u manjoj meri, influence A. Uglavnom se sreće među decom, pri čemu dečaci češće obolelevaju nego devojčice. Medijana intervala između pojave influence i pojave benignog akutnog dečjeg miozitisa je

3 dana ([Agyeman 2004](#)). Mogu biti pogođeni mišići lista sami ili zajedno sa drugim mišićnim grupama u 69, odnosno u 31% slučajeva. Koncentracija kreatin fosfokinaze u krvi generalno je povišena ([Hu 2004](#)). Simptomi se obično povuku za tri dana, a retko mogu da se održavaju par nedelja. Kada se miozitis javlja kod starijih osoba, važno je razlikovati influencni miozitis od drugih oblika miopatije ([Oba 2000](#)).

## Srčane komplikacije

Miokarditis je tokom influenza infekcije retka pojava. U jednoj neselektovanoj uzorku-kohorti pacijenata sa serološki potvrđenom akutnom influenza infekcijom (n=152), prevalencija povišenog CPK iznosila je 12%. Značajno je da vrednosti srčanih markera troponina I i T nisu bile povišene ni kod jednog od pacijenata. Autori su zaključili da je prevalencija miokarditisa tokom akutne influenza infekcije značajno niža nego što se ranije smatralo, dok je oštećenje skeletnih mišića relativno uobičajeno ([Greaves 2003](#)).

U jednoj studiji, kojom se određivala učestalost, veličina i trajanje disfunkcije miokarda kod prethodno zdravih mladih odraslih pacijenata, elektrokardiografski poremećaji ustanovljeni su kod 53, 33, 27 i 23% pacijenata 1, 4, 11, odnosno 28. dana, ali nijedan od poremećaja nije bio shvaćen kao klinički značajan. Nijedan pacijent nije imao značajne poremećaje ejskione frakcije i pokretljivosti zida. Nijedan pacijent nije imao povišen indeks CK-MB ili troponin I ([Ison 2005](#)).

## Sindrom toksičkog šoka

Sindrom toksičkog šoka (Toxic Shock Syndrome, TSS) može se javiti kao komplikacija influence ([CDC 1986](#), [MacDonald 1987](#), [Tolan 1993](#)). Jedno od obeležja bolesti je brz razvoj, teška i ponekad refraktarna hipotenzija ([Chesney 1981](#)). Dijagnoza TSS zasniva se na definiciji kliničkog slučaja ([Reingold 1981](#)), a u uzorcima sputuma može se obično dokazati *Staphylococcus aureus* koji produkuje toksin.

Diferencijalna dijagnoza iznenadnog šoka u ovim kliničkim okolnostima podrazumeva miokarditis i septički šok. Razlikovanje ovih bolesti može biti otežano i često zahteva hemodinamski monitoring, serološko ispitivanje i kultivaciju odgovarajućih kliničkih uzoraka ([CDC 1986](#)).

## Rejev sindrom

Rejev sindrom odlikuje kombinacija oboljenja jetre i nezapaljenjske encefalopatije. On je nespecifični kliničkopatološki entitet i opisni termin koji pokriva grupu heterogenih poremećaja. Skoro je uvek udružen sa prethodnim virusnim infekcijama kao što je influenza, prehlada ili morbili. Diferencijalna dijagnoza uključuje encefalitis, meningitis, dijabetesa, predoziranje narkoticima, trovanje ili psihijatrijsko oboljenje.

U influenci Rejev sindrom predstavlja ozbiljnu komplikaciju koja se može javiti kod dece, posebno sa virusom influence B. Postoji snažna povezanost između korišćenja aspirina i Rejevovog sindroma ([Starko 1980](#), [Waldman 1982](#), [Halpin 1983](#)). Kad je prepoznata ova povezanost, preporučeno je da se salicilati ne primenjuju kod dece i adolescenata sa akutnim virusnim respiratornim infekcijama. Rezultat toga je da je incidencija Rejevovog sindroma značajno snižena ([Barrett 1986](#)).

U prvom izbijanju ptičjeg gripa kod ljudi, u Hong Kongu 1997, jedno dete umrlo je od [influenca pneumonije](#), akutnog respiratornog distres sindroma, Rejevovog sindroma, multiorganske insuficijencije i diseminovane intravaskulne koagulacije ([Claas 1998](#)).

## Komplikacije kod pacijenata inficiranih HIV-om

Klinička prezentacija influence kod pacijenata inficiranih HIV-om ne razlikuje se od kliničke slike kod drugih grupa pacijenata ([Skiest 2001](#)). Neuobičajene kliničke manifestacije su retke i stopa plućnih komplikacija je slična stopi kod HIV-negativnih pacijenata. Međutim, u malim serijama, objavljeno je da je stopa hospitalizacija bila viša nego što se uobičajeno viđa kod HIV-negativnih ([Skiest 2001](#), [Fine 2001](#)). Izgleda da samo HAART (Highly-Active Antiretroviral Therapy, visokoaktivna antiretrovirusna terapija) može da redukuje broj hospitalizacija vezanih za influencu ([Neuzil 2003](#)).

Influenca može biti manje benigna kod pacijenata sa AIDS-om, tj. u uznapredovalim stadijumima imunosupresije. Kod ovih pacijenata u SAD influenza je udružena sa ekscesivnom smrtnošću, značajno višom nego u poređenju sa opštom populacijom starosti 65 i više godina ([Lin 2001](#)).

## Infekcija virusom ptičjeg gripa kod ljudi

Sojevi virusa ptičjeg gripa su tek nedavno identifikovani kao uzrok oboljenja kod ljudi. Za većinu njih kliničke manifestacije kod ljudi su blage. Jedan H7 virus ptičjeg gripa izolovan je 1996. godine kod žene sa konjunktivitisom (Kurtz 1996). U Hong Kongu je 1999. godine izolovan jedan H9N2 soj kod dvoje dece sa simptomima blage influence (Peiris 1999, [Horimoto 2001](#)). Četiri godine kasnije, u toku jedne pojave visokopatogenog podtipa soja H7N7 u Holandiji, glavna odlika kod 89 inficiranih osoba bio je konjunktivitis; samo je 7 osoba imalo oboljenje slično influenci, koje je generalno bilo blago. Međutim, kod jednog muškarca dogodio se fatalni slučaj pneumonije ([Fouchier 2004](#)): dva dana posle obilaska živinarske farme inficirane ptičjim gripom, kod 57-godišnjeg veterinara javlja se opšta slabost, glavobolja i febrilnost. Osam dana kasnije razvila se pneumonija i stanje mu se pogoršalo. Umro je četiri dana kasnije od akutne pneumonije.

Jedini soj ptičje influence koji je izazvao više slučajeva teškog oboljenja kod ljudi je serotip **H5N1**, koji je kod čoveka prvi put ustanovljen u Hong Kongu 1997. godine ([CDC 1997](#), [Yuen 1998](#)). Do sada je broj slučajeva kod ljudi srećom bio relativno mali (152 do januara 2006), ali je smrtnost visoka (83/152) ([WHO 2005](#)). Kliničke manifestacije infekcije virusom influence H5N1 kod ljudi nisu dobro definisane jer se savremeno znanje zasniva na opisima nekoliko hospitalizovanih pacijenata. Spektar je u opsegu od asimptomnih infekcija ([Katz 1999](#), [Buxton Bridges 2000](#), [Thorson 2006](#)) do fatalnih pneumonitisa i multipne organske insuficijencije.

## Prezentacija

Početni simptomi H5N1 influence uključuju febrilnost (tipično >38°C), glavobolju, opštu slabost i malaksalost, mijalgiju, gušobolju, kašalj i rinitis (mada simptomi gornjeg respiratornog trakta mogu biti odsutni), gastrointestinalne manifestacije i konjunktivitis ([Yuen 1998](#), [Chan 2002](#)). Svi ovi simptomi su nespecifični i mogu biti udruženi sa aktuelnim podtipovima humane influence H1N1 i H3N2, koji trenutno cirkulišu. U dva izveštaja glavna odlika je bila dijareja ([Hien 2004](#)), uz dispnoju ([Hien 2004](#), [Chotpitayasunondh 2005](#)). Vodenasti proliv može postojati znatno pre razvoja plućnih simptoma ([Apisarnthanarak 2004](#)). Jedan izveštaj opisuje slučaj četvorogodišnjeg dečaka sa teškom dijarejom, za kojom slede konvulzije, koma i smrt, što je sugerisalo kliničku dijagnozu encefalitisa – virus ptičjeg gripa H5N1 kasnije je detektovan u cerebrospinalnom likvoru i uzorcima stolice, guše i seruma ([de Jong 2005](#)).

Laboratorijski nalazi bolesnika sa teškim H5N1 ptičjim gripom ukazuju na leukopeniju, limfopeniju, poremećaje funkcije jetre sa povišenim enzimima jetre, produženo vreme koagulacije i bubrežni poremećaji. Najvredniji parametar za identifikovanje pacijenata pod rizikom od progresije u tešku bolest je broj limfocita ([Chan 2002](#)).

## Klinički tok

Prema podacima od decembra 2005. umrla je oko polovina pacijenata sa dijagnozom klinički manifestne H5N1 infekcije ptičjim gripom. Većina ovih pacijenata je pri prijemu u bolnicu imala težak oblik oboljenja. Kod pacijenata sa respiratornom insuficijencijom i smrtnim ishodom, u jednoj seriji dispanoja se javljala posle medijane od 5 dana (interval od 1 do 16) ([Chotpitayasunondh 2005](#)). Patološki radiografski nalaz na plućima uključuje intersticijske infiltracije, mrljaste lobarne infiltrate različitog izgleda (sa zahvatanjem jednog ili više plućnih režnjeva, jednostranim ili obostranim rasporedom). Na kraju radiografska slika progredira do difuzne obostrane slike „mlevenog stakla“, sa kliničkim odlikama koje odgovaraju ARDS-u ([Chotpitayasunondh 2005](#)). U izveštaju iz Vijetnama glavni radiografski poremećaji bili su ekstenzivni obostrani infiltrati, kolaps režnja, fokalna konsolidacija i vazdušni bronhogram. Svi pacijenti imali su tokom hospitalizacije dramatično pogoršanje radiografskog nalaza na plućima. Medijana vremena od pojave febrilnosti do ARDS-a bila je 6 dana (raspon 4-13) u jednoj seriji ([Chotpitayasunondh 2005](#)). Pneumotoraks se može razviti kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji ([Hien 2004](#)). Pleuralni izlivi nisu uobičajeni.

Informacije o faktorima rizika vezanim za teški oblik oboljenja i smrtni ishod nisu usaglašene. U toku izbijanja epidemije 1997. godine u Hong Kongu, faktori udruženi sa teškim oboljenjem bili su starija životna dob, zakasnela hospitalizacija, zahvaćenost donjih disajnih puteva i nizak broj ukupnih leukocita periferne krvi ili limfopenija pri prijemu ([Yuen 1998](#)). Izveštava se da su pacijenti mlađi od 6 godina obično imali samolimitirajući oblik akutnog respiratornog oboljenja sa febrilnošću, rinorejom i gušoboljom. Nasuprot ovome, nedavne infekcije ptičjim H5N1 virusom izazvale su visoku stopu smrtnosti kod odojčadi i male dece ([Chotpitayasunondh 2005](#)). Objavljeni brojevi podaci suviše su mali da bi se shvatilo da li su za ove razlike odgovorni lokalni faktori – tj., vreme od pojave simptoma do prijema u bolnicu – ili faktori virulencije virusa. Pošto su sojevi H5N1 evoluirali u proteklih 10 godina ([Webster 2006](#)), moguće je da su i kliničke odlike infekcije ptičjim gripom kod ljudi stekle različite karakteristike.

Progresija teške H5N1 infekcije izgleda da se razlikuje od teških oboljenja praćenih tokom ranijih pandemija gripa. Nijedan pacijent sa teškim oboljenjem u Hong Kongu ([Yuen 1998](#)) i Vijetnamu ([Hien 2004](#)) nema znakove sekundarne bakterijske pneumonije, što sugeriše da je fatalni ishod bio posledica teške primarne virusne pneumonije. Ova odlika podseća na pandemiju iz 1918. godine i može patogenetski biti posledica „citokinske oluje“ ([Barry 2004](#)).

## Literatura

1. Agyeman P, Duppenhaler A, Heining U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004; 32: 199-203. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15293074>
2. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1321-4. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no7/04-0415.htm>
3. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982; 142: 85-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7053739>

4. Barrett MJ, Hurwitz ES, Schonberger LB, Rogers MF. Changing epidemiology of Reye syndrome in the United States. *Pediatrics* 1986; 77: 598-602. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3960627>
5. Barry JM. 1918 Revisited: Lessons and suggestions for further inquiry. In: *The threat of pandemic influenza: are we ready?* The National Academies Press, Washington, D.C., 2005. Free full-text at <http://www.nap.edu/books/0309095042/html>
6. Boivin G, Goyette N, Bernatchez H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza A virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2002; 34: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11807683>
7. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000; 181: 344-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10608786> - Free full-text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v181n1/990819/990819.html>
8. CDC 1986- Centers for Disease Control 1986. Toxic shock syndrome associated with influenza - Minnesota. *MMWR* 1986;35:143-4. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000695.htm>
9. CDC 1997 - Centers for Disease Control. Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans--Hong Kong, May-December 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 1204-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9414153> - Free full-text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00050459.htm>
10. CDC 2005- Centers for Disease Control. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54 (RR08): 1-40. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5408a1.htm>
11. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002; 34: Suppl 2: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11938498> - Free full-text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v34nS2/010992/010992.html>
12. Chesney PJ, Davis JP, Purdy WK, Wand PJ, Chesney RW. Clinical manifestations of toxic shock syndrome. *JAMA* 1981; 246: 741-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7253137>
13. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002; 360: 1831-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12480361>
14. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-9. Free full-text at <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no02/04-1061.htm>
15. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351: 472-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9482438> - <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673697112120/fulltext>
16. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 218-21. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=6377255>
17. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 686-91. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15716562> - Free full-text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/7/686>
18. Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in

- New York City. Clin Infect Dis 2001; 32: 1784-91. Epub 2001 May 16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11360221>
19. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 1356-61. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/5/1356>
  20. Frank AL, Taber LH, Wells CR, Wells JM, Glezen WP, Paredes A. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. J Infect Dis 1981; 144: 433-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=6273473>
  21. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. Arch Intern Med 2003; 163: 165-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12546606> - Free Full-text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/163/2/165>
  22. Halpin TJ, Holtzauer FJ, Campbell RJ, et al. Aspirin and Reye's syndrome. JAMA 1983; 249: 3177. <http://amedeo.com/lit.php?id=6854845>
  23. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med 2004; 350: 1179-88. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14985470> - Free full-text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/350/12/1179>
  24. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 129-49. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11148006> - Free full-text at <http://cmr.asm.org/cgi/content/full/14/1/129>
  25. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37: 95-8. <http://www.jmii.org/content/abstracts/v37n2p95.php>
  26. Ison MG, Campbell V, Rembold C, Dent J, Hayden FG. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. Clin Infect Dis 2005; 40: 415-22. Epub 2005 Jan 10. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15668866> - Free full-text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v40n3/34270/34270.html>
  27. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. J Infect Dis 1999; 180: 1763-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10558929> - Free full-text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v180n6/990415/990415.html>
  28. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. J Infect Dis 1995; 172: 1352-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7594676>
  29. Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic children. The time-course study. Chest 1991; 100: 1235-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1935277>
  30. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. Lancet 1996; 348: 901-2.
  31. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 2001; 161: 441-6. Free full-text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/161/3/441>
  32. MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, et al. Toxic shock syndrome. A newly recognized complication of influenza and influenzalike illness. JAMA 1987; 257: 1053-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3806893>
  33. McCullers JA, Facchini S, Chesney PJ, Webster RG. Influenza B virus encephalitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 898-900. <http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?CIDv28p898PDF>

34. Monto AS, Ross HW. The Tecumseh study of respiratory illness. X. Relation of acute infections to smoking, lung function and chronic symptoms. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 57-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=623090>
35. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11088084> - Free full-text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/160/21/3243>
36. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 512-7. Free full-text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v35n5/011461/011461.htm>
37. Neuzil KM, Coffey CS, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 304-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14600576>
38. Oba K, Nishihara A, Okamura K, et al. Two cases of acute myositis associated with influenza A virus infection in the elderly. *J Nippon Med Sch* 2000; 67: 126-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10754602> - [http://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/67/2/67\\_126/article/-char/en](http://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/67/2/67_126/article/-char/en)
39. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet*. 1999;354:916-7.
40. Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 76-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11791108>
41. Reingold AL, Hargrett NT, Shands KN, et al. Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981. *Ann Intern Med* 1982; 96: 875-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7091960>
42. Ryan-Poirier K. Influenza virus infection in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995; 10: 125-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=7718204>
43. Saah AJ, Neufeld R, Rodstein M, et al. Influenza vaccine and pneumonia mortality in a nursing home population. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2353-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3778069>
44. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host antiviral cytokine responses. *Nat Med* 2002; 8: 950-4. Epub 2002 Aug 26. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12195436>
45. Skiest DJ, Kaplan P, Machala T, Boney L, Luby J. Clinical manifestations of influenza in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 646-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11564331>
46. Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza infection and Influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol* 2003; 26: 307-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12637080>
47. Starko KM, et al. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics*, 1980;66:859-864. Free full-text at <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/102/1/S1/259>
48. Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997; 112: 591-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9315789> - Full text: <http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/112/3/591.pdf>
49. Tolan RW Jr. Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 43-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8353244>
50. Waldman RJ, Hall WN, McGee H, Van Amburg G. Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome. *JAMA* 1982; 247: 3089-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=7077803>
51. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 Outbreaks and Enzootic Influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 3-8. Free full-text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1024.htm>

52. WHO 20051223. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. 23 December 2005. Accessed at [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2005\\_12\\_23/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_12_23/en/index.html)
53. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. Lancet 1998; 351: 467-71. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9482437> - Free full-text at <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673698011829/fulltext>