

11. Бокерия, Л. А. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика [Текст] / Л. А. Бокерия, Д. М. Аронов и др. // КардиоСоматика. – 2016. – № 7 (3-4). – С. 5–71.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Бабов К. Д.
Дата надходження рукопису 28.07.2017*

Колоденко Олена Володимирівна, кандидат медичних наук, ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», пров. Лермонтовський, 6, м. Одеса, Україна, 65014
E-mail: kolodenkol@ukr.net

УДК 616.523+616.98:579.882+616.98:579.887]-076-053.2
DOI: 10.15587/2519-4798.2017.111190

ТРИГЕРНЕ ЗНАЧЕННЯ ПЕРСИСТУЮЧИХ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ ЗБУДНИКІВ ПРИ ТРИВАЛИХ ЛИХОМАНКАХ З ПОДАЛЬШИМ РОЗВИТКОМ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

© С. О. Матвієнко, М. С. Дяченко

Особлива увага приділена персистуючій інфекції, викликаній внутрішньоклітинними збудниками, яка може бути чинником тривалих лихоманок, а також фоном, на якому формуються соматична патологія. Клініко-анамнестичні, лабораторні дані й імунологічне дослідження дозволяють прогнозувати наслідки в катамнезі дітей із внутрішньоклітинними інфекціями різної соматичної патології та надають можливість для розробки нових діагностичних критеріїв

Ключові слова: внутрішньоклітинні збудники, тривалі лихоманки, персистуюча інфекція, інтерлейкіни, місцеві чинники захисту, соматична патологія

1. Вступ

Інфекційна патологія у дітей нерідко обумовлена внутрішньоклітинними збудниками (хламідіями, мікоплазмами, вірусами). Ця патологія важко діагностується як клінічно (через особливості проявів і перебігу), так і лабораторно.

Клінічні прояви цих інфекцій різноманітні і залежать від вірулентності збудника, тривалості перебування в організмі, напруженості загального і місцевого імунітету людини; можуть персистувати і тільки при певних ситуаціях активізуватися, давати реплікативні форми, а за сприятливого перебігу проявлятися монотонним низьким субфебрилітетом. В цьому випадку специфічні антитіла є знахідкою при обстеженні.

Однак в структурі рецидивуючих і персистуючих інфекцій у дітей до кінця не визначена роль і частота різних видів внутрішньоклітинних збудників, їх взаємовідношення, а також зміни цитокінової ланки і факторів місцевого захисту при виникненні патологічного каскаду реакцій.

У зв'язку з цим назріла необхідність уточнення і вдосконалення діагностики тривалих лихоманок, з виявленням особливостей імунної відповіді при різних видах патології.

2. Обґрунтування дослідження

Сучасна педіатрія й інфектологія приділяють особливу увагу внутрішньоклітинним інфекціям, які мають торпідний, персистуючий, малосимптомний

перебіг, що визначає тенденцію до частого рецидивування та хронізації з наступним формуванням хронічної соматичної патології [1].

Внутрішньоклітинні інфекції достатньо широко розповсюджені в популяції, з частотою за даними різних авторів від 4 до 18 % [2]. Ця патологія нерідко маніфестує тривалими лихоманками [3].

Незважаючи на інтенсивне вивчення внутрішньоклітинних інфекцій, залишаються суперечливими дані щодо їх клініко-діагностичного та прогностичного значення, особливо у дітей молодшого віку [4].

Спектр патологічних станів, які є причиною лихоманки (також і у дітей) достатньо великий і включає інфекції й інвазії, злоякісні пухлини, системні й аутоімунні захворювання, імунодефіцити різного генезу, вплив деяких лікарських препаратів [5]. Зокрема, тривалі неясні лихоманки можуть бути проявом ряду інфекційних і соматичних захворювань [6].

Певну роль відіграє і стрептококова інфекція, особливо у вигляді латентного малосимптомного перебігу (стрептококова бактеріємія) [7].

Поліморфізм скарг залежність від віку дитини, асимптомності перебігу у пацієнтів молодшого віку, сукупності ознак системної сполучнотканинної дисплазії, які складають прогностичну несприятливість при цій патології [8].

Крім того, численні літературні дані свідчать про “відродження” нової структури стратегії взаємо-

відносин між персистуючими інфекціями та людиною [9]. З тенденцією до персистенції, іноді – довічної, що притаманно ДНК-вірусним захворюванням. А особливу зацікавленість займають зміни цитокінової ланки і факторів місцевого захисту при виникненні патологічного каскаду реакцій при цих станах [10]. Тому що, вони є частою причиною хронічної патології, а сприяє її виникненню аутоімунний механізм розвитку [11].

Цікавим є і роль назофарингеального вірусу у дітей при тривалих лихоманках та його ідентифікації, що було характеризовано на прикладі досліджень з респіраторної патології у дітей (позашпитальної пневмонії) [12].

Зацікавленість проблемою пов'язана, з одного боку, з необхідністю прогнозування, раннього виявлення та первинної профілактики соматичної патології з формуванням груп підвищеного ризику [13]. З іншого боку, загальновідома можливість трансформації гострої патології у дітей у хронічну соматичну патологію у дорослих [15].

3. Мета дослідження

Удосконалення етіологічної діагностики внутрішньоклітинних інфекцій шляхом визначення серологічних і молекулярно-генетичних показників, виявлення особливостей імунної відповіді та проведення багатофакторного аналізу одержаних результатів при різних видах патології.

4. Матеріали та методи

Для виконання загальної мети та конкретних завдань даної роботи було проведено клініко-лабораторне обстеження 100 дітей із тривалими лихоманками (лихоманками неясного походження), які надійшли до стаціонару без встановленого діагнозу у віці 3–17 років (середній вік $8,1 \pm 0,13$) на базі КЗОЗ «Харківська обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» та КЗОЗ «Харківська міська дитяча клінічна лікарня №24» (за період 2014–2017 рр.)

Критеріями включення в обстеження були діти з тривалими лихоманками (лихоманками неясного походження), які не супроводжувалися іншими клінічними проявами, не мали зареєстрованої хронічної патології й інфекційної інфекції.

Критеріями виключення з обстеження були: діти із встановленим діагнозом, причому в структуру захворювання входило підвищення температури тіла. Контрольну групу склали 20 практично здорових однолітків. Середній вік $6,3 \pm 0,15$ років.

Для виконання роботи було використано загальноклінічні та спеціальні методи дослідження. Верифікація діагнозу здійснювалась на підставі клініко-анамнестичних даних, загальноприйнятих і спеціальних методів обстеження.

Етіологічна розшифровка проводилась за допомогою серологічних маркерних (імуноферментний аналіз) і молекулярно-генетичних (полімеразна ланцюгова реакція) методів дослідження [14]. Матеріалом для обстеження у дітей була кров (згусток

і сироватка). Визначення рівнів інтерлейкінів крові проводили методом ІФА із застосуванням сертифікованих в Україні реагентів ProCon IL-1 β , 4, 6, TNF- α , γ -ІФ виробництва ТОВ «Протеиновый контур» (РФ – Санкт-Петербург).

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з обчисленням параметричних і непараметричних критеріїв. Крім традиційного аналізу одномірних розподілів, проводився системний багатофакторний аналіз.

Статистико-математичний аналіз здійснювали з використанням пакету програм «Statistica 6,0» для персональних комп'ютерів і пакету статистичного аналізу SPSS v. 16.0, а також програм Microsoft Excel 2003 і Statgraphics Plus 3,0.

Для оцінки відмінностей параметричних показників у групах, які порівнюються, використовувався t-критерій Ст'юдента, точний критерій і критерій кутового перетворення Фішера. Для аналізу непараметричних показників використовували критерій χ^2 – у пов'язаних вибірках.

Для комплексної оцінки функціонування системи, крім традиційного аналізу одномірних розподілів, проводився аналіз А. М. Зосимова. Для розробки діагностичних критеріїв і для прогнозування факторів ризику виникнення хронічної соматичної патології застосовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда-Генкіна.

5. Результати та їх обговорення

Проведене дослідження свідчить, що серед 100 дітей із ЛНП інфекційна патологія верифікована у 80 % хворих, варіанти якої розподілились наступним чином: моновірусні інфекції – 13,33 %; монобактеріальні – 16,67 %; вірусно-бактеріальні асоціації – 15 %, мікствірусні – також 15 %, мікст-атипові та мікст-вірусно-атипові – по 10 %. При верифікації етіологічних збудників виявлялись бета-гемолітичний стрептокок (β -ГС), вірус простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, хламідії, мікоплазми, аденовіруси. Серед етіологічних збудників частіше виявлялись у вигляді як моно-, так і мікст-інфекцій: ізольованої стрептококової інфекції (СІ) – 16,67 %, сполучення СІ із герпесвірусною – 15 %, персистуючої герпетичної інфекції – 11,67 %, мікст-герпесвірусної інфекції – 15 %, хламідійно-герпесвірусної – 10 %, хламідійно-мікоплазмозової – 10 %, аденовірусної – 1,66 %.

У досліджених вивчено цитокіновий статус (інтерфероновий та інтерлейкіновий) і стан місцевих чинників захисту (лізоциму, комплементу). За даними результатів дослідження, у 90 % дітей із тривалими лихоманками (ЛНП) визначено різного ступеня тяжкості зміни цитокінового статусу (інтерлейкінів-1 β , 2, 6, чиннику некротизації пухлин, γ -інтерферону) і місцевих чинників захисту (лізоциму, Ко).

При бактеріальній моноінфекції відмічено статистично значуще підвищення рівня прозапальних і протизапальних інтерлейкінів – ІЛ-1 β ($0,560 \pm 0,030$ нг/мл проти $0,442 \pm 0,027$ нг/мл; $P < 0,05$), 4 ($32,28 \pm$

$\pm 2,71$ пг/мл; проти $25,24 \pm 2,41$ $P < 0,05$), 6 ($47,22 \pm 2,46$ пг/мл проти $34,56 \pm 2,35$ пг/мл контрольної групи, $P < 0,05$), ЧНП ($35,38 \pm 2,21$ проти $23,88 \pm 2,31$ пг/мл; $P < 0,05$) на тлі зниження продукції також прозапального γ -ІФ ($4,50 \pm 0,80$ пг/мл проти $7,10 \pm 1,30$ пг/мл контрольної групи; $P < 0,05$); рівні лізоциму та Ко не мали статистично значущої різниці в порівнянні з контрольною групою. Інтерлейкіновий гомеостаз у даної групи хворих функціонує в режимі нормокompенсації з явищами перенапруги. В свою чергу, у дітей з вірусними моноінфекціями виявлено відхилення показників цитокинового статусу та місцевого захисту, але без статистично значущої різниці в порівнянні з контрольною групою.

У дітей з вірусно-бактеріальними асоціаціями мали місце більш значні зміни в імунній системі: статистично більш значуще підвищення рівнів ІЛ-1 β ($0,65 \pm 0,04$ нг/мл проти $0,442 \pm 0,027$ нг/мл; $P < 0,01$), 4 ($45,41 \pm 3,55$ пг/мл проти $25,24 \pm 2,41$; $P < 0,01$), 6 ($54,12 \pm 3,32$ пг/мл проти $34,56 \pm 2,35$ пг/мл контрольної групи, $P < 0,01$), ЧНП ($48,45 \pm 3,12$ пг/мл проти $23,88 \pm 2,31$ пг/мл; $P < 0,01$) на тлі зниження продукції також прозапального γ -ІФ ($2,30 \pm 0,33$ пг/мл проти $7,10 \pm 1,30$ пг/мл контрольної групи, $P < 0,01$) і місцевих чинників захисту – лізоциму та Ко (відповідно $6,11 \pm 1,50$ мкг/л проти $10,50 \pm 2,61$ мкг/л контрольної групи; $P < 0,05$ і $60,55 \pm 12,41$ Од/мл проти $110,00 \pm 25,10$ Од/мл контрольної групи; $P < 0,05$).

У дітей з мікст-вірусними інфекціями відзначалося більш виражене ушкодження імунної системи з статистично значущою різницею з контрольною групою зі збільшенням рівнів про- і протизапальних інтерлейкінів – ІЛ-1 β ($0,740 \pm 0,060$ нг/мл проти $0,442 \pm 0,027$ нг/мл; $P < 0,01$), 4 ($56,51 \pm 3,31$ пг/мл проти $25,24 \pm 2,41$ пг/мл контрольної групи; $P < 0,01$), 6 ($69,40 \pm 4,23$ пг/мл проти $34,56 \pm 2,35$ пг/мл контрольної групи; $P < 0,01$), ЧНП ($53,12 \pm 3,11$ пг/мл проти $23,88 \pm 2,31$ пг/мл контрольної групи; $P < 0,01$) на тлі незначного зниження продукції γ -ІФ ($6,90 \pm 0,90$ пг/мл проти $7,10 \pm 1,30$ пг/мл контрольної групи; $P > 0,05$) і місцевих чинників захисту – лізоциму та Ко. Це свідчить про те, що, поряд з компенсацією, відзначалися й явища декомпенсації, оскільки встановлене зниження рівня Ко сприяє зниженню рівня γ – ІФ.

У хворих із мікст-атиповою (хламідійно-мікоплазмозною) інфекцією мало місце статистично незначуще збільшення рівнів про- і протизапальних інтерлейкінів і ЧНП на тлі значного зниження продукції γ -ІФ ($1,50 \pm 0,80$ пг/мл проти $7,10 \pm 1,30$ пг/мл контрольної групи, $P < 0,05$) і місцевих чинників захисту – лізоциму ($4,82 \pm 1,21$ мкг/л проти $10,50 \pm 2,61$ мкг/л контрольної групи; $P < 0,001$) та Ко ($48,11 \pm 10,14$ Од/мл проти $110,00 \pm 25,10$ Од/мл контрольної групи; $P < 0,001$). В той самий час при мікст-атиповій інфекції всі зв'язки системи місцевого захисту мають некомпенсаторний характер.

У хворих із мікст-вірусно-атиповою інфекцією виявлено найбільш тяжке ушкодження ЦК і місцевої ланки імунітету, а саме – статистично значуще підвищення рівня ІЛ-1 β ($0,860 \pm 0,072$ нг/мл проти $0,442 \pm 0,027$ нг/мл контрольної групи; $P <$

$< 0,001$), 4 ($67,17 \pm 4,78$ пг/мл проти $25,24 \pm 2,41$ пг/мл; $P < 0,001$), 6 ($74,20 \pm 5,43$ пг/мл проти $34,56 \pm 2,35$ пг/мл контрольної групи, $P < 0,001$), ЧНП ($66,50 \pm 4,60$ пг/мл проти $23,88 \pm 2,31$ пг/мл; $P < 0,001$) на тлі значного зниження продукції γ -ІФ ($1,80 \pm 0,20$ пг/мл проти $7,10 \pm 1,30$ пг/мл контрольної групи; $P < 0,001$) і місцевих чинників захисту – лізоциму ($3,61 \pm 0,90$ мкг/л проти $10,50 \pm 2,61$ мкг/л контрольної групи; $P < 0,001$) та Ко ($36,14 \pm 9,10$ Од/мл проти $110,00 \pm 25,10$ Од/мл контрольної групи; $P < 0,001$), що відтворює депресію ЦК-системи в цілому.

На глибину депресію функціонування місцевих чинників імунітету у хворих цієї групи вказує ізолюваність показника лізоциму від коферменту у той самий час, як ці показники щільно пов'язані патогенетично.

При наявності атипичного інфікування мали місце дисрегуляція та дисбаланс головних чинників імунітету. Виявлена підвищена напруга функціональної системи за відсутності атипичного інфікування мала компенсаторний характер і була спрямована на відновлення як структурних, так і функціональних властивостей системи до початкового рівня.

На підставі анамнестичних і клініко-параклінічних даних методом неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна вперше розроблено діагностичні критерії суто інфекційної та різноманітної соматичної патології, алгоритм диференційної діагностики моно- та мікст-інфекцій. Кожний показник розбивався на градації згідно методи процедури, визначався діагностичний коефіцієнт (ДК) градації й інформативність (І) ознаки.

До основних діагностичних критеріїв при моноінфекції віднесено клініко-анамнестичні дані, які мали значення від $+6,2$ до $+2,0$ при $I > 1,0$ і лабораторні дані від $+14,8$ до $+5,6$ при $I > 1,26$.

При моноінфекції виділено основні клініко-анамнестичні критерії: прояви вегето-вісцеральних порушень з боку ЦНС; лабораторні: підвищення рівня запальних і прозапальних інтерлейкінів, чиннику некротизації пухлин (ЧНП), зниження продукції γ -ІФ, лейкопенія.

До основних діагностичних критеріїв при мікст-вірусних інфекціях віднесено клініко-анамнестичні дані, які мали значення від $-11,1$ до $-1,1$ при $I > 1,0$ і лабораторні дані від $-11,6$ до $-1,5$ при $I > 1,26$.

При мікст-вірусних інфекціях виділено основні клініко-анамнестичні критерії: генералізована лімфаденопатія, гемолітичний синдром, пригнічення ЦНС і нервово-рефлекторна збудливість; лабораторні: високий вміст ІЛ і ЧНП, лейкопенія, лімфоцитоз із плазматизацією в цих клітинах.

До основних діагностичних критеріїв при вірусно-бактеріальних інфекціях віднесено клініко-анамнестичні дані, які мали значення від $-13,0$ до $-8,8$ при $I > 1,0$ і лабораторні дані від $-10,0$ до $-2,0$ при $I > 2,0$.

Для вірусно-бактеріальної інфекції характерними були основні клініко-анамнестичні критерії:

високий інфекційний індекс і наявність у батьків персистуючої герпесвірусної інфекції, прояви вегето-вісцеральних порушень з боку ЦНС; лабораторні критерії: високий рівень ІЛ і ЧНП, низький рівень γ -ІФ і місцевих чинників захисту, лейкоцитоз, збільшена швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ).

При мікст-атипових інфекціях характерні клініко-анамнестичні дані мали значення від $-12,5$ до $-5,0$ при $I > 1,2$, а лабораторні дані від $-10,8$ до $-4,1$ при $I > 1,5$. Хворі цієї групи мали такі основні клініко-анамнестичні критерії: наявність у родині атипових внутрішньоклітинних інфекцій (хламідійної, мікоплазменної), хронічної соматичної патології; лабораторні критерії – збільшений рівень прозапальних ІЛ і ЧНП, значного зниження продукції γ -ІФ, лейкопенія, еозинофілія, збільшення ШЗЕ.

До основних діагностичних критеріїв при мікст-вірусно-атипових інфекціях віднесено клініко-анамнестичні дані від $-13,1$ до $-3,0$ при $I > 1,3$ і лабораторні дані від $-11,5$ до $-5,2$ при $I > 1,0$. Хворі даної групи мали такі основні клініко-анамнестичні критерії: наявність у родині персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій (герпесвірусної, хламідійної, мікоплазменної), хронічної соматичної патології, синдром пригнічення ЦНС, підвищена нервово-рефлекторна збудливість; лабораторні критерії – високий рівень ІЛ і ЧНП, низький рівень γ -ІФ, лейкопенія, лімфоцитоз, еозинофілія, збільшення ШЗЕ.

У дітей із соматичною патологією мали місце різноманітні, різної спрямованості (в залежності від нозологічної форми) зміни ЦК – статусу та місцевих чинників захисту, але вищевикладені особливості їх вмісту були відсутні.

Зіставлення діагностичної значущості клініко-анамнестичних і лабораторних ознак у всіх групах спостереження показало, що дискримінантні властивості для лабораторних ознак були вище, ніж для клініко-анамнестичних даних.

При аналізі діагностичних можливостей цього комплексу ознак виявилось, що вони посідають останнє рангове місце ($I=1,0$).

Крім того, з метою передбачення несприятливих наслідків внутрішньоклітинного, особливо за участю атипового збудника інфікування були використані прогностичні коефіцієнти (ПК). Ознаки з негативними ПК свідчать на користь можливості несприятливих наслідків у вигляді хронічної соматичної патології, а ознаки з позитивними ПК – на користь їх відсутності.

У дітей з різними варіантами внутрішньоклітинного інфікування можуть виникати різноманітні порушення з аутоімунним механізмом розвитку, а саме – системні захворювання сполучної тканини. Але зрозуміло й те, що вони лише фон, на якому у сполученні з іншими чинниками формуються аутоагресивні й аутозапальні механізми.

Аналізуючи кількісні й якісні характеристики внутрішньоклітинних інфекцій було з'ясовано, що частина з них дійсно може мати доброякісний перебіг

(70,8 %), але ж менша їх частина вірогідно має чіткий несприятливий прогноз (29,2 %).

6. Обговорення результатів дослідження

Проведеним дослідженням вийшло верифікувати етіологічні збудники, які розподілились на моновірусні, монобактеріальні, вірусно-бактеріальні асоціації, мікствірусні, мікст-атипові та мікст-вірусно-атипові інфекції, що частково співпадає з результатами досліджень інших вчених. Крім того, інфекція ідентифікована у 80 % хворих, а згідно з результатами досліджень інших авторів лише у 18–60 % випадках [16].

На підставі результатів клінічного спостереження та змін імунологічних показників у гострий період захворювання, в катамнезі спостереження доцільне застосування диференційних підходів до лікувальної тактики в залежності від виду патології та змін імунологічних показників з метою корекції імунологічних порушень та передбачення несприятливих наслідків внутрішньоклітинних збудників.

При цьому не тільки зменшується працездатність діагностики, але й підвищується її надійність, оскільки використовується не весь комплекс ознак, а тільки високоінформативний.

Крім того, дані зарубіжних авторів, як і дані проведеного дослідження доказали, що внутрішньоклітинні інфекції з тривалим, персистуючим перебігом не є самостійною й єдиною причиною цієї патології; вони – лише фон, на якому у сполученні з іншими чинниками (обтяжена спадковість, фізичний розвиток дитини, змінена реактивність із підвищеною чутливістю, перенесена респіраторна патологія, перинатальний анамнез тощо) формуються аутоагресивні й аутозапальні механізми [17].

Аналізуючи кількісні й якісні характеристики внутрішньоклітинних інфекцій з іншими дослідженнями з'ясовано, що частина з них дійсно може мати доброякісний перебіг, але ж менша їх частина вірогідно має чіткий несприятливий прогноз, що потребує пошуку додаткових та допоміжних методів дослідження.

Що надає можливості для розробки алгоритмів індивідуального лікування дітей з моно- та мікст-інфекціями не тільки в стаціонарі, але й в амбулаторно-поліклінічних умовах та дасть змогу рухатися науковцям по шляху диференційованої імунокорекції.

7. Висновки

1. У науковому дослідженні вирішено актуальне питання значущості інфекційного чинника в етіології тривалих лихоманок у дітей, довівши, що серед останніх інфекційна патологія складає 80 %, особливо за рахунок внутрішньоклітинних збудників.

2. Удосконалена діагностика тривалих лихоманок у дітей за допомогою змін цитокінової ланки

(ІЛ – Іβ, 2, 6, ЧНП, γ-ІФ) і місцевих чинників захисту з більш тяжким ушкодженням імунної системи при мікст-вірусно-атиповій інфекції.

3. На підставі анамнестичних і клініко-пара-клінічних даних, змін цитокінової ланки і місцевих

чинників захисту розроблено діагностичні критерії внутрішньоклітинних інфекцій у залежності від етіоваріанту, що дозволяє прогнозувати наслідки в катамнезі дітей із внутрішньоклітинними інфекціями різної соматичної патології.

Література

1. Елоева, З. В. Атипично протекающая инфекционная патология у детей, вызванная внутриклеточными возбудителями [Текст] / З. В. Елоева, М. Н. Акинина, И. В. Беловодская, М. С. Усенко // Харківський медичний журнал. – 2013. – № 1. – С. 31–35.
2. Елоева, З. В. Значение внутриклеточных возбудителей при ЛНП у детей [Текст] / З. В. Елоева, М. Н. Акинина, И. В. Беловодская // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. – 2013. – № 1 (8). – С. 55–58.
3. Делягин, В. М. Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения [Текст] / В. М. Делягин // Здоровье ребенка. – 2012. – № 6. – С. 171–176.
4. Елоева, З. В. Особенности течения атипично протекающей патологии, вызванной персистирующими внутриклеточными инфекциями [Текст]: наук.-метод. конф. / З. В. Елоева, Н. Н. Красножен, М. С. Дяченко. – Харків: Думка, 2015. – С. 29–32.
5. Богадельников, И. В. Инфекцию в карман не спрячешь [Текст] / И. В. Богадельников, Е. А. Крюгер, А. В. Бобрышева, Г. И. Смирнов // Здоровье ребенка. – 2012. – № 8 (43). – С. 143–145.
6. Копча, В. С. Тривалий субфебрилітет і гарячка неясного генезу [Текст] / В. С. Копча, К. М. Легеза // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 3. – С. 59–74.
7. Акинина, М. Н. Роль стрептококковой инфекции в возникновении лихорадок неясного генеза у детей [Текст]: наук.-практ. конф. / М. Н. Акинина, З. В. Елоева, В. М. Кузнецова, Я. А. Шевченко, А. В. Коржова. – Харків: Щедра садиба плюс, 2015. – С. 17–19.
8. Елоева, З. В. Усовершенствование диагностики и прогнозирования осложнений при ЛНП у детей [Текст] / З. В. Елоева, В. А. Мищенко, М. Н. Акинина, И. В. Беловодская // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. – 2014. – № 2. – С. 31–38.
9. Юлиш, Е. И. Персистирующие инфекции и человек. Стратегия взаимоотношений [Текст] / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2009. – № 4 (19). – С. 106–117.
10. García-Sastre, A. Ten Strategies of Interferon Evasion by Viruses [Text] / A. García-Sastre // Cell Host & Microbe. – 2017. – Vol. 22, Issue 2. – P. 176–184. doi: 10.1016/j.chom.2017.07.012
11. Barron, K. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases [Text] / K. Barron, B. Athreya, D. Kastner // Textbook of Pediatric Rheumatology. – 2011. – P. 642–660. doi: 10.1016/b978-1-4160-6581-4.10043-3
12. Xu, L. Characterization of the nasopharyngeal viral microbiome from children with community-acquired pneumonia but negative for Luminex xTAG respiratory viral panel assay detection [Text] / L. Xu, Y. Zhu, L. Ren, B. Xu, C. Liu, Z. Xie, K. Shen // Journal of Medical Virology. – 2017. doi: 10.1002/jmv.24895
13. Kawai, Y. Extra-pulmonary manifestations associated with Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adults [Text] / Y. Kawai, N. Miyashita, T. Kato, N. Okimoto, M. Narita // European Journal of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 29. – P. e9–e10. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.011
14. Wishaupt, J. O. PCR testing for Paediatric Acute Respiratory Tract Infections [Text] / J. O. Wishaupt, F. G. A. Versteegh, N. G. Hartwig // Paediatric Respiratory Reviews. – 2015. – Vol. 16, Issue 1. – P. 43–48. doi: 10.1016/j.prrv.2014.07.002
15. Fujieda, M. Monitoring of Epstein–Barr virus load and killer T cells in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate or tocilizumab [Text] / M. Fujieda, K. Tsuruga, T. Sato, H. Kikuchi, W. Tamaki, M. Ishihara et. al. // Modern Rheumatology. – 2016. – Vol. 27, Issue 1. – P. 66–71. doi: 10.1080/14397595.2016.1177247
16. Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in children: a 15-year experience in a single center [Text] / Y.-S. Kim, K.-R. Kim, J.-M. Kang, J.-M. Kim, Y.-J. Kim // Korean Journal of Pediatrics. – 2017. – Vol. 60, Issue 3. – P. 77–85. doi: 10.3345/kjp.2017.60.3.77
17. Юлиш, Е. И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций [Текст] / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2010. – № 6 (27). – С. 92–101.

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Єлоєва З. В.

Дата надходження рукопису 21.07.2017

Матвієнко Сергій Олександрович, аспірант, кафедра педіатрії, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail: Samatvienko5@gmail.com

Дяченко Марина Сергіївна, аспірант, кафедра педіатрії, ДЗ «Харківська медична академія післядипломної освіти», вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail: marinausenko@ukr.net