

Инфекция у детей: новый уровень познания и новые проблемы

Белорусский государственный медицинский университет

В статье освещены новые тенденции в клинических проявлениях микробно-воспалительных заболеваний и лежащие в основе этого процесса эволюция микробов-возбудителей и иммунная недостаточность в детском возрасте. Затронуты вопросы, стоящие на пути решения проблемы инфекции в детском возрасте.

Ключевые слова: инфекция, микроорганизмы, иммунная недостаточность, дети.

Прошедшее столетие ознаменовалось значительными успехами в борьбе с микробно-воспалительными заболеваниями (МВЗ) в детском возрасте. Однако и теперь в начале XXI века данная патология остается одной из главных причин летальности и относится к ведущим проблемам здравоохранения [4, 15, 17, 36]. В настоящее время представления о возбудителях и механизмах развития МВЗ претерпевают изменения. Появляются болезни, вызываемые неизвестными ранее возбудителями бактериальной, вирусной и прионной природы, резко возросло число вялотекущих, стертых и бессимптомных форм заболеваний, обусловленных условно-патогенными микробами, а также атипичными, лекарственно-устойчивыми штаммами микроорганизмов [1, 5, 11, 14, 19, 25, 29].

Эпоха открытия патогенных бактерий, начавшаяся в конце XIX века казалось, закончилась на пороге XXI столетия. Однако только в последние годы описано новое бактериальное заболевание эрлихиоз, идентифицированы неизвестные ранее разновидности коринебактерий – *Rhodococcus egue*, вызывающие хронический воспалительный процесс в легких и *Arcanobacterium haemolyticum*, поражающая глотку. Выявлен целый класс патогенных микроорганизмов, получивших название нанобактерии, поскольку их диаметр колеблется от 50 до 500 нм [15, 25, 34].

Установлен новый класс инфекционных агентов, представителями которых являются прионы – белковые молекулы, способные размножаться в организме человека и инфицировать здоровых особей. Данные возбудители принципиально отличаются от бактерий, грибов и вирусов, так как нередко меняют свои свойства и после длительного латентного периода способны превращаться в смертельно опасные. Определенную роль в развитии прионных инфекций играет генетическая предрасположенность, при этом не исключается возможность вертикальной передачи инфекционного агента или наследственно переданной повышенной чувствительности к заражению [9, 26].

Изменение генома существующих возбудителей МВЗ, а также обмен генетическим материалом между вирусами патогенными для человека, животных и растений могут явиться основой для формирования новых возбудителей с непредсказуемой патогенностью. В ближайшей перспективе вследствие разработки и усовершенствования методов исследований следует ожидать выявления новых возбудителей, не детерминированных ранее МВЗ. [15, 25].

Меняется представление о природе некоторых заболеваний, ранее считавшихся неинфекционными. Так, доказана этиологическая связь язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки с геликобактерной инфекцией, болезни Крона – с

кlostридиальной микрофлорой, гемолитико-уремического синдрома – с энтерогеморрагической эшерихиозной инфекцией и т.д. Микробный фактор с большой вероятностью играет иницирующую роль в развитии атеросклероза и диффузных болезней соединительной ткани, при которых несколько лет назад трудно было даже предположить его участие [15, 16, 26].

Одной из причин, лежащей в основе изменения клинического течения МВЗ, наблюдающегося в последние годы является изменчивость микроорганизмов, поскольку бактерии и вирусы эволюционируют, как и вся живая природа, только более стремительными темпами [16, 21]. Под действием техногенных факторов меняется характер взаимодействия микроорганизмов с организмом человека, что выражается вовлечением в круг патогенов все новых представителей мира микробов [20, 25]. Это выражается не только в появлении известных возбудителей МВЗ с новыми свойствами, в первую очередь – условно-патогенных микроорганизмов, но и массовом распространении среди них устойчивости к лекарственным препаратам. Чаще встречается длительная персистенция патогенов, обуславливающая стертые, малосимптомные формы МВЗ, уровень которых значительно превышает острые формы заболеваний [5, 6, 23, 35].

Участились случаи дисбиоза, особенно у детей младшего возраста. При этом наблюдается снижение или исчезновение популяционного уровня некоторых облигатных представителей нормальной микрофлоры (бифидобацилл, лактобацилл, бактероидов и др.), увеличение частоты выявления и концентрации представителей факультативной ее части ? грамотрицательных бактерий, в частности измененных эшерихий, клебсиелл, псевдомонад, а также гемолитических стафилококков и появление необычных для данного биотопа видов бактерий, обладающих различными факторами патогенности [1, 8, 30, 38].

Данные представители микрофлоры способны вызвать заболевание при снижении иммунитета, в связи, с чем их можно отнести к условно-патогенным микроорганизмам. С множественностью факторов патогенности связано отсутствие нозологической специфичности, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами инфекций, что отличает их от большинства патогенных бактерий. Необходимо отметить, что даже такие «апатогенные» представители нормальной микрофлоры, как бифидобактерии и лактобациллы, способны вызывать у детей с вторичными иммунодефицитами разнообразные формы локальных и генерализованных инфекций [7, 24, 28].

Возбудители МВЗ претерпевают генетическую трансформацию, влияющую на изменение патогенности, резистентности к защитным силам макроорганизма и лекарственным препаратам. При этом модификация фенотипических свойств на уровне клетки происходит скачкообразно, тогда, как трансформация генома осуществляется постоянно и менее заметно [25]. Свидетельством этой изменчивости является смена антигенной структуры микроорганизмов, оказывающая влияние на характер и особенности течения инфекционно-воспалительного процесса. Примером может служить распространение в мире новых биотипов и серовариантов менингококка, стрептококка, общеизвестен постоянный «дрейф» антигенной структуры вируса гриппа, арбовирусов и др. [26, 39].

Появление микроорганизмов с измененными свойствами, как правило, приводит к распространению или «возвращению» инфекции, в связи, с чем возникают затруднения в диагностике, лечении и профилактике, что неминуемо приводит к росту

заболеваемости и летальности. Клинически новая или возвращающаяся инфекция часто проявляет себя атипично, при этом патологический процесс может протекать как маломанифестно, так и чрезвычайно остро с развитием осложнений, угрожающих жизни [2, 11, 15].

Другой отличительной особенностью многих вновь открытых инфекций является значительное изменение иммунного ответа, который, как правило, формируется крайне медленно, является неполноценным и нередко сопровождается значительной активизацией аутоиммунных процессов, часто доминирующих в патогенезе заболевания и определяющих клиническую симптоматику. Большинство этих заболеваний характеризуется внутриклеточной локализацией возбудителя, что вероятно и способствовало их позднему открытию лишь после совершенствования микробиологических методов исследования [17, 20, 33].

Прогресс молекулярной биологии и разработка новых диагностических технологий коренным образом меняют представления о возможном числе возбудителей МВЗ и формах инфекционного процесса. В первую очередь это относится к персистенции инфекционных агентов в организме хозяина, в частности к факторам инактивации механизмов защиты хозяина. Новую главу инфекционной патологии представляют медленные инфекции. Если персистенция вирусов является общепризнанным явлением, лежащим в основе ряда медленных инфекций, то проблема персистенции микробов и ее роль в патологии человека требуют уточнения [5, 14].

В связи с этим необходимо отметить что широкое, нередко нерациональное применение антибиотиков породило ряд негативных явлений. По мере адаптации микробов к антибиотикам меняется антигенная структура циркулирующих штаммов, возникают принципиально новые формы и мутантные штаммы микробов (L-формы, сферо-, протопласты) с неполным набором белков и ферментов. Кроме того, рост так называемых «возвращающихся» инфекций и изменение клинического течения ряда МВЗ в значительной степени обусловлен появлением большого количества микробов, резистентным к существующим антибиотикам [1, 6, 40].

Прогресс в решении проблемы инфекции в детском возрасте связан и с внедрением в широкую практику новейших методов лабораторной диагностики возбудителей МВЗ. В последние годы наряду с культуральными и серологическими способами диагностики появился ряд новых методик идентификации инфекционных патогенов. Среди них – выявление антигенов возбудителя в реакциях иммуноферментного анализа (ИФА), иммунофлюоресценции и латекс-агглютинации. Важный шаг в совершенствовании диагностики МВЗ сделан с внедрением в практику методов генной диагностики. Наиболее перспективным на сегодняшний день лабораторным методом диагностики является полимеразная цепная реакция (ПЦР), в основе которой лежит многократное копирование с помощью фермента ДНК-полимеразы определенного фрагмента ДНК.

ПЦР аналогична культуральному методу, при котором одна бактериальная клетка умножается в миллиарды раз, образуя колонии. К сожалению, значительные преимущества ПЦР достигаются при работе с «чистым» материалом (нуклеиновыми кислотами), что не переносится автоматически на исследование клинических образцов. Незначительные отклонения в технологии подготовки образца значительно снижают чувствительность метода, а контаминация пробы ДНК со схожей

последовательностью нуклеиновых кислот может привести к ложноположительным результатам [15, 20, 39].

В последнее десятилетие интенсивно изучаются взаимосвязи и влияние на течение заболеваний у детей загрязнения воздуха, воды, почвы и продуктов питания. В условиях экологического прессинга и воздействия комплекса социальных факторов неблагополучия организм ребенка особенно чувствителен к воздействию токсикантов на защитно-приспособительные механизмы [3, 7]. Экологические факторы вызывают в организме ребенка клеточные и метаболические изменения, сходные с теми, что возникают по другим причинам, например, из-за дефицита в рационе белков, витаминов, эссенциальных микроэлементов. Несмотря на неспецифичность воздействия, ксенобиотики постепенно приводят к глубоким нарушениям в системе ферментативного дыхания, биоэнергетики, детоксикации, антиоксидантной защиты, оказывают мембранотоксическое воздействие, могут блокировать клеточные рецепторы и медиаторы [8, 27].

Доминирующее значение в экологической патологии детского возраста имеют нарушения со стороны медленно развивающихся систем – нервной, эндокринной, иммунной и репродуктивной. Иммунная система является своего рода критической мишенью для различных ксенобиотиков и экстремальных физических воздействий [31, 37]. Вторичная иммунная недостаточность является характерным экологически детерминированным синдромом, имеющим большое значение в развитии предрасположенности к возникновению МВЗ у детей и обуславливающим особенности ее течения. Повреждающее действие различных токсикантов направлено, прежде всего, на медиаторы межклеточного взаимодействия (цитокины, интерлейкины) и на экспрессию мембранных рецепторов и собственных антигенов (эпитопов) клеток иммунной системы. Известен феномен солубилизации клеточных рецепторов (отрыв от мембран и циркуляция их в крови) [7, 27].

Экологически детерминированная иммуносупрессия развивается вследствие приобретенных мутаций генов иммунокомпетентных клеток и нарушения процессов репарации ДНК. Имеются данные об активирующем влиянии экопатогенных факторов на экспрессию Fas-молекул (CD95) иммунокомпетентных клеток-маркеров ускоренного апоптоза иммунокомпетентных клеток. Необходимо отметить, что для экологической патологии характерна атипичность клинических проявлений, полиорганный характер поражений, частота и тяжесть хронических форм болезней, резистентность к проводимой терапии [8, 18].

Основной мишенью микробной инфекции является система местного иммунитета. При вторичной иммунной недостаточности нарушения местного иммунитета макроорганизма могут быть ограничены отдельными барьерными образованиями, что определяет органную клиническую симптоматику. При этом нарушение местной иммунной защиты не всегда находится в прямой связи с изменениями системного иммунитета [8]. Механизмы местного иммунитета, включающие комплекс гуморальных и клеточных компонентов защиты слизистых оболочек и кожи в определенной степени автономны, то есть частично независимы от системного иммунитета [28].

Немногочисленные, но убедительные данные литературы свидетельствуют о том, что конституциональные формы иммунной недостаточности у детей, проявляющиеся как хронические МВЗ, имеют полигенную основу и обусловлены компенсированными аномалиями иммунной системы или полиморфными вариациями генов с которыми

связан ослабленный иммунный ответ на определенные микробные агенты [7]. Имеются сведения о том, что нарушения клеточного звена системы местного иммунитета, дефекты кооперации лимфоцитов с эпителием и эндотелием капилляров могут иметь более существенное значение в патологии местного иммунитета, чем недостаточность гуморального звена. Однако эти иммунные механизмы изучены недостаточно. Мутации генов молекул апоптоза (Fas) также рассматриваются как возможные причины гипоиммунных состояний. Такие мутации пролонгируют существование слабо-реактивных иммунокомпетентных клеток, поддерживая тем самым условия для персистенции инфекционных агентов [18].

Во всем многообразии взаимоотношений микроорганизмов с макроорганизмом основная роль в возникновении, течении и исходе МВЗ принадлежит иммунологической реактивности макроорганизма, нарушение которой обуславливает неэффективность антибиотикотерапии, увеличение хронических форм и рецидивов данной патологии [24, 28, 30].

Существует взаимосвязь белково-энергетической и иммунной недостаточности. При этом наблюдается угнетение функции вилочковой железы, лимфоцитов, селезенки. МВЗ у ребенка с гипотрофией протекают вяло, и могут быть обнаружены только при специальных методах исследования из-за отсутствия четких клинических проявлений. При этом могут отсутствовать лихорадка, тахикардия, лейкоцитоз в крови, в пораженных органах не формируются гнойные очаги, развивается гипогаммаглобулинемия, снижается количество Т-лимфоцитов в крови, уменьшается продукция интерферонов, наблюдается замедленный хемотаксис фагоцитов и недостаточность фагоцитоза. При профилактической вакцинации специфические защитные антитела у таких детей не образуются [8]. Гиповитаминозы, в особенности недостаточность антиоксидантных витаминов А, С, Е, по-видимому, одна из самых частых причин вторичной иммунной недостаточности. Дефицит микроэлементов, в том числе цинка нередко выявляется при специальных обследованиях у детей с хроническими МВЗ.

С другой стороны, выраженная иммунная недостаточность у детей ведет к задержке физического развития, гипотрофии и дистрофии, что в зарубежной литературе получило наименование «wasting-синдрома» (синдром истощения). Возможно развитие иммунной недостаточности при хроническом психоэмоциональном стрессе (депривации). Разлука с родителями или их утрата, пребывание в детских учреждениях без индивидуального ухода или госпитализация в больницу без матери у многих детей особенно раннего возраста обуславливает формирование продолжительного психического стресса, а в последующем – депрессии. Следствием такого состояния являются нарушения иммунологической резистентности организма. Синдром хронического утомления у детей школьного возраста также должен рассматриваться с позиций нейроиммунологии, так как для него типично угнетение иммунологической резистентности [8, 16].

Возможности распознавания недостаточности иммунной системы у детей за последние годы значительно расширились благодаря созданию новейших диагностических технологий. В настоящее время придается особая значимость трем группам методов: 1) иммуноферментному анализу; 2) проточной лазерной цитометрии; 3) полимеразной цепной реакции для идентификации инфекционных агентов и генных мутаций. Данные технологии позволяют выявлять все известные виды отклонений в состоянии иммунной системы [28, 37].

Подчеркивая необходимость комплексного подхода в лечении МВЗ у детей, следует констатировать, что к исходу XX века в лечебной практике обозначился существенный перекос в сторону этиотропного лечения в ущерб патогенетическому [17]. Опыт прошедшего века показал, что этиотропная терапия к решению проблемы инфекционной патологии не привела. Глубокого изучения требует патогенез МВЗ. Наиболее перспективны и важны с практической точки зрения исследования, направленные на выявление среди патогенетических звеньев ведущего механизма, определяющего исход заболевания. Другое перспективное направление состоит в изучении тканевых, клеточных и молекулярных механизмов патогенеза инфекционного процесса. Эти исследования приобретают особую актуальность в связи с тем, что для ряда МВЗ характерна внутриклеточная локализация возбудителя, а также длительная персистенция, что обуславливает существенные повреждения на уровне клетки и системы микроциркуляции [19]. Новым направлением является генодиагностика, позволяющая изучать особенности индивидуального генотипа больных и на этой основе не только прогнозировать течение заболевания, но и управлять лечебным процессом [15].

Клинико-эпидемиологический анализ МВЗ в детском возрасте на протяжении последних трех десятилетий свидетельствует о том, что наряду с положительными тенденциями, в целом улучшившимися прогноз при данной патологии, одновременно возросли трудности в ее распознавании и лечении. В клинической картине МВЗ появились новые и непривычные проявления [1, 11, 32]. Отличительной чертой данной патологии становится не тяжесть состояния ребенка и угроза развития летального исхода, а прогрессивность поражения органов и систем, частота осложнений. Все чаще наблюдается атипичность, латентность течения заболевания и толерантность к рутинным методам терапии. Необходимо отметить, что выявленные изменения в течении МВЗ у детей соответствуют эволюции ряда других заболеваний (туберкулез, ревматизм, венерические заболевания и др.) в сторону преобладания маломанифестных форм [2, 7, 10, 13, 36].

Факторами, влияющими на частоту возникновения и особенности клинического течения МВЗ у детей могут быть, с одной стороны ? эволюция возбудителей, обусловленная антропогенным влиянием, медицинскими вмешательствами (иммунизация, применение антибиотиков, новых медицинских технологий) с расширением спектра микрофлоры и изменением ее биологических свойств, а с другой ? увеличение прослойки иммунодефицитных детей у которых имеется предрасположенность к развитию МВЗ. Данные обстоятельства являются причиной новой клинической ситуации, определяющей возрастающие трудности, как в диагностике, так и лечении МВЗ у детей в современных условиях [1, 8, 21, 30].

В XX веке достигнуты значительные успехи на пути решения проблемы инфекции в детском возрасте. Однако с учетом данных отечественных и зарубежных ученых не вызывает сомнения возрастание социально-экономической значимости МВЗ у детей на современном этапе. Несмотря на грандиозные достижения последних лет с сожалением приходится констатировать, что медицинская наука все еще не может объяснить биологическую сущность инфекционного процесса. Между тем ответ на этот фундаментальный вопрос биологии человека необходим, ибо от него принципиально зависят теория и практика медицины и, следовательно, будущее человечества [12, 15, 17, 19, 22].

Появление новых возбудителей, изменение частоты и клинических проявлений МВЗ у детей ставят новые задачи, обуславливают необходимость расширения и углубления фундаментальных исследований в областях биологии и медицины, касающихся изучения процессов взаимодействия в системе паразит – хозяин. В настоящее время клиницисты совместно с микробиологами, иммунологами и другими специалистами стоят перед необходимостью создания новой теоретической концепции, которая могла бы стать фундаментом для объяснения механизмов возникновения и развития МВЗ у детей в современных условиях.

Литература

1. Абаев Ю.К., Адарченко А.А., Зафранская М.М. Гнойная хирургия детского возраста: меняющиеся перспективы //Детская хирургия. – 2004. – № 6. – С.3 – 6.
2. Аксенова В.А., Приймак А.А., Пучков К.Г. Туберкулез у детей в современных условиях (вопросы эпидемиологии и раннего выявления) //Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. ? 1994. ? № 5. ? С.11?13.
3. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков //Рос. педиатрич. журн. – 2000. ? № 5. – С.5?7.
4. Баранов А.А. Состояние здоровья детей на рубеже веков: проблемы и решения //Проблемы туберкулеза. ? 2001. ? № 1. ? С.3?9.
5. Бухарин О.В., Дерябин Д.Г. Экологическая детерминированность маркеров персистенции стафилококков. //Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1997. – №. 4. – С.60 – 63.
6. Бухарин О.В. Механизмы персистенции бактериальных патогенов. //Вест. РАМН. – 2000. – № 2. – С.44 – 49.
7. Вельтищев Ю.Е. Экопатология детского возраста //Педиатрия. ? 1995. ? № 4. ? С.26?33.
8. Вельтищев Ю.Е. Иммунная недостаточность у детей //Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2004. – Т. 49, № 4. – С.18 – 21.
9. Завалишин И.А., Шитикова И.Е., Жученко Т.Д. Прионы и прионные болезни //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2. – № 2. – С.12 – 19.
10. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей. //Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2000. – № 1. – С.24 – 29.
11. Капитонова Э.К., Валуй Г.Н., Стражинская Л.П. и др. Новая болезнь или индуцированный патоморфоз сепсиса у детей? //Мед. новости. – 2001. – № 5 – 6. – С.52 – 54.
12. Кондратьев К.Я. Глобальные изменения на рубеже тысячелетий //Вестн. РАН. ? 2000. ? Т. 70, № 9. ? С.788?796.
13. Кузьмина Н.Н. Ревматизм у детей ? современные особенности //Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. ? 1997. ? № 3. ? С.36?40.
14. Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Пушкарева В.И., Романова Ю.М. Обратимый переход патогенных бактерий в покоящееся (некультивируемое) состояние: экологические и генетические механизмы //Вестн. РАМН. ? 2000. ? № 1. ? С.8?13.
15. Лобзин Ю.В., Волжанин В.В., Захарченко С.А. Проблема инфекции в современной медицине //Врач. – 2004. – № 2. – С.5 – 9.
16. Магарилл Е. Болезни медицинского прогресса. //Рос. мед. журнал. – 2005. – № 5. – С.38 – 40.

17. Малеев В.В. Проблемы и перспективы патогенетической терапии инфекционных болезней //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 3. – С.4 – 8.
18. Норкин М.Н., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Роль апоптоза и анергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний. //Мед. иммунология. – 2000. – Т. 2, № 1. – С.35 – 42.
19. Пименов Е.В., Тотолян А.А., Бывалов А.А. и др. Современные представления о патогенезе инфекционных заболеваний //Вестн. РАМН. – 2003. – № 6. – С.3 – 9.
20. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. /Под ред. В.И. Покровского. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 768 с.
21. Самсыгина Г.А., Корнюшин М.А., Чечкова О.Б. Эволюция возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных //Педиатрия. ? 1997. ? № 3. ? С.5?8.
22. Саркисов Д.С. Некоторые особенности взаимоотношений макро-микроорганизмов с общепатологических позиций //Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 5. – С.3 – 6.
23. Симбирцев С.А., Бегишев О.Б., Коньчев А.В. и др. Социальные аспекты гнойных хирургических заболеваний //Хирургия. ? 1993. ? № 2. ? С.53?56.
24. Стефани С., Вельтищев А.А. Иммунология и иммунопатология детского возраста. – М.: Медицина, 1996. – 380 с.
25. Титов Л.П., Вотяков В.И., Кожемякин А.К., Мосина Л.И. Эволюция микробов и ее медицинское значение //Здравоохранение. – 2002. – № 8. – С.30 – 35.
26. Титов Л.П. Классификация, номенклатура и эволюция значимых для медицины бактерий. //Мед. журнал. – 2006 – № 1. – С.13 – 18.
27. Фокеева В.В. Оноприенко А.В., Лапина А.С. Проблемы экологии в педиатрии. //Мед. помощь. – 1995. – № 1. – С.12 – 15.
28. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции //Иммунология. ? 2001. ? № 1. ? С.61?64.
29. Хитров Н.К., Салтыков А.Б. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиций общей патологии. //Клиническая медицина. – 2003. – № 1. – С.5 – 12.
30. Цуман В.Г., Машков А.Е., Щербина В.И. и др. Нарушение системы антиинфекционной резистентности организма и их коррекция у детей с осложненными формами гнойно-септических заболеваний. //Детская хирургия. – 2000. – № 1. – С.16 – 20.
31. Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. и др. Физиология иммунной системы и экология //Иммунология. ? 2001. ? № 3. ? С.12?16.
32. Черкасов В.А., Гайдашев Э.А., Новиков В.Н., Винокуров В.П. Клинико-патогенетические особенности современного течения первичных хронических неспецифических воспалительных заболеваний легких у детей //Педиатрия. ? 2001. ? № 2. ? С.109?111.
33. Черкасский Б.Л. Механизмы эволюции эпидемического процесса //Вестн. РАМН. ? 2000. ? № 11. ? С.22?25.
34. Шевченко Ю.Л., Онищенко Г.Г. Микроорганизмы и человек. Некоторые особенности их сосуществования на современном этапе //Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. ? 2001. ? № 2. ? С.94?104.

35. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований //Вестн. РАМН. – 2005. – № 12. – С.13 – 17.
36. Blyth M.J.G., Kincaid R., Craigen M.A.C., Bennet G.C. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. //J. Bone Joint Surg. – 2001. – Vol. 83-B, N 1. – P.99 – 102.
37. Hudson L., Hay F.C. Practical Immunology. – Oxford., 1993. – 508 p.
38. Neonatology. /Ed. G.B. Avery. – Philadelphia.: J.B. Lippincott Company, 1994. – 1500 p.
39. Riley L.W. Molecular epidemiology of infectious diseases. Principles and practices. – Washington.: ASM PRESS. – 2004. – 348 p.
40. Schwartz B., Facklam R.R., Breiman R. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA //Lancet. – 1990. – Vol. 336, N 8724. – P.1167 – 1171