

Нозокомиално разпространение на респираторни вирусни инфекции

З. Михнева^{1*}, Н. Гачева²

¹Вирусологичен отдел, Национален център по заразни и паразитни болести – София

²Референтен център по нозокомиални инфекции, Национален център по заразни и паразитни болести – София

Keywords:

respiratory viruses, nosocomial spread, preventive and control measures

Ключови думи:

респираторни вируси, нозокомиално разпространение, мерки за превенция и контрол

NOSOCOMIAL SPREAD OF RESPIRATORY VIRUS INFECTIONS

Z. Mihneva^{1*}, N. Gatcheva²

¹Department of Virology, National Centre of Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

²Reference Centre of Nosocomial Infections, National Centre of Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

Summary: Respiratory viruses (RSV, influenza viruses A and B, parainfluenza viruses, and adenoviruses) are increasingly recognized as significant nosocomial pathogens and causative agents of nosocomial outbreaks often resulting from introduction of community-based epidemics. In the immunization era, the significance of nosocomial spread of vaccine-preventable viral diseases as measles, mumps and rubella requires a special attention, as well. In addition to the remarkable progress of the laboratory diagnostics of viral infections, efforts to expand the surveillance and prevention activities are needed to control successfully their spread in the hospitals. As far as the education and training of medical personnel have a key role for the efficiency of infection control programmes, we present a systematic review of the general and specific preventive measures based on the up-to date knowledge and understanding of the aetiology and epidemiology of viral infections spread by respiratory route. The information provided will support the staff, and especially the infection control specialists in the development of detailed in-house protocols according to the specificity of the hospital wards and patient population.

Увод

Вирусите са чести причинители на нозокомиални инфекции (НИ). Данните от проучвания, основаващи се на рутинното съобщаване на възникнали в болницата инфекции за продължителен период, показват, че най-малко 5% от всички НИ се причиняват от вируси [1].

Особено голям проблем представлява нозокомиалното разпространение на респираторните вируси: респираторно-синцитиален вирус (РСВ), грипни вируси А и В, парагрипни вируси 1-3, рино- и аеновируси. Тяхното нарастващо значение като нозокомиални патогени е свързано с лесно осъществяващия се начин на предаване и относително късия инкубационен период (между 1 и 8 дни). Съществена роля има и наличието на значителен дял безсимптомни

*E mail: zefira_mihneva@yahoo.com

инфекции, както и възможността за повторно прекарване на заболяването. Честотата на НИ, причинени от респираторни вируси, се влияе от сезонния подем в разпространението на тези инфекции.

Обикновено, такава сезонно зачестяване на вирусните НИ се наблюдава успоредно с развитието на епидемични взривове в населените места и е особено изявено в педиатричните отделения и при пациенти в старческа възраст [1,3,4,5].

Изследванията показват, че 32% от педиатричните НИ са вирусни, като РСВ е нозокомиалният патоген с най – голямо значение [1,2].

Особено важно при епидемиологичното проучване е да се определи, възможно точно, началото на заболяването, като се има предвид датата на приема в болничното заведение и интервала, в който варира инкубационния период при даденото вирусно заболяване.. По този начин, могат да се разграничат нозокомиалните от класическите инфекции, разпространяващите се в обществото. С помощта на лабораторни тестове за фено- и генотипно характеризирани на вирусите става окончателно доказване на установените при проучването пътища на предаване на инфекцията.

В настоящото съобщение е систематизирана информацията от основни литературни източници, отнасяща се до особеностите на най-разпространените респираторни вируси (агеновируси, грипни, паразрипни и респираторно-синцитиални вируси) като нозокомиални причинители и съвременните възможности за превенция и контрол на предаването им в условията на болничното заведение.

Нозокомиално разпространение на вирусите – обща характеристика.

Устойчивост на вирусите. В съответствие с големите различия в строежа и химическия състав на различните групи вируси, вирусната устойчивост спрямо влиянията на околната среда е много различна. Проведената *lege artis* парна стерилизация инактивира класическите вируси. Трудности създават, обаче, означаваните като приони или субвирусни

агенти, причинители на „субакутната спонгиозна енцефалопатия“.

Инактивирането на вирусите протича специфично, в зависимост от вида, дори в зависимост от щам; и се характеризира с различно широки диапазони на *кинетиката на инактивиране* от първи ред, т.е., константната част от остатъчната инфекциозност, която се губи за единица време е различна за различните вирусни щамове [6].

При температури, близки до точката на замръзване и в подходяща среда, вирусите остават инфекциозни за дни и седмици, а при температури под $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ – и за много години. При някои вируси, обаче, след замразяване и размразяване се наблюдава твърде силна загуба на активността.

За краткосрочно съхранение на вируси, напр. за 1–2 дни, поставянето в обикновена хладилна камера е за предпочитане пред замразяването.

При изсушаване, някои пречистени вирусни проби претърпяват голяма загуба на активността си [6], но **различни субстанции, като** напр. муцините и протеините имат протективно (стабилизиращо) действие).

В изсушено състояние, инфекциозността може да се запази за дни и седмици, в зависимост от вида на вируса.

Светлината и топлината ускоряват инактивирането на вирусите, а влажността на въздуха играе роля, която варира значително за отделните групи вируси [6]. Повечето вируси могат да се класифицират в една от двете групи: вируси с и без обвивка (табл. 1). Вирусите без обвивка се състоят от геномната нуклеинова киселина и нейната белтъчна обвивка (капсид), които заедно образуват вирусния нуклеокапсид. Вирусите с обвивка са по-сложно изградени и имат върху нуклеокапсидна външна липидна обвивка – суперкапсид.. Ето защо, в сравнение с вирусите без обвивка, те са по-чувствителни към много от факторите на околната среда и по-специално към липидните разтворители, широко прилагани

като дезинфекционни средства (напр. алкохоли и детергенти).

Табл. 1. Вируси без и с обвивка

ВИРУСИ БЕЗ ОБВИВКА	
Семейство	Представители
<i>Parvoviridae</i>	Парвовирус В19
<i>Papovaviridae</i>	Папилома-вируси, SV40, JC-вирус
<i>Adenoviridae</i>	Аденовируси
<i>Picornaviridae</i>	Риновируси; ентеровируси (полио- коксаки- ЕСНО-вируси), хепатит А вирус
<i>Caliciviridae</i>	Норовируси, хепатит Е вирус
<i>Reoviridae</i>	Ротавируси

ВИРУСИ С ОБВИВКА	
Семейство	Представители
<i>Hepadnaviridae</i>	Хепатит В вирус
<i>Herpesviridae</i>	Херпес-симплекс вируси 1 и 2, варицела-зостер вирус, цитомегаловирус, Епщайн-Бар (<i>Eppstein-Barr</i>) вирус
<i>Poxviridae</i>	<i>Vaccinia</i> -вируси, <i>molluscum-contagiosum</i> -вирус, вирус на шарката при кравите
<i>Coronaviridae</i>	Коронавируси
<i>Paramyxoviridae</i>	Парагрипни вируси, паротитен вирус; респираторно-синцитиалния вирус, морбилен вирус
<i>Filoviridae</i>	<i>Marburg</i> -, <i>Ebola</i> – вируси
<i>Rhabdoviridae</i>	Вирус на беса
<i>Orthomyxoviridae</i>	Грипни вируси (А, В, С)
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Hantaan</i> -вирус
<i>Arenaviridae</i>	Вирусът на лимфоцитарния хориоменингит; <i>Lassa</i> – вирус
<i>Flaviviridae</i>	Вирус на корлежовия енцефалит; хепатит С и G вируси;
<i>Togaviridae</i>	Рубеолен вирус
<i>Retroviridae</i>	HTLV 1, 2; HIV 1,2

Общи мерки за превенция. Централно място в защитата срещу нозокомиално разпространение на вирусните и други инфекциозни агенти е постоянното и целенасочено обучение на персонала върху стандартните и специфични мерки за контрол на инфекциите, както и осигуряване на тяхното стриктно спазване. Още повече, че медицинският персонал (лекари, сестри, вкл. студенти), който има непрекъснат близък контакт с пациентите, представлява много ефективен, допълнителен източник на зараза в условията на лечебното заведение.

Често срещана рискова практика, както при пациенти, така и при здравни работници, представлява нарушаването на хигиенните мерки заради ядене, пиене, пушене и прилагане на козметика в клинична или лабораторна среда, или при случаен допир до устата и очите по време на работа.

На първо място стои хигиенната дезинфекция на ръцете след контакт с пациент, често negliжирана като твърде обикновена, а всъщност, изключително важна мярка за превенция и контрол на инфекциите [1, 6, 7].

От епидемиологична гледна точка е важно, да се помни, че веднаж адсорбирани по кожата много видове вируси, напр. ентеро- и риновируси, преживяват с часове и при определени условия не могат да бъдат отстранени чрез обичайното миене на ръцете със сапун.

Носенето на лични предпазни средства (ръкавици, маска, очила/шлем, престилка и др.) след преценка на конкретния риск, също така е подчертано препоръчително.

Важно е, всички работещи в сферата на обгрижването да имат достъп до звеното/специалиста по контрол на инфекциите за получаване на съвети при изпълнение на рутинната си дейност и при извънредни обстоятелства. Задача на това звено е проверяването на документацията за имунизационния или имуниен статус (вкл. резултати от тестване) и

когато е необходимо, провеждане на имунизация на персонала. В извънредна ситуация може да се препоръча постекспозиционна профилактика след осъществен контакт, както и консултиране от специалист за провеждане на допълнителни предпазни/изолационни мерки по отношение на гаген пациент, с цел контролиране на НИ.

Дейността по надзора на НИ заема много важно място в системата от мерки за прекъсване на нозокомиалното разпространение на вирусите. От основно значение е всички възможни случаи на болнично придобита инфекция да бъдат рано разпознати и контролиращият екип да бъде информиран, за да предприеме подходящите мерки. В това отношение, изграждането на директна връзка между болничната лаборатория и контролиращия екип за осигуряване на ежедневна информация и обсъждане на значимите резултати за деня има първостепенна и често, решаваща роля. Не бива да се забравя, че от адекватността на надзора зависи не само редуцирането на заболяемостта сред пациентите, но и спестяването на значителни суми, свързани с прилагането на предпазните мерки.

Нозокомиално разпространение при вирусни инфекции на респираторния тракт – особености и превенция

Диагностични Възможности

Респираторният тракт е най-важният вход за патогени в човешкото тяло. Представители на различните групи вируси са се специализирали в инвазирането на респираторния тракт, където предизвикват локални или генерализирани инфекции. Симптоматиката на респираторни вирусни инфекции, наред с общия начин на инфектиране, е твърде сходна и в повечето случаи, нехарактерна за отделните вирусни причинители. Ето защо, поставянето на точна етиологична диагноза на баналните вирусни инфекции на респираторния тракт, обикно-

вено не е нито възможно, нито необходимо [1, 8]. Класическите методи за култивиране на вируси имат ограничена практическа стойност, защото резултатите често идват много късно. Комбинацията с доказване на вирусен антиген чрез полимеразно-верижна реакция (PCR) позволява в значителна степен да се спести време и да се запази диагностичното значение на вирусното култивиране. Този метод играе роля при диагностиката на инфекции, причинени от грипни, респираторно-синцитиални, парагрипни, ентеро- и аденовируси. Серологичното доказване на остра инфекция е надеждно само ретроспективно, на базата на промяна в титрите, тъй като при вирусните инфекции на респираторния тракт не винаги се доказват IgM-антитела [1, 2, 6]. Освен това, покачването на титрите може да липсва при локални инфекции, а при кърмачета да се открие едва след седмици.

Източник на заразата и начин на предаване при НИ. Респираторните вируси намират идеални условия за разпространение в болничната среда. Те се предават относително лесно и имат къс инкубационен период (между 1 и 8 дни) и в резултат, създават значителни нозокомиални проблеми. Тежките нозокомиални респираторни инфекции с вирусна етиология играят важна роля, особено в педиатрията, при възрастни пациенти и при пациенти с нарушен имунитет. Докато повечето НИ се явяват през цялата година, предаването на респираторните вируси в болниците е сезонно, като пикът в разпространението е през зимните месеци, отразявайки подема на заболяемостта в обществото [1, 2, 6].

Източник на зараза в болницата могат да бъдат пациентите, персоналът и посетителите. Често, дори по-вирулентни причинители, могат да предизвикат само леки, незабележими симптоми у ре-инфектирани лица. При все това, тези лица са източници на зараза и трябва да избягват контакти, особено с пациенти с понижени съпротивителни сили

Респираторните вируси се предават чрез капчиците респираторен секрет, отделящи се най-вече при кихане, по-малко при кашляне и далеч по-малко, при говорене. Предаването се осъществява по два начина: *по аерогенен път* – чрез малките капки, натоварен с вирусите секрет (с диаметър по-малък от 5 μm) или *по въздушно-капков път* – чрез едрокапковия аерозол (> 5 μm). Над 90% от отделените капчици са толкова тежки, че падат на земята в радиус не по-голям от 2 метра от източника [1, 6]. Големите капчици могат да пренасят големи количества вируси, но те се задържат за кратко във въздуха, поради което при „капково-предаваните инфекции“ инфектирането е особено ефективно сред затворен контингент пациенти, имащи тесен контакт и е резултат от директна инокулация на натоварени с вирус капки върху лигавиците (очи, нос и др.) на възприемчиви към съответната инфекция индивиди. Най-ефективно се осъществява предаването по въздушно-капков път на разстояние до 60 см. – 1 метър от източника на зараза, докато малките капчици осигуряват пренасяне на вирусите-причинители на „аерогенно-предавани инфекции“ на значително разстояние. Те могат да останат за минути във въздуха и евентуално да изсъхнат и да се задържат по-дълго, под формата на *капкови ядра* (от англ. *droplet nuclei*), които могат да бъдат пренасяни чрез въздушните потоци.

Заразността на даден пациент зависи не само от количеството на отделяния секрет, но и от концентрацията на вируса в секрета. При грип например, концентрацията на вируси в отделящия се при изкашляне гърлен секрет, е значително по-висока, отколкото в разрежения със слюнка секрет на устната кухина, който се отделя при говорене. Поведението на пациентите е друг, немаловажен фактор, който също определя заразността. Достатъчно е, при кашляне да се поставя ръка пред устата, за да се уловят (и да се депонират върху ръката) по-голямата част от заразните капчици [1, 6, 9].

Болничният персонал играе ключова роля за разпространението на вируси на респираторния тракт. Освен аерогенното предаване на заразата, при някои инфекции значителна, дори основна роля, играе индиректното попадане, на вирусите в респираторния тракт, например чрез пръстите на ръката (респираторно-синцитиални вирусни инфекции). **Поради това, старателната хигиенна дезинфекция на ръцете може да бъде решаваща за превенцията на тези респираторни инфекции.**

Изоляционни мерки. Превенцията на респираторните инфекции в болнични или други заведения (старчески и домове за психично болни), зависи от ранното диагностициране на инфекцията, izolацията на източника, носенето на лични предпазни средства, добрата хигиена на ръцете и др. (Табл. 2).

Пациентите с грипни, парагрипни, респираторно-синцитиални и симптоматично проявени аеновирусни инфекции трябва да бъдат изолирани. **При епидемични ситуации, пациентите с една и съща инфекция могат да бъдат настанени заедно, т.н. групово/кохортно изолиране.**

Кохортната изолация се прилага при ситуация на взрив, възникнал в болницата или в обществото [1, 6]. Това означава отделно настаняване на групи от инфектирани и несъмнено неинфектирани лица, а може да включва и трета група лица, изложена на риска да развият инфекцията. Например, ако едно лице от „неинфектираната“ група развие болестта, то трябва незабавно да бъде преместено към инфектираната кохорта. В една идеална ситуация, всяка от тези кохорти ще бъде настанена в съвършено отделни стаи, с отделен обслужващ персонал. На практика често се налагат компромиси, поради недостиг на легла и персонал. В тези случаи могат да се оформят за всяка кохорта отделни сектори в общото помещение, при стриктно спазване на указанията за контрол на съответните инфекции.

Табл. 2. Методи за предпазване от нозокомиално разпространение на респираторни вирусни инфекции

Мерки	Необходимост от мерките при респираторни инфекции
Единична стая	Да, при затворена врата; Отрицателно налягане при ООИ При епидемичен взрив – кохортна изолация – При кохортна изолация да има един метър разстояние между леглата на пациентите
Хигиена на ръцете	Антисептично миене или хигиенна дезинфекция (обтриване с алкохолен препарат)
Ръкавици	Необходими само при контакт с респираторни секрети
Предпазна престилка	Необходима само при директен контакт с пациент или замърсено бельо
Маска за персонала	Да, необходима: – Обикновена хирургична маска при въздушно капков път на предаване – Високоэффективна (респираторен тип) маска при аерогенно предаване
Маска за пациента	При транспорт на пациента – Обикновена хирургична маска Информира се приемащото отделение
Респираторна хигиена /етикет при кашляне	Обучава се пациента да покрива носа и устата при кихане и кашляне
За посетителите	Антисептично миене/дезинфекция на ръцете преди напускане на стаята; не е желателно присъствието на деца

Прилага се правилото, според което медицинският персонал, полагащ рутинни грижи за пациентите, първо влиза при неинфектираната кохорта, а накрая оставя стаята с клинично проявени случаи. Познаването на имунния статус на персонала е от голямо значение [1,6,7] при определяне на екипите, грижещи се за пациенти със специфични вирусни инфекции или ваксинапредотвратими инфекции: капкови (грип, варицела, морбили, паротит, рубеола), кръвно-преносими (хепатит В и С и др.), чревни (хепатит А, ентероколитни, ротавирусни и др. инфекции). Примерно, преди да определим лицата от персонала, които ще се грижат за пациенти с варицела или херпес зостер, трябва да сме сигурни, че те имат антитела към варицела – зостер вируса.

Нов елемент в комплекса на стандартните предпазни мерки е т.н. *респираторна хигиена или етикет при кашляне*. Основание за въвеждането на тази мярка е наблюдаваното предаване на причинителя на тежкия остър

респираторен синдром (SARS-CoV) от пациенти и членове на техните семейства в звената за спешна помощ по време на големите взривове през 2003 г. [9]. Включва следните 5 вида мерки:

- а) Обучение на пациенти, персонал и посетители;
- б) Изпращане на писмени указания до пациента и неговите придружители на съответния език;
- в) Мерки за контролиране на източника: закриване на носа и устата с еднократна кърпа при кашляне и незабавно изхвърляне на кърпата. Носене на хирургична маска от пациента;
- г) Хигиена на ръцете незабавно след контакт с респираторни секрети;
- д) Пространствено отделяне на разстояние >60 см на кашлящите от останалите пациенти

„Етикет при кашляне“ е термин, взет от мерките за контролиране на източника на зараза при туберкулоза. Обект на мерките са пациента и неговите придружители със симптоми на недиагностицирана инфекция (кашлица, хрема, увеличена респираторна секреция). **Необходимо е прилагане на мерките за респираторна хигиена още в началния пункт на контакт с медицинския персонал:** (регистратурата на спешното отделение, поликлиничното звено или кабинета на личния лекар).

Нозокомиално разпространение при избрани вирусни инфекции на респираторния тракт

Аденовирусни инфекции. Причиняват се от вируси с двойноверижна ДНК без обвивка. Устойчиви са на липоразтворители, при 56 °C загиват за 3–5 минути [1, 2, 8].

Понастоящем, в сем. *Adenoviridae*, освен патогенните за животни представители, се различават още 49 патогенни за хората серотипове. Въз основа на физичните, химичните и биологичните си свойства те се класифицират в 6 подгрупи (A-F). Аденовирусите от подгрупи А и В притежават в различна степен онкогенен потенциал. Аденовирусните инфекции (АИ) не поразяват само респираторния тракт и локалните лимфни възли, а често засягат и очите, стомашно-чревния и уро-гениталния тракт (Таблица 3). Редица серотипове остават в латентно състояние в лимфната система и в бърбреците години наред и могат да се реактивират. При имуносупресирани пациенти, често се срещат генерализирани, протрахиранни инфекции, при които на преден план в клиничната картина може да бъде засягането на белия дроб, ЦНС, черния дроб, бърбреците и други органи. При пациенти с увредена, преди това, имунна система АИ нерядко имат летален изход. Описан е смъртен случай на дисеминирана АИ у имунокомпрометиран пациент, който е инфектирал 38-членен персонал [10].

Аденовирусният хепатит при пациенти

с чернодробна трансплантация се свързва с висок леталитет (около 40%), в резултат от масивна чернодробна некроза.

Аденовирусите са повсеместно разпространени. Те се различават от другите респираторни вируси по това, че могат да се придобиват не само по екзогенен, но и по ендогенен път, след реактивиране на инфекцията. Типовете аденовируси 1, 2, 5, 6 инфектират по-голямата част от населението, често безсимптомно и още в ранно детство [1,2,6]. За разлика от тези „ендемични“ серотипове, „епидемичните“ серотипове предизвикват при погростащите клинично манифестирани инфекции с епидемичен характер. Към тях спадат типове 3, 4, 7, 7b, 14, 21. Инфекциите се появяват целогодишно, но по-често през зима. Счита се, че аденовирусите причиняват около 2–4% от острите респираторни заболявания (ОРЗ) сред населението [2].

Между 4 и 25 % от хоспитализациите на деца с ОРЗ и висока температура се дължат на аденовируси.

Инкубационният период при епидемии от аденовирусни респираторни инфекции е между 2 и 7 дни. При имунокомпетентните пациенти инфекциите протичат най-често субклинично. Пациенти с нарушен имунитет могат продължително време да отделят големи количества от рядко изолирани аденовирусни видове с изпразненията или с респираторните секрети.. В тези случаи обикновено се касае за реактивиране. При трансплантирани пациенти се поставя въпросът за предаване на инфекцията на реципиента, заедно с дарения орган [6]. Доказани са също така случаи на кръстосани нозокомиални инфекции между пациентите както и от пациенти на персонала [6]. При проучване за 4-годишен период е установена значително по-висока заболяемост (2,3 на 100 човекогодишно наблюдение) от серологично доказани АИ при контактували с пациентите стажуващи педиатрични сестри, в сравнение със заболяемостта при стажантки без контакт с пациентите (0,4 на 100 човекогодишно наблюдение) [6].

Табл. 3. Клинични форми на аденовирусната инфекция

Група пациенти	Синдроми	Типове аденовируси
Кърмачета	<i>Хрема, фарингит, ентерит</i>	1, 2, 5 (и гр.) 40, 41 (2, 31)
Деца	<i>Заболявания на респираторния тракт; Фаринго-конюнктивална треска; Ентерити; Остри хеморагични цистити;</i>	1, 2, 4, 6, 21 3, 4, 7 40, 41 (2, 31) 7, 11, 21, 35
Хора в млада възраст	<i>Остри заболявания на респираторния тракт (вкл. пневмония);</i>	3, 4, 7, 14
Възрастни (общо)	<i>Епидемичен кератоконюнктивит (ЕКС); Болести, предавани по полов път (уретрит, генитални улцерации);</i>	8 (19, 37) 2, 19, 37
Пациенти с имунна недостатъчност (трансплантирани, носители на HIV)	<i>Дисеминирани инфекции: пневмония, миокардит, хепатит, нефрит, паротит, заболявания на ЦНС, вкл. енцефалит</i>	Много типове, по-специално 11, 34, 35

Аденовирусите са много устойчиви, вкл на липоразтворители и могат да се излъчат във външната среда посредством фекалии, секрет от респираторния тракт, слюнка, слъзна течност и урина. Възможно е много продължително и вероятно интермитиращо отделяне. Освен чрез големи капки и гребната аерозолна фаза на респираторния секрет, тези инфекции се предават и чрез фекално-орален механизъм (т.нар. инфекции на „мръсните ръце“), а също така и чрез инокулация на секрет от назо-фаринкса и конюнктивата, директно или чрез контаминирани повърхности. Пациенти с уретрит или с улцерации по гениталиите могат да предават вируса и по полов път. Предаването чрез контаминирана вода не е рядкост и е важна причина за „конюнктивит от басейни“. Нозокомиалното предаване се реализира най-вече при респираторни заболявания, кератоконюнктивитни и гуарийни прояви [11]. Многократно се описват тежки вътреболнични епидемии в педиатричните отделения, вкл. със смъртни случаи при предварително увредени деца, като. лредаването е осъществено, най-вероятно, от членове на персонала [1, 6, 10, 11].

Рисковите фактори за нозокомиално разпространение на АИ са свързани с множествената локализация на вируса, неговата висока устойчивост и продължителна екскреция, които обуславят **ефективността на различни пътища на предаване, вкл. въздушно-капков и аерогенен**. Особено значение като фактор на предаване на АИ имат контаминираните ръце.

Работещите в отделенията за интензивни грижи са изложени на голям риск, вероятно в резултат на директния контакт с респираторни секретни при интубация и други процедури. Описани са, също, случаи на големи взривове от кератоконюнктивит в очни клиники, при пренасяне на вируса с инфектирано оборудване (тонометър за очно налягане и гр.) [12].

Контролът на нозокомиалното разпространение на АИ изисква прилагане на допълнителни мерки за въздушно-капкова изолация, в допълнение към стандартните предпазни мерки. Инфектираният пациент се настанява в единична стая. Персоналът носи маски, ръкавици, предпазни престилки, гори очила, когато идва в контакт с инфектирани пациенти.

енти и телесни секрети. Трябва да се набляга на хигиената на ръцете, вкл. работа с ръкавици при обработване на контаминирано бельо. Инфектираните членове на медицинския персонал се разглеждат като силно контагиозни и се освобождават от работа до пълното отзвучаване на симптомите, тъй като екскрецията може да бъде продължителна.

Предвид стабилността на вирусния агент, който преживява дълго в околната среда, **съществена мярка за превенция на АИ е стриктното деконтаминиране на инструментариума.** Това особено се отнася до офталмологичното оборудване, за обеззаразяването на което се препоръчва парна стерилизация след основно почистване.

Грип. Причинители на заболяването са 3 типа грипни вируси: А, В и С, но епидемиологично значение имат само тип А и В, тъй като заболяванията от грип С протичат като леки респираторни инфекции [1,2,6]. Грипните вируси са РНК-вируси с обвивка и едноверижен фрагментиран геном (сем. *Orthomyxoviridae*). Характерно за тези вируси е голямото вариране на техните повърхностни антигени – хемаглутинин (HA) и невраминидаза (NA). Наблюдават се два вида антигенни изменения: *дрейф на антигените*, (англ. *drift*), който се установява при двата типа грипни вируси А и В и *води до възникване на нов вариант* грипен вирус в резултат от постепенни промени в антигенната структура, на базата на натрупани точкови мутации в епитопите на хемаглутинаина и *антигенен шифт* (англ. *shift*), който се наблюдава само при вирусите от тип А през многогодишни периоди и представлява цялостна антигенна промяна, водеща до появата на *нов подтип* грипен вирус (с нови HA и/или NA). **Грипните вируси тип А се различават от останалите два типа и по това, че са патогенни не само за хора.** Те причиняват заболявания и сред различни видове бозайници (свине, коне и др.) и птици, които са техен естествен резервоар. Общо, сред човешката,

животинската и птичата популации са установени 16 подтипа HA и 9 подтипа NA на грипните вируси тип А.

С непрекъснатите промени в повърхностните антигени, означаващи като *антигенен дрейф* и *антигенен шифт* се обяснява периодичното възникване на грипните епидемии и пандемии, свързани с огромни медицински и икономически загуби за страните в световен мащаб. В резултат от по-малките изменения, при *антигенния дрейф*, наблюдаван ежегодно или през няколко години, се появяват нови *епидемични щамове*, които могат да преодолеят бариерата на имунната прослойка, създадена при предходната епидемия. По тази причина се налага промяна в състава на грипните ваксини с включване на актуалните щамове тип А и В за всеки следващ грипен сезон. При *антигенния шифт*, настъпващ през много по-големи интервали от време (9–39 г.), се появява нов *пандемичен подтип* грипен вирус, срещу който няма имунитет сред населението и той бързо придобива пандемично разпространение.

Приблизително половината от грипните инфекции тип А при възрастните протичат безсимптомно или като „простуда“ [1, 2, 6, 8]. Типичната клинична картина на заболяванията, причинени от грипни вируси А и В се характеризира с внезапно повишаване на температурата, съпроводено от главоболие и болки в крайниците, фаринго-ларингит и бронхит. Типичните признаци отзвучават след 7 дни при имунокомпетентни пациенти, като понякога остава протрахирана кашлица. По време на големи епидемии, тежки заболявания и смърт могат да бъдат причинени от първична вирусна и вторична бактериална пневмония, както и от усложнения при възрастни лица и пациенти с хронични заболявания на сърцето, белите дробове, бъбреците, диабет или при имунокомпрометирани пациенти. При хоспитализирани с костно-мозъчна трансплантация (КМТ), грипът е често усложнен с пневмония, свързана с 50% леталитет. При някои епидемии се наблюдава честата поява на миокардити [6].

Към рисковите групи, с тежко протичане на заболяването от грип, спадат лицата с увреждания на сърдечно-съдовата система, белите дробове, имунната система, с диабет, както и пациенти на възраст над 60 години.

Грипната инфекция се разпространява обикновено през зимния период и в зависимост от нивото на колективния имунитет и природата на циркуиращите вируси, се наблюдават спорадични случаи или епидемии. Пандемиите са резултат от генетични промени (антигенен шифт) при грипните А вируси и ниско ниво на колективния имунитет към новия подтип на вируса, със засягане на големи прослойки от населението.

Инкубационният период е 1-5 дни, най-често около 2 дни. Отделянето на вируси става чрез назофарингеалния секрет и започва още в инкубационния период, преди появата на симптомите. Заболяването продължава 2 до 8 дни, при малки деца и имunosупресирани – до 10 и повече дни.

Предаването на инфекцията става по капков и аерогенен път и това е причина за експлозивния характер на вътреболничните взривове, при които наличието само на един източник може да доведе до заразяване на голям брой от възприемчивите контактни. Приема се, че е възможно и случайно предаване при индиректен контакт – чрез контаминирани предмети, в рамките на 2 часа, а при определени условия и до 8 часа. Върху пръстите на ръцете вирусите остават инфекциозни само няколко минути [6].

В периоди на епидемия, грипна инфекция се внася особено често в лечебните заведения, където се разпространява сред персонала и пациентите. През зимното полугодие, дори и в междуепидемични периоди, в болниците, предимно от деца, се внасят грип А или грип В.

Описани са множество епидемични взривове в различни отделения (терапевтични, педиатрични, за КМТ) и в затворени колек-

тиви, с честа екзацербация, особено в домовете за стари хора, където за развитието им допринася и ниското ваксинално покритие [4,13]. Грипните вируси тип В причиняват най-често епидемии в детски градини и училища, но засягат, макар и в по-малка степен и другите възрастови групи.

Нозокомиалният грип води не само до удължаване на болничния престой, но представлява и животозастрашаващо усложнение за рисковите пациенти. Внезапното увеличаване на заболяемите сред персонала при грипни епидемии може в значителна степен да наруши ритъма на работа в болницата.

В тази връзка е описаният вътреболничен взрив в период без епидемична грипна активност сред населението [14]. Отбелязва се високата заболяемост при този взрив, както и заключението от епидемиологичното проучване, че предаването на инфекцията е било в посоката от персонал към пациенти. Подчертава се ролята на неимунизирани здравни работници като източник на зараза и необходимостта от имунизационна програма за персонала в лечебните заведения.

Мерките за контролиране на нозокомиалното разпространение на грипните вируси са аналогични на тези, препоръчани при другите респираторни вирусни инфекции – носене на маски от персонала и настаняване на пациента в единична стая или кохортиране при голям брой заболели, ограничаване на посетителите. За разлика от тях, обаче, при грипната инфекция основна предпазна мярка се явява имунизацията, допълнена с приложение на антивирусни препарати в определени случаи [1, 2, 6, 8].

Препоръчва се имунизация на персонала в късна есен, с цел да се защитят медицинските работници и най-вече пациентите. При определени обстоятелства, имунизацията на обслужващия персонал предпазва рисковите пациенти по-добре, отколкото имунизацията на самите пациенти [1, 6].

Имунизацията на персонала и/или на пациентите е полезна дори по време на взрив, особено в началото, тъй като при възрастните на имуноен отговор може да се разчита още през първите 2 седмици [15, 16].

В САЩ рисковите групи, за които се препоръчва имунизация с грипна ваксина включват: децата от 6 мес. до 18 год., възрастните над 50 год., здравния персонал, лицата, имащи близък контакт с имунокомпрометирани пациенти, бременните жени, заминаващи в страни и региони с циркулация на грипни вируси [15].

У нас, в съответствие с Наредба №15 на МЗ от 12.05.2005 г. имунизацията срещу грип е препоръчителна за всички лица, навършили 65 год., за тези с хронични заболявания и имunosупресивни състояния, за живеещите в организирани колективи и групите с повишен професионален риск от заразяване или имащи тесен контакт с рискови пациенти. Към последните две категории принадлежи и персоналот на лечебните, здравни и социални заведения.

Необходимо е, да се отчита факта, че ефективността на съвременните инактивирани грипни ваксини варира в границите 70-90% при здравите възрастни хора <65 г. и е сравнително по-ниска при много малките деца, старите хора и лица от рисковите групи – до 40–60% [6, 15].

В тази връзка, трябва да се имат предвид и антивирусните препарати с доказано въздействие срещу грипните вируси. Според специалистите специфична антивирусна терапия и профилактика се прилага в следните ситуации:

- Като краткотрайна профилактика на персонала или пациентите за компенсирани на късна имунизация по време на взрив в дадено отделение;

- За профилактика, когато имунизацията е противопоказание и

- За имунокомпрометирани пациенти, при които не е сигурен отговорът на имунизацията, например пациенти до 6 месеца след костномозъчна трансплантация [1, 16, 17].

Имунизационната защита и профилактиката с противовирусни препарати имат взаимно допълващо се действие.

У нас са разрешени за употреба три от съществуващите четири антивирусни препарати за лечение и профилактика на грип А: Oseltamivir phosphate (Tamiflu), Zanamivir (Relenza) и Rimantadine hydrochloride (Ремантагин). Първите два са нови противогрипни препарати – инхибитори на невраминидазата, ефективни по отношение на грипните вируси А и В. Tamiflu (капсули за перорално приложение) е показан за лечение на възрастни и деца над 1 г. (с доказана терапевтична активност при ранно започване на лечението – в първите 48 часа) и за профилактика на грип А и В – постекспозиционна (на контактни над 13-годишна възраст) или продължителна профилактика (при епидемична обстановка и възникване на пандемия). Показанията за приложение на Relenza (прах за инхалация в специален перорален апликатор) са аналогични: за лечение на възрастни и деца, навършили 5 год. и за постекспозиционна профилактика при контакт с клинично болен в дома, по изключение – и за сезонна профилактика на грип.

Ремантагин (аналог на амантадина) представлява вирусен инхибитор на М2-протеина на грипните вирусен, един от първите антивирусни препарати, прилаган в продължение на над 30 години в медицинската практика за профилактика и лечение на грип А, с доказана ефективност по отношение на различните епидемични щамове на вируса [2]. Допълнителни преимущества на препарата са ниската цена и продължителния срок на годност – до 25 г. при съхранение на стайна температура. Показан е за лечение на възрастни и деца над 7 г. (най-добре още в първите 48 часа от заболяването) и за профилактика на грип при възрастни по време на епидемия. Наблюденията показват, че приложението на ремантагин за профилактиката по време на грипни епидемии може да предотврати самото инфектиране с грип А в 66–79% от случаите, а разгръщането на болестна картина – в 85-91%. По време на пандемия, степента на протекция се оценява на около 33–65% [6].

Определен проблем, свързан с широката употреба на препарата е, че в течение на терапията бързо се появяват резистентни

спрямо ремантагин вируси – мутанти, които запазват своята вирулентност и могат да се предават. Високата честота на резистентност при H3N2 щамовете на грип А е определена пречка за приложението на този препарат на съвременния етап.

В това отношение, благоприятен факт е въвеждането в здравната практика на новото поколение антивирусни препарати – невраминидазните инхибитори, които имат различен от ремантагина (и неговия аналог амантадин) механизъм на действие [16, 17]. Те предотвратяват излизането на вируса от инфектираните клетки и по този начин, ограничават разпространението на инфекцията в съседните клетки на респираторния тракт. И двата препарата са ефективни и добре поносими при приложение за профилактични цели – по време на взрив сред населението (сезонна профилактика на грип), за постекспозиционна профилактика на контактните в семейни огнища (в продължение на 5–10 дни) или при няколкоседмично приложение за контролиране на взрив в колективи, лечебни заведения и социални домове. Невраминидазните инхибитори са, също така, ефективно средство за лечение на клинично проявени случаи на грип [2, 6, 17]. Те осигуряват по-леко и краткотрайно протичане на заболяването и редуцират усложненията. Важно условие за успеха на терапията с тези препарати е да се започне възможно рано лечението, като се разчита на диагнозата, поставена от клинициста. Ето защо, от решаващо значение в тези случаи е доброто осведомяване на клиничните специалисти за циркулацията на грипните вируси сред населението. При доказано разпространение на грип в обществото нивото на чувствителност на клиничната диагноза при възрастни пациенти с повишена температура и кашлица достига 77%.

Парагрип. Парагрипните вируси са еднотелни РНК-вируси с обвивка (*сем.*

Paramyxoviridae). Патогенни за човека са 5 серологично сродни типа, групирани в род *Respirovirus* [1, 3] и род *Rubulavirus* (2, 4A, 4B). От особено клинично значение са парагрипните вирусни типове 1-3, докато типове 4A и 4B досега са изолирани рядко. Около 50–75% от първичните инфекции протичат фебрилно, като клиничните прояви са свързани със засягане на горните и долни дихателни пътища [1, 2, 6, 8]. Установена е подчертана етиологична връзка на серотип 1, 2 и 3 парагрипни вируси с определени клинични синдроми [1, 2]. Основните рискови фактори за по-тежко протичане на парагрипната инфекция са ранната възраст и компрометираната имунна защита на макроорганизма. Отбелязва се характерна сезонност в разпространението – типичен за инфекцията с парагрип тип 1 и 2 е есенният пик, докато тип 3 – парагрипните инфекции са целогодишни.

При кърмачета и малки деца парагрипните вируси са главните причинители на:

- ларинго-трахеити, протичащи с клиника на круп (типове 1, 2 и 3 са причинители на 3/4 от всички случаи на круп);
- бронхиолит (най-често от типове 1 и 3, при децата до 1 год. – до 80% от случаите);
- пневмония (тип 1 и 3, с предимство на тип 3 при хоспитализирани пациенти.);
- инфекции на ГДП (възпаление на средното ухо с най-чест причинител тип 3, фарингит, конюнктивит), които могат да бъдат придружени от инфекции на долния дихателен тракт.

Още през втората година от живота при повече от половината деца се доказват антитела срещу серотип 3; като през петата година заразяването на всички деца почти е приключило. Парагрипните вируси тип 1 и особено тип 2 се разпространяват по-бавно, но при постъпване в училище при повече от

половината деца се доказват антители срещу тях [6].

Реинфекциите са многократни и в повечето случаи се ограничават до горния респираторен тракт. При децата могат да се появят няколко месеца след първичната инфекция. С тях са свързани и по-честите вирусни респираторни инфекции при възрастните.

При имунокомпетентните лица повечето парагрипни заболявания отзвучават от само себе си (самоограничаващи се). Същевременно, те представляват животозастрашаващо усложнение, най-вече за пациенти с компрометиран имунитет, тъй като проправят пътя за бактериални суперинфекции. Особено застрашени са децата с хронични сърдечни и белодробни заболявания, както и имunosупресирани. Има данни за тежки парагрипни инфекции при HIV-позитивни деца, като в повечето случаи има ко-инфекция с друг патоген, като *Pneumocystis carinii* [18]. Тежки инфекции на долните дихателни пътища с висок леталитет или усложнения се съобщават при 2/3 от пациентите с костно-мозъчна трансплантация [19].

Докато инфекциите с парагрипни вируси 1 и 2 са предимно разпространени сред населението, то тип 3 парагрипен вирус е серотипът, който най-често причинява нозокомиални инфекции и пневмонии сред имунокомпрометираните лица [19]. Нозокомиално предаване на тип 3 се съобщава в неонатологични отделения и гомове за възрастни хора, като има известни доказателства, че взривовете се дължат по-скоро на предаване между пациентите, отколкото на постоянна ре-инфекция с различни щамове, внесени от персонал или посетители.

Предаването на парагрипните вируси става при директен контакт, посредством секрети от респираторния тракт (въздушно-капкова инфекция) и индиректно – чрез контаминирани повърхности и предмети, вкл. с ръцете.

В експериментално получени аерозоли, инфекциозността на серотип 3 се запазила около

1 час, така че следва да се има предвид и аерогенният начин на предаване на инфекцията [6, 7]. Отделянето на причинителя продължава 3 до 12 дни при първичните инфекции и 1 до 3 дни при реинфекциите. При имunosупресирани лица, периодът на отделяне може да бъде значително удължен.

Парагрипните вируси не са издръжливи на влиянието на околната среда и са госта чувствителни към обичайните дезинфекционни средства. Все пак, трябва да се има предвид факта, че е описано преживяване на вируси до 10 часа върху неабсорбиращи повърхности (неръждаема стомана) и 4 часа – върху абсорбиращи такива (лабораторно облекло, халати и др.). Почистването на заобикалящата среда и дезинфекцията, действително елиминира повърхностната контаминация [20].

Парагрипните вируси от всички типове се внасят често в детските отделения и поради постоянния прием на нови пациенти, без имунитет, могат с месеци да се предават като нозокомиални инфекции в отделениято. Задължително се прилагат изолационните мерки за инфекции, пренасяни по въздушно-капков път, включително старателна дезинфекция на ръцете. Особено трябва да се предпазват рисковите деца.

Респираторно-синцитиална вирусна инфекция. РСВ са едноврижни РНК-вируси с липидна обвивка (сем. *Paramyxoviridae*, род *Pneumovirus*). На базата на антигенни различия, единственият серотип се разделя на две подгрупи – А и В; като подгрупа А изглежда повирulentна [2, 6]. Съществуването на антигенни различия между щамовете от гагена подгрупа се отразява неблагоприятно върху разработването на ваксина срещу заболяването.

С ретроспективни анализи се доказва успоредната циркулация на двете подгрупи РСВ в продължение на десетилетия, без това да обяснява честотата на заболяването. Същевременно, няма данни за по-тежко про-

тичане на реинфекция, причинена от хетероложната подгрупа РСВ.

РСВ са най-важните причинители на вирусни заболявания на респираторния тракт в кърмаческа възраст. Инфекциите се срещат често, вкл. в първите месеци от живота. До края на втората година, почти всички деца имат антитела срещу РСВ. Реинфекции могат да се наблюдават само няколко месеца след първичната инфекция и не са рядко явление при възрастните. Ежегодно, в месеците от ноември до март, РСВ се разпространяват епидемично сред населението.

След кратък инкубационен период от 3–5 дни, първичната инфекция започва почти винаги с изразена симптоматика. Обикновено, още в началото има повишена температура и засягане на горния респираторен тракт, което може да бъде усложнено с възпаление на средното ухо. При голяма част от болелите кърмачета и деца до 5 год. (около 50%) инфекцията обхваща и долните дихателни пътища под формата на бронхиолит или по-рядко, като пневмония. Опасност от летален изход има най-вече при увредените деца. Имунитетът към реинфекция не е траен и по-големите деца, както и имунокомпетентните възрастни прекарват повтарящи се, но по-леко протичащи респираторни заболявания, причинени от РСВ, през целия си живот. В старческа възраст, обаче, по-често се стига до пневмонии и изостряне на съществуващия хроничен бронхит.

През последните 10 години все повече се отделя внимание на сериозността на респираторно-синцитиалната вирусна инфекция при засягане на имунокомпрометирани лица – в многобройни публикации се описва тежко протичащото заболяване, с възпаление на долните дихателни пътища и развитие на пневмония, завършващо със смъртен изход в 30–100% от пациентите с костно-мозъчна и органна

трансплантация, лимфома и остра левкемия [1, 21].

Входни врати за РСВ инфекция са носът, очите и устата. Предаването се осъществява при директен контакт (от малко разстояние, 60 см. – 1 м.), чрез инокулиране на едрокапковия аерозол, образуван от инфекциозните респираторни секрети при кихане и кашляне, директно в лигавиците на очите и носа или индиректно, чрез инокулация на секретата от респираторния тракт с пръстите на контактираните ръце [6, 22]. Инфектираните деца отделят голямо количество вирус с техните секрети, средно за около 7 дни (от 1 до 21 дни) в болнични условия и това прави възможно пренасянето на инфекцията при работа без маски, ръкавици, очила или с неизмитите/негизенфектирани ръце на грижещия се персонал или придружителите.

Контаминирани елементи на околната среда са друг важен фактор за нозокомиално предаване на РСВ инфекция [1, 6, 22]. Установено е, че РСВ могат да персистират до 30 минути върху кожа и поръзни повърхности, като престилки/халати, хартиени материали и др. и до 6 часа – върху непоръзни повърхности (ръкавици и шкафчета). Доказаното последващо пренасяне от тези повърхности върху кожата подкрепя становището, че контаминирани ръце са важни в нозокомиалното предаване на тази инфекция.

Кръстосаните (екзогенни) нозокомиални РСВ инфекции са често срещан проблем в педиатричните отделения – около 40% от децата в тези отделения се инфектират, ако са хоспитализирани през зимата за повече от 7 дни. Наред с това, всяка година приблизително 50% от педиатричния персонал също прекарва нозокомиално предаване на РСВ инфекция.

При много от първичните вътреболнични инфекции се стига до бронхиолити и пневмо-

нии. Особено рискови по отношение на изхода от заболяването са кърмачетата до 3-месечна възраст, преждевременно родените, както и децата с вродени сърдечни дефекти, бронхопулмонална дисплазия и имунни дефицити. В онкологични и отделения за костно-мозъчна трансплантация често се документират взривове с множествени източници, изхождайки от генотиповете на вирусните изолати. Подобно разпространение на вируса, довело до висок леталитет е описано в 9 педиатрични клиники в различни провинции на Канада [21].

Най-важните хигиенни мерки за превенция на РСВ инфекции включват старателна дезинфекция на ръцете, респ. смяна на ръкавиците след всеки контакт със заразени лица и носене на лични предпазни средства (маски, престилки, ръкавици и защитни очила) при близък контакт с инфектирани лица [6, 7, 22]. Като вируси с обвивка, РСВ са чувствителни спрямо дезинфекционни средства.

Като успешна стратегия за ограничаване разпространението на РСВ инфекции се препоръчва, всички суспектни кърмачета и малки деца, да се отделят още при приемането, да се скринират чрез бърз диагностичен тест (директно антигенно определяне в клетките от назофарингеалния епител) и заразените да бъдат настанени в едно помещение (кохортно изолиране).

Медицинският персонал, при който е налице остра респираторна инфекция, не бива да се грижи за високорискови пациенти.

Други мерки, като забраняване на достъпа на неспециализиран персонал и ограничаване на посещенията, особено на деца до 12 год. през зимните месеци, също могат да редуцират нозокомиалното предаване сред рисковите групи пациенти.

Все още няма регистрирани ваксини и при високо – рисковите групи деца се разчита на пасивна имунизация с моноклоналното анти тяло „palivizumab“, единственото средство с доказан ефект – в двойно слеп плацебо-контролиран опит е установена неговата безвредност и съществено редуциране на хоспитализациите, свързани с РСВ инфекция [22–25]. Хиперимунният поликлонален имуноглобулин за венозно приложение не се приготвя вече [22]. Palivizumab е хуманизирано мише поликлонално анти тяло, което се прилага *im* за профилактика на причинени от РСВ заболявания на долните дихателни пътища при деца < 2 год. с бронхопулмонална дисплазия или преждевременно родени, преди 32–35 гестационна седмица, в доза 15 mg/kg на 5 приема през зимния сезон, от началото на ноември до началото на март – на всеки 28–30 дни. Други рискови групи, при които може да се обсъжда приложение на palivizumab са тежък имунодефицит и цистифиброза. Високата цена налага стриктно ограничаване на показанията.

Препаратът Palivizumab не е предназначен за терапия. Прилага се при високо-рискови деца и е съвместим с рутинните детски ваксини.

Получаването на ефективна и безопасна ваксина срещу РСВ инфекция остава приоритет на профилактичната медицина в световен мащаб. След неуспеха на инактивираната с формалин ваксина от 60-те години, на съвременния етап, с помощта на молекулярната технология, са получени и изпитани две кандидати РСВ ваксини: жива атенюирана и суб-единична [22–25]. Специалистите отчитат специфичната за различните целеви групи необходимост от различен тип ваксини – за кърмачета, за бременни, с оглед осигуряване на пасивен имунитет на новороденото и за високо-рисковите групи.

Книгопис

1. C Aitken, DJ.Jeffries. Nosocomial Spread of Viral Disease *Clinical Microbiology Reviews*, 2001;**14** (3): 528-546.
2. Клинична вирусология. Под ред. Ст. Дундаров; Медицина и физкултура, София, 2006, 334 с.
3. **CB Hall**. Nosocomial viral respiratory infections: perennial weeds on pediatric wards. *Am J Med*. 1981; **70**: 670-676.
4. U Mathur, DW.Bentley, and CB Hall. Concurrent respiratory syncytial virus and influenza A infections in the institutionalised elderly and chronically ill. *Ann. Intern. Med*. 1980; **93**: 49.
5. LP.Van Voris, R.B Belshe, and J L Shaffer. Nosocomial influenza B in the elderly. *Ann. Intern. Med*. 1982; **96**:153-158.
6. A. Kramer, P. Heeg, K. Botzenhart. Krankenhaus und Praxishygiene. Uitman&Fischer, 2001, 770p.
7. IFIC.Infection control: Basic concepts and training 2nd ed. 2003;73.
8. L Collier and J Oxford. *Human virology*. 1993; Oxford University Press, 391.
9. CDC Guideline for Isolation Precautions: Preventing transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, 2007
10. RA Levandowski, and M. Rubenis. Nosocomial conjunctivitis caused by adenovirus type 4. *J. Infect. Dis*. 1981;**143**:28-31[[Medline](#)].
11. J Sendra-Gutierrez et al. An Outbreak of Adenovirus Type 8 keratoconjunctivitis in a nursing home in Madrid. *Eurosurveillance*, **9**; 3, 2004
12. R Takeuchi, Y Nomura, M Kojima, E.Uchio, N Kobayashi, and M Matumoto. A nosocomial outbreak of epidemic keratoconjunctivitis due to adenovirus type 37. *Microbiol. Immunol*. 1990; **34**:749-754 [[Medline](#)].
13. WM Valenti, Influenza viruses, p. 479-485. In C. G. Mayhall (ed.), Hospital epidemiology and infection control.1996;Williams and Wilkins, Baltimore, Md.
14. JP. Horcajada et al. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity *Eur Respir J* 2003; **21**:303-307.
15. influenza prevention & control recommendations. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) www.cdc.gov/flu/professionals/acip/persons.
16. FY Aoki. Improving practice – Influenza. *Drugs in context* 2006;**2** (14):601-648.
17. Hayden. Volume II. Antimicrobial Agents, 2nd edn. E Sun Technologies, Pittsburgh, PA 2002, 773-9.
18. JC King,. Community respiratory viruses in individuals with human immunodeficiency virus infection. 1997; *Am. J. Med*. **102**:19-23 [[Medline](#)].
19. CH Wendt, DJ.Weisdorf, MC Jordan, HH.Balfour Jr., and M I Hertz. Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med*. **326**:921-926 [[Abstract](#)].
20. MT Brady, J.Evans, and J. Cuartas. Survival and disinfection of parainfluenza viruses on environmental surfaces. 1990; *Am. J. Infect. Control* **18**:18-23 [[Medline](#)]
21. Langley, J et al Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infection in Canadian Pediatric Hospitals: A Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study *Pediatrics* 1997;**100** (6):943-946.
22. Respiratory Syncytial Virus. In: Red Book. American Academy of Pediatrics 2006;7th ed., 560-566.
23. Acute febrile respiratory disease. In: Control of Communicable Diseases Manual. 17th ed. 2000; 427-430.
24. NNII. Vaccines in development: Respiratory Syncytial Virus.Updated: 12/21/2006. Accessed on: http://www.immunizationinfo.org/vaccine_development_detail.cfv?id=100.
25. Editorial. Prevention of respiratory syncytial virus infection. *BMJ* 2004; **328**:1026-1027.