

Persistent respiratory infection in children
Romantsov M.¹, Melnikova I.², Ershov F.³
Персистирующие респираторные инфекции у детей
Романцов М. Г.¹, Мельникова И. Ю.², Ершов Ф. И.³

¹Романцов Михаил Григорьевич / Romantsov Mikhail - доктор медицинских наук, профессор;

²Мельникова Ирина Юрьевна / Melnikova Irina - доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой,

кафедра педиатрии и детской кардиологии,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова,

г. Санкт-Петербург;

³Ершов Феликс Иванович / Ershov Felix – академик Российской академии наук, руководитель отдела,
отдел интерферонов,

Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи,
г. Москва

Аннотация: в статье описана персистенция респираторных вирусов при острых заболеваниях верхних отделов дыхательного тракта. Поражение нижних отделов дыхательного тракта проявляется бронхолитом, бронхитом и внебольничной пневмонией. Описан синдром кашля, как наиболее частое проявление при респираторных инфекциях дыхательных путей.

Abstract: the article describes the persistence of respiratory viruses in acute diseases of the upper respiratory tract. The lesions of the lower respiratory tract manifest as bronchiolitis, bronchitis and community-acquired pneumonia. Described a syndrome of cough as the most frequent manifestation respiratory respiratory tract infections.

Ключевые слова: респираторные вирусы, грипп, персистенция, кашель, бронхит, внебольничная пневмония.
Keywords: respiratory viruses, influenza, persistence, cough, bronchitis, community-acquired pneumonia.

Сегодня уже не вызывает сомнения возможность персистенции респираторных вирусов, таких как гриппа, парагриппа, аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса [1-6].

Ведущее место в структуре детской инфекционной патологии принадлежит гриппу и острым респираторным инфекциям, они обуславливают до 70% случаев всех инфекционных заболеваний. Все случаи заболеваемости респираторными инфекциями учесть невозможно, поскольку каждый ребенок болеет по несколько раз в году, и нередко родители не обращаются к врачу, ограничиваясь самолечением. Наибольшая заболеваемость приходится на первые три года жизни, что связано с увеличением числа контактов и своеобразным «знакомством» организма с возбудителями инфекций [7-11].

Насыщенность биосферы вирусами не может не быть связанной с широким вовлечением вирусов в патологические процессы, такие как вирусные респираторные инфекции дыхательного тракта. Клиническая картина связана с персистенцией возбудителя, которая проявляется в виде латентной, острой, хронической или медленной инфекции. Ключевым моментом персистенции является интегративная вирогенность, т.е. интеграция вирусного генома с геномом клетки-хозяина. Вирогенность может быть и без интеграции генома. Это характерно для РНК-содержащих вирусов, лишенных механизма обратной транскрипции и неспособных к объединению с ДНК (риновирусов, парамиксовирусов, вирусов гриппа). Кроме того, РС-вирус, как и аденовирус, синтезирует белки-антагонисты антивирусного эффекта интерферонов (ИФН), а также в большей степени, чем аденовирусы, индуцирует продукцию интерлейкина 10 (ИЛ-10) мононуклеарными клетками периферической крови. Разновидностью дефектных вирусов являются температурозависимые мутанты (ts-мутанты), которые не реплицируются при нормальной температуре тела, а размножаются при ее повышении. Такие мутанты образуются при персистирующей гриппозной инфекции. Установлена персистенция вирусов парагриппа в организме человека после перенесенной острой инфекции в течение 2–3 месяцев, предполагается участие вируса парагриппа серотипа 2 в сложном комплексе хронических патологических реакций нервной ткани, связанных с множественным (рассеянным) склерозом — медленной инфекцией человека.

Персистирующая аденовирусная инфекция в миндалинах и аденоидах, вызванная серотипами 1, 2, 5, 6, может иметь место не только у больных хроническим тонзиллитом, но и у здоровых лиц. Отсутствие репродукции аденовирусов при персистирующей инфекции у лиц с хроническим тонзиллитом в период ремиссии, а также у здоровых лиц подтверждено высокой частотой обнаружения в культуре клеток миндалин и аденоидов аденовирусного комплементсвязывающего антигена при невозможности или весьма редких случаях выделения вирусов. При этом у больных ангиной даже в мазках из лакун и с поверхности миндалин аденовирусы обнаруживались в значительном проценте случаев, причем все штаммы относились к латентным серотипам 1, 2, 5, 6, свидетельствуя об их репродукции, т.е. активации латентной инфекции при остром тонзиллите [6, 12, 13].

Частота выявления бокавируса (HBoV-1) достигает пика в возрасте от 1 до 3 лет (30, 2%), к 5 годам жизни снижается. Клинически HBoV-инфекция в 95,7% случаев приводит к развитию обструктивного

синдрома, клинически сходного с RSV-инфекцией. HBoV-1 формирует вирусные ассоциации с респираторными вирусами в 72, 2% случаев от общего числа больных, Высокая частота встречаемости HBoV в составе сочетанных инфекций обусловлена сохранением вируса в респираторном тракте после недавно перенесенной острой инфекции, реактивацией вируса или усилением его репродукции [14- 15].

Раскрыты некоторые механизмы становления персистентной гриппозной инфекции в клеточных культурах, связанные с нарушениями в трансляции генов NP, M, NA и синтезе соответствующих белков, что нарушает презентацию антигенов, позволяя избежать распознавания специфическими цитотоксическими лимфоцитами. Образование таких мутантов обуславливает затянувшуюся острую инфекцию, персистенцию в популяции, играя важную роль в возникновении ежегодных эпидемий. Еще одним способом уклониться от защитных факторов организма для вирусов гриппа, как и для аденовирусов, является персистирование непосредственно в клетках иммунной системы. Вирусы активно захватываются макрофагами, и, вовлеченные внутрь клеток, персистируют в них продолжительное время. Модифицированные частицы вируса гриппа способны изменять свою структуру и антигенные свойства, в том числе утрачивают свою вирулентность, так как неспособны проникнуть в те клетки, в которых могут репродуцироваться. Появление авирулентных форм вирусов рассматривается как приспособительная реакция, направленная на сохранение вида. Персистирование респираторных вирусов в клетках иммунной системы сопровождается нарушением функциональной активности иммунных клеток и снижением клеточного иммунитета, способствуя неуклонному прогрессированию фоновых заболеваний [1, 2, 4].

Максимальная длительность выделения вируса гриппа после перенесенной острой инфекции ограничивается 10–12 днями после прекращения всех симптомов болезни. У некоторых детей антиген вируса гриппа обнаруживается от 2–3,5 до 17 месяцев после перенесенной инфекции [9, 11].

Грипп – наиболее распространенная и тяжелая форма из всех респираторных инфекций. Восприимчивость к вирусам гриппа всеобщая, подтверждением является почти 100% заболеваемость. Вирусы гриппа иногда вызывают вспышки заболеваний и в межэпидемический период, которые имеют зимнюю сезонность, но в последние годы (2005-13 гг.) повышенная заболеваемость гриппом регистрировалась и в весенние месяцы [16].

Особую озабоченность вызвала эпидемия, связанная с высоко патогенным вирусом гриппа А (H1N1)pdm («свиной» грипп), в марте 2009 года. Начавшись в Мексике, она стремительно распространилась в мире, что заставило медицинское сообщество признать начало пандемии. Потери, вызванные вирусом гриппа А (H1N1), составили по самым минимальным прогнозам от 20 до 40 млн человек. Причина возникновения эпидемий объясняется гемагглютинином (HA) и нейраминидазой (NA), определяющими их антигенную сущность. Существует два типа изменчивости вирусов. Антигенный дрейф – точечные мутации в гене, что обуславливает ежегодные подъемы заболеваемости. Антигенный шифт (только у вирусов гриппа типа А) – смена HA и/или NA в результате реассортации генов (обмен фрагментами генома между разными вирусами). Способность вирусов гриппа к антигенной изменчивости определяет высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции: повсеместное распространение, короткие интервалы между эпидемиями (1-2 года для вируса гриппа типа А и 2-4 года – для вируса гриппа В), вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп. Первая пандемия XXI века (2009/10 гг.) вызвана субтипом вируса гриппа А H1N1. Вирус представляет тройной реассортант, включающий вирусы человека, птиц и свиней. В результате проведенных исследований вируса в его характеристиках выявлен ранее не описанный геном, сочетающий в себе гены классического вируса свиного грипп (HA, NP, NS), гены вируса гриппа свиней евразийской линии (M и NA), перешедшие к ним от вируса гриппа птиц в конце 1970-х годов и гены полимеразного комплекса PA, PB1, PB2 от вируса гриппа свиней североамериканской линии, являющегося реассортантом и включающего ген классического, источником которого были птицы, два гена от тройного североамериканского вируса гриппа свиней и 1 ген PB1 от вируса гриппа А H3N2 человека. В отличие от вирусов гриппа А, у вирусов гриппа В изменения антигенных свойств обусловлены только точечными мутациями в генах (дрейф), они поражают в основном детей [17].

Особенностями вспышек гриппа типа А является высокая контагиозность и быстрое распространение. В эпидемический процесс вовлекаются дети. Продолжительность вспышек в отдельных группах, классах составляет 7-14 дней, переболевает до 25%, а в дошкольных коллективах – более половины детей. Для вспышек гриппа типа В характерна продолжительность до 3-4-х недель и меньшая интенсивность. Жизнеспособность вирусов гриппа сохраняется в воздухе помещений от 2-х до 9 часов, на бумаге, картоне, тканях – 8-12 часов, на коже рук – 8-15 часов, на металлических предметах, пластмассе – 24-48 часов, на поверхности стекла – до 10 дней. Вероятность инфицирования зависит от близости к источнику и продолжительности контакта.

Максимальное число тяжелых форм заболевания наблюдается при гриппе, обусловленном измененным вариантом вируса гриппа. Грипп А (H1N1pdm09) (пандемический «свиной») имеет клиническую симптоматику сезонного гриппа, а в 25-30% случаев регистрируется поражение желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота) [9,17].

Установлены различия в развитии вторичных бактериальных осложнений у пациентов с сезонным гриппом А и заболеванием, вызванным вирусом гриппа А (H1N1)pdm. У первой категории больных чаще выявлялись возбудители респираторных бактериальных инфекций и соответствующие вторичные заболевания, что становилось причиной более частой их госпитализации, а вот интенсивная терапия чаще

требовалась больным с пандемическим штаммом. У пациентов с сезонным гриппом в нижних отделах дыхательных путей (в порядке убывания) доминировали *Str.pneumoniae*, *Staph. aureus*, *H.influenzae*, когда у больных пандемическим гриппом преобладали *Staph. aureus*, *Str.dysgalactiae* и коагулазо-негативные стафилококки. Изучен синергизм между вирусами гриппа и *S.pneumoniae*. Существует не только однонаправленная вирусная провокация пневмококковой инфекции, но и бессимптомное носительство, что облегчает инвазию возбудителя гриппа, влияя на исход вирусного заболевания. Нейраминидаза играет ведущую роль в распространении вирусов гриппа, участвуя в высвобождении дочерних вирионов. Выявлены ассоциации и между респираторными вирусами и бактериями. Так респираторно-синтициальный и риновирус связаны с *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, вирусы парагриппа, аденовирусы с *S.pneumoniae* и *M.catarrhalis*. Вирусы нарушают эпителиальный барьер, усиливают адгезию бактерий за счет экспрессии адгезионных молекул на эпителиальных клетках, открывают рецепторы для бактерий на поверхности респираторного тракта, вызывая дисфункцию компонентов иммунной системы. Механизмы иммуносупрессивного действия респираторных вирусов, провоцирующие бактериальные осложнения, разнообразны: подавление функций нейтрофилов, усиление их апоптоза, угнетение моноцитов. Кроме этого, интерферон 1 типа (альфа) подавляет функцию альвеоцитов и продукцию ими ИЛ-17-важнейшего цитокина для эффективной противомикробной защиты. Таким образом, противовирусный ответ при респираторных инфекциях повышает восприимчивость к вторичной бактериальной инфекции [12, 16, 18].

Бронхит – воспалительное заболевание бронхов различной этиологии (инфекционной, аллергической и др.). Среди причин вызывающих бронхит, ведущее место занимают вирусы, бактериальная микрофлора, вирусно-бактериальные ассоциации. Заболеваемость бронхитом колеблется в пределах 75-250 на 1000 детей. Возрастной пик 1-3 года, заболеваемость выше в холодные сезоны, обструктивные формы бронхита чаще наблюдают весной и осенью (сезоны РС- и парагриппозной инфекций), вызванные микоплазмой – в конце лета и осенью, аденовирусные - каждые 3-5 лет. У детей дошкольного и школьного возраста бронхит вызывает и *M.pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, чаще в осенние месяцы. Острый бронхит протекает на фоне кратковременной (1-2 дня) субфебрильной или реже фебрильной лихорадки, катаральных явлений. Основным симптомом бронхита – кашель (сухой, частый, не приносящий облегчения), вскоре он становится влажным, с увеличивающимся количеством мокроты. Продолжительность кашля обычно до 2-х недель, более длительно – при микоплазменной и аденовирусной этиологии бронхита. Одышки обычно нет. Выслушиваются диффузные сухие и крупно- и среднепузырчатые хрипы, меняющиеся, но не исчезающие при кашле. Рентгенологически выявляют усиленный легочный рисунок без очаговых или инфильтративных изменений в легких, иногда – усиление воздушности легочной ткани. Острый бронхиолит - вирусное заболевание детей первых лет жизни с преимущественным поражением бронхиол. Болеют дети от 6 мес до 2-х лет, в 70-90% случаев вызывается РС-вирусом, реже его появление связывают с вирусами гриппа, аденовирусами. Обычно заболевание развивается как первый обструктивный эпизод у ребенка первого года жизни на 3-4 день острой респираторной инфекции. Обструкция связана с отеком слизистой оболочки, а не с бронхоспазмом. Обструкция достигает максимума в течение 1-2-х дней, затем уменьшается, к 7-14 дню полностью исчезает. Рентгенологически определяют вздутие легких, усиление бронхо-сосудистого рисунка, иногда могут быть небольшие ателектазы. В 20% случаев после острого бронхиолита формируется гиперреактивность бронхов и рецидивы бронхообструкции [19, 20, 21].

Во время пандемии гриппа А(H1N1)pdm описаны случаи пластического бронхита у детей с гриппом. При развитии пластического бронхита дети имели симптомы гриппа в течение 4-5 дней, на этом фоне развилась дыхательная недостаточность. Кашель, длительный, продуктивный, сохраняется до момента откашливания слепков бронхов, пневмоторакс. При проведении бронхоскопии выявлена обструкция бронхов. Пластический бронхит у детей редкое заболевание, вызывающее тяжелый обструктивный синдром. Иногда симптомы напоминают бронхиальную астму, разнообразные хрипы, симптомы дыхательной недостаточности, развитие пневмоторакса. Присоединение на этом фоне вторичной инфекции сопровождается лихорадкой и протекает под маской бронхита и/или пневмонии [22].

Кашель занимает среди симптомов, обусловленных патологией дыхательного тракта, 1-е место. Острый кашель – наиболее частый симптом и связан с респираторными вирусными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Наиболее частые причины острого кашля связаны с острыми респираторными инфекциями, риносинуситами (бактериальными, вирусными, аллергическими), ларингитами, фарингитами, бронхитами, реже пневмониями. Хронический кашель, вызванный инфекционными факторами, встречается при микоплазменной, хламидийной, РС-вирусной и аденовирусной инфекциях, вызывая клиническую картину бронхита. Кашель, сухой и непродуктивный, при микоплазменной и хламидийной инфекциях длится более 3-х месяцев. При РС-инфекции развиваются типичные бронхиолиты и бронхиты с обструкцией дыхательных путей. Описаны заболевания РС-вирусным бронхитом до 9 и более недель. При аденовирусной инфекции также развивается ларинготрахеофарингит с последующим присоединением бронхита. Сухой кашель принимает длительное течение, хрипы после кашля не исчезают, присутствуют на вдохе и выдохе. Присоединяется одышка и цианоз носогубного треугольника. Быстрое уменьшение выраженности кашля – один из отличительных признаков острой респираторной инфекции. Воспалительное повреждение слизистой бронхов сопровождается развитием острого влажного продуктивного кашля. Кашель, развивающийся во время острых респираторных инфекций, включая и грипп, и не завершающийся в течение 2-3 недель, называют постинфекционным. Один из обязательных критериев диагноза

постинфекционного кашля – отсутствие рентгенологических изменений в легких. Показатели функции внешнего дыхания в норме, кашель разрешается на 8 недели [19, 20, 21].

Кашель в сочетании с лихорадкой, одышкой, рентгенологическими изменениями в легких, болями в грудной клетке дает основание говорить о внебольничной пневмонии. Внебольничная пневмония является актуальной проблемой для педиатрической практики. Заболеваемость минимальна в июле-сентябре, повышается в октябре-декабре, максимум заболеваемости – январь-апрель, снижается в мае-июне. Заболеваемость коррелирует с сезонным повышением уровня респираторных инфекций. Вирусы выявляются в 41.3% случаев (колебания от 17.9 до 73.5%). Типичные фокальные (очговые, сливные) пневмонии, развиваются на фоне фебрильной лихорадки. Их возбудители – кишечная флора, стафилококки. Пневмококки и *H. influenzae* наблюдаются у детей, имеющих контакт с большими респираторными инфекциями. Пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chl. Pneumoniae*, наблюдаются в 5-15% случаев. Рентгенография грудной клетки – надежный метод подтверждения диагноза пневмонии. Выявляется инфильтрация легочной ткани. Диагноз может быть достоверным при выявлении на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани и наличие не менее 2-х из ниже следующих критериев: Лихорадка выше 38С в течение 3-х и более суток, наличие кашля с мокротой и физикальных симптомов пневмонии. Уровень лейкоцитов в крови > 15X 10⁹/л или число палочкоядерных нейтрофилов >10% [23, 24].

Исследования последних лет свидетельствуют о большом значении определения уровня прокальцитонина (ПКТ) и других белков острой фазы воспаления (СРБ), а также цитокинов (ИЛ-1,6) характерно для тяжелой бактериальной пневмонии. Уровень ПКТ существенно зависит от этиологии заболевания и может быть полезен при выборе терапии. Для бактериальной пневмонии характерно повышение более 1-2 нг/мл, при вирусной пневмонии – ниже 1нг/мл. Уровень ПКТ коррелирует с тяжестью заболевания, является предиктором развития осложнений и неблагоприятного исхода. Показатель быстро нормализуется на фоне адекватной антибактериальной терапии и может использоваться в качестве объективного индикатора ее отмены [25].

К настоящему времени раскрыта лишь часть механизмов персистенции, нет единого мнения о длительности, а также возможности активации и репродукции латентных респираторных вирусов в организме человека, остается не до конца изученным клиническое значение вирусной персистенции. Антигены респираторных вирусов обнаруживаются вне обострения заболеваний у лиц с хроническим ринитом, бронхиальной астмой, поллинозом, хроническим тонзиллитом и аденоидитом, у детей с гипертрофией лимфоидного кольца глотки, что подтверждает их длительное сохранение в организме участие в патогенезе заболеваний. Так, с аденовирусами связывают развитие хронического тонзиллита и бронхиальной астмы, с РС-вирусом и риновирусами - рецидивирующих бронхитов и формирование бронхиальной астмы [3, 5].

Вероятно, нельзя четко разграничить значение биологических свойств возбудителя и макроорганизма в развитии персистенции. Но скорее всего, ключевую роль играет состояние иммунной системы, а в генезе дальнейшего дисбаланса иммунологического равновесия велико участие иммунокомпетентных клеток.

Литература

1. Банников А. И., Родионова В. Б., Гринбаум Е. Б. Длительное носительство геномных структур вируса гриппа в лейкоцитах крови детей с врожденной патологией центральной нервной системы // Вестник РАМН, 1994. № 9. С. 25-27.
2. Исаева Е. И., Ровнова Т. А. Длительность выявления в лимфоцитах крови человека маркеров вируса гриппа // Вопросы вирусологии, 1994. № 6. С. 262-265.
3. Кетиладзе Е. С., Иванова Л. А., Елисеева И. Я. Значение различных респираторных вирусов в развитии хронических неспецифических бронхолегочных процессов // Вопросы вирусологии, 1986. № 3. С. 310-314.
4. Плесков В. М., Зарубаев В. В., Плескова Ю. В. Ретикулоэндотелиальная система и персистенция вируса гриппа в организме // Вопросы вирусологии, 1996. № 2. С. 53-58.
5. Ozkan H., Atlihan F. Genel et al. IgA and IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol., 2005. V. 15. P. 69-74.
6. Horton T. M., Ranheim T. S., Aquino L. et. al. Adenovirus E314.7K protein functions in the absence of other adenovirus proteins to protect transfected cells from tumor necrosis factor cytolysis. // J. Virol., 1991. V. 65. P. 2629-2639.
7. Пальчук В. Т., Лучихин Л. А., Магомедов М. М. и др. Заболевания верхних дыхательных путей и уха. Москва. Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013.
8. Калужин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции. Москва. МИА, 2014.
9. Острые респираторные инфекции у детей и подростков / Под ред. Л. В. Осидак. Санкт-Петербург. Информ-Мед., 2014.
10. Романцов М. Г., Мельникова И. Ю., Ершов Ф. И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей Москва. Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015.

11. Клиническое значение персистенции респираторных вирусов / Под ред. М. Г. Романцова // Синдром воспаления дыхательных путей у детей. Краснодар. «Просвещение Юг», 2012. 10-22.
12. Качан В. И., Коломиец Н. Д., Ключарева А. А. Эпидемиология и профилактика гриппа //ARS-Medica, 2009. 8.3-15.
13. Oldstone M. B. Viral persistence // Cell., 1989. V. 56. P. 517-520.
14. Мажуль Л. А., Исаева Е. И., Злобин В. И., Вязов С. О. Бокавирус человека. // Вопросы вирусологии, 2009. 54 (3). С. 4–7.
15. Швец Е. Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей. // Автореферат дисс. ... кандидата медицинских наук. М., 2009.
16. Грипп и другие ОРВИ / Под редакцией В. П. Малого и М. А. Андрейчина. Москва. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013.
17. Киселев О. И., Еришов Ф. И., Быков А. Т., Покровский В. И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. Санкт-Петербург-Москва-Сочи. НИИ гриппа, 2010.
18. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Ранние цитокиновые реакции на вирусное инфицирование // Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). Москва. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005. 42-48.
19. Самсыгина Г. А. Хронический кашель в детском возрасте. Педиатрия, 2015. 4.
20. Синопальников А. И., Клячкина И. Л. Кашель. Москва. МИА, 2013.
21. Удальцова Е. В., Мельников И. М., Мизерницкий Ю. Л. Современные аспекты патогенеза и диагностики кашлевого синдрома у детей /Пульмонология детского возраста под ред. Ю. Л. Мизерницкого. Москва, 2015. Выпуск 15.
22. Камалтынова Е. А. Пластический бронхит – редкая причина обструкции у детей / Пульмонология детского возраста под ред. Ю. Л. Мизерницкого. Москва, 2015. Выпуск 15.
23. Геппе Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К. и др. Внебольничная пневмония у детей / Пульмонология детского возраста под ред. Ю. Л. Мизерницкого. Москва, 2015. Выпуск 15.
24. Таточенко В. К. Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей) Под ред. А. А. Баранова. Москва. изд. группа «ГЭОТАР-Медиа, 2005
25. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению /Под редакцией А. А. Баранова, В. К. Таточенко, М. Д. Бакрадзе. Москва. Союз педиатров России, 2011.