

- diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Onkogematologiya*. 2014; (2): 20—8. (in Russian)
- Parker C.J. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp. Hematol.* 2007; 35(4): 523—33.
  - Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M., Luzzatto L., Dacie J.V. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(19): 1253—8.
  - Pu J.J., Mukhina G., Wang H., Savage W.J., Brodsky R.A. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia. *Eur. J. Haematol.* 2011; 87(1): 37—45.
  - Araten D.J., Swirsky D., Karadimitris A., Notaro R., Nafa K., Bessler M. et al. Cytogenetic and morphological abnormalities in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br. J. Haematol.* 2001; 115(2): 360—8.
  - Shen W., Clemente M.J., Hosono N., Yoshida K., Przychodzen B., Yoshizato T. et al. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(10): 4529—38.
  - Rotoli B., Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Baillieres Clin. Haematol.* 1989; 2(1): 113—38.
  - Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: stem cells and clonality. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2008: 111—5.
  - Hu R., Mukhina G.L., Piantadosi S., Barber J.P., Jones R.J., Brodsky R.A. PIG-A mutations in normal hematopoiesis. *Blood.* 2005; 105(10): 3848—54.
  - Mikhaylova E.A., Savchenko V.G. The protocol of program treatment of patients with aplastic anemia: a combined immunosuppressive therapy. In: Savchenko V.G., ed. *The Program Treatment of Blood System Diseases [Programmnoe lechenie zabolevaniy sistemy krovi]*. Moscow: Praktika; 2012: 135—50. (in Russian)
  - Borowitz M.J., Craig F.E., DiGiuseppe J.A., Illingworth A.J., Rosse W., Sutherland D.R. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2010; 78(4): 211—30.
  - Naumova E.V., Pochtar' M.E., Kisilichina D.G., Plekhanova O.S., Sipol A.A., Babenko E.V. et al. The standardization of diagnostic of paroxysmal night hemoglobinuria cytometry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; (7): 54—8. (in Russian)
  - Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I., Naumova E.V., Boyakova E.V., Yakunin D.I. et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015; 20(1): 31—8.
  - Nagakura S., Ishihara S., Dunn D.E., Nishimura J., Kawaguchi T., Horikawa K. et al. Decreased susceptibility of leukemic cells with PIG-A mutation to natural killer cells in vitro. *Blood.* 2002; 100(3): 1031—7.

Received 03.04.16

## МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-005-022-078

Каргальцева Н.М.<sup>1</sup>, Борисова О.Ю.<sup>1</sup>, Миронов А.Ю.<sup>1</sup>, Алешкин В.А.<sup>1</sup>, Кочеровец В.И.<sup>1</sup>, Пастушенков В.Л.<sup>2</sup>, Бутенко А.Б.<sup>2</sup>

## КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

<sup>1</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва; <sup>2</sup>Общество ограниченной ответственности «Фарм-Трисан», 197375, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обследованы 270 амбулаторных пациентов с целью определения ведущих клинических симптомов при инфекции кровотока. У 204 пациентов собраны ведущие клинические симптомы в виде жалоб по разработанной анкете. Наиболее часто пациенты отмечали субфебрилитет, озноб, фурункулы на коже, нестабильный стул (диарея или запор), заболевания верхних дыхательных путей. Микробиологическая диагностика инфекции кровотока включала микроскопию и посев лейкоцитарного слоя образца крови. При микроскопии мазков крови в 98,5% случаев обнаружены микроорганизмы. В 82,6% случаев положительные находки представлены ассоциациями различных морфологических форм. Гемокультура получена у 55,2% пациентов и характеризовалась полимикробностью в 35,7% случаев. Наибольшее число гемокультур получено от пациентов с субфебрилитетом и ознобом (53,4%), фурункулами (55,8%), нестабильным стулом (53,6%), заболеваниями верхних дыхательных путей (53,8%), что подтверждает наличие инфекции кровотока.

Ключевые слова: амбулаторные пациенты; клинические симптомы; инфекция кровотока.

Для цитирования: Каргальцева Н.М., Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Алешкин В.А., Кочеровец В.И., Пастушенков В.Л., Бутенко А.Б. Клинические маркеры инфекции кровотока у амбулаторных пациентов. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2016; 61 (8): 494-497. DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-8-494-497

Kargaltseva N.M.<sup>1</sup>, Borisova O.Yu.<sup>1</sup>, Mironov A.Yu.<sup>1</sup>, Aleshkin V.A.<sup>1</sup>, Kotcherovets V.I.<sup>1</sup>, Pastushenkov V.L.<sup>2</sup>, Butenko A.B.<sup>2</sup>

THE CLINICAL MARKERS OF INFECTION OF BLOODSTREAM IN OUT-PATIENTS

<sup>1</sup>G.N. Gabrichevskii Moscow research institute of epidemiology and microbiology of Rosпотребнадзор, 125212 Moscow, Russia; <sup>2</sup>"Farm-Trisan", 197375 St. Petersburg, Russia

Для корреспонденции: Борисова Ольга Юрьевна, e-mail: olgborisova@mail.ru

*The sampling of 270 out-patients was examined to detect principal clinical symptoms under infection of bloodstream. The principal clinical symptoms in the form of complaints were collected using specially developed questionnaire. The patients mentioned most frequently low-grade fever; shivering, furuncles of skin, unstable stool (diarrhea or constipation), diseases of upper respiratory ways. The microbiological diagnostic of infection of bloodstream included microscopy and inoculation of leukocyte layer of blood sample. At microscopy of blood smears microorganisms were detected in 98.5% of cases. The positive findings were presented by associations of various morphological forms in 82.6% of cases. The hemoculture was obtained from 55.2% of patients and characterized by polymicrobity in 35.7% of cases. The greatest number of hemoculture were obtained from patients with low-grade fever and shivering (53.4%), furuncles (55.8%), unstable stool (53.6%), diseases of upper respiratory ways (53.8%) that substantiate presence of infection of bloodstream.*

**Key words:** *out-patient; clinical symptoms; infection of bloodstream.*

**For citation:** *Kargaltseva N.M., Borisova O.Yu., Mironov A.Yu., Aleshkin V.A., Kotcherovets V.I., Pastushenkov V.L., Butenko A.B. The clinical markers of infection of bloodstream in out-patients. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostic) 2016; 61 (8): 494-497 (in Russ.)*

*DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-494-497*

**For correspondence:** *Borisova O.Yu. e-mail: olgorisova@mail.ru*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Financing.** *The study had no sponsor support*

Received 10.12.2015  
Accepted 15.12.2015

**Введение.** Определенные клинические симптомы свидетельствуют о циркуляции микроорганизмов в кровотоке. При отсутствии других клинических проявлений субфебрилитет является ранним признаком инфекционного заболевания. В противоположность лихорадке гипотермическое состояние считается плохим прогностическим синдромом у больных, включая инфекцию кровотока [1—5]. Среди заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, на долю инфекционных приходится 60% всех случаев, в том числе 30% — бактериальных. Это может быть как острая бактериальная инфекция, так и обострение хронического инфекционного процесса. Среди возбудителей лихорадок инфекционной этиологии у взрослых людей бактерии составляют 80%, вирусы — 20%, грибы — до 12% случаев [6, 7]. При неустановленной причине лихорадки ВОЗ рекомендует применять термин «лихорадка неясного генеза» [8—12]. I. Walter-Sack, W. Grobner в 1980 г. описали лихорадку неясного генеза длительностью в 24 года. А.П. Виноградов регистрировал длительно протекающие лихорадки без очевидных клинических признаков поражения какого-либо органа в 16,7% случаев. В 1961 г. изменились критерии продолжительности лихорадок, поскольку лихорадки продолжительностью до 2 нед стали чаще регистрироваться у лиц пожилого возраста. Температура у этих больных в утренние часы в основном была низкой и повышалась ранним вечером.

Чаще амбулаторные пациенты обращаются в поликлинику с жалобой только на повышенную температуру тела либо в сочетании с другими жалобами или клиническими проявлениями. Наиболее распространенные причины лихорадок у амбулаторных пациентов — бактериальные инфекции уха, горла, параназальных синусов, бронхов, мочеполового тракта. Из системных заболеваний, которые сопровождаются лихорадкой неясного генеза у амбулаторных пациентов, чаще встречается туберкулез и инфекционный эндокардит. К дополнительным клиническим признакам при субфебрилитете стали относить: гнойно-воспалительные поражения кожи; увеличение лимфатических узлов; клинические симптомы со стороны верхних дыхательных путей и ЛОР-органов; нарушения со стороны кишечника; суставные, кардиальные, урогенитальные и неврологические признаки заболевания. По данным Н.А. Толубеевой, длительная субфебрильная температура у 30% поликлинических больных носит неврогенный характер, поскольку у больных с неврозом отмечается лабильность терморегуляции, у 33% больных вегетососудистой дистонией наблюдается повышение температуры

тела. С другой стороны, различные хронические очаговые инфекции часто протекают латентно под маской невроза. При инфекционном эндокардите и гнойничковом миокардите циркулирующие микроорганизмы в крови являются центральным звеном патогенеза. Длительное пребывание микроорганизмов в кровотоке способствует формированию вегетаций и прогрессированию поражений клапанов сердца, у пациентов с данной патологией лихорадка является индикатором тяжести процесса [13]. Лихорадка встречается у 2/3 больных неспецифическим язвенным колитом, у 40—60% больных хроническим гепатитом, циррозом печени и может продолжаться в течение 15—20 лет. Субфебрилитет отмечали 65% больных хроническим холециститом и хроническим холангитом, 25—33% больных хроническим пиелонефритом. Лихорадка возникает после трансплантации органов. После трансплантации печени лихорадка отмечена в 58% случаев через 12 нед и в 29% случаев через 1 год после трансплантации [14]. Повышение температуры тела имеет место после гемодиализа, у пациентов с неопластическими процессами и онкологическими заболеваниями [15—19]. Максимальный подъем температуры при неопластической лихорадке приходится у больных на утренние часы, что принципиально отличается от других лихорадок.

Лихорадочное состояние оказывает неблагоприятное воздействие на функцию желудочно-кишечного тракта, что проявляется синдромом нарушения всасывания или запором [20]. Нарушение состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта отягощает течение заболевания других систем. Кишечный дисбаланс рассматривается как социальная болезнь XXI века, поскольку страдает 90% взрослого населения, 96% пациентов жалуются на расстройство стула в виде запора или диареи, быструю утомляемость, появление прыщей и угрей на коже тела, повышение температуры тела.

Цель работы — выявить клинические маркеры инфекции кровотока у амбулаторных пациентов.

**Материал и методы.** Для опроса амбулаторных пациентов разработана анкета, содержащая паспортную часть и 23 специальных вопроса. Собраны клинические симптомы у 204 из 270 амбулаторных пациентов с предполагаемой инфекцией кровотока. Большую часть обследованных пациентов составляли люди трудоспособного возраста от 30 до 60 лет. Из числа опрошенных амбулаторных пациентов женщин было 137 (67,2%) и мужчин — 67 (32,8%).

Микробиологическое исследование крови 270 амбулаторных пациентов выполняли экспресс-методом [Каргальцева

### Ассоциации микроорганизмов

Количество ассоциаций	Бактерия + бактерия		Бактерия + грибок	
	количество	$M \pm m, \%$	количество	$M \pm m, \%$
261	51	19,5 ± 2,4	210	80,5 ± 2,4

Н.М., Кочеровец В.И., Кафтырева Л.А., Пастушенков В.Л., Колосовская Е.Н., Кучеренко Е.В. и др. Методические рекомендации для врачей «Микробиологические методы диагностики инфекции кровотока»; 2-е изд.; 2010; Санкт-Петербург: 40]. Кровь из вены отбирали в вакуумную систему, содержащую цитрат натрия. В лаборатории пробу центрифугировали при 1000—1500 об/мин в течение 15—20 мин, получали лейкоцитарный слой, лежащий на эритроцитах, который служил анализом для микроскопического и бактериологического исследования крови. Мазки крови готовили техникой «двух стекол», фиксировали, окрашивали по Граму для световой микроскопии. Лейкоцитарный слой сеяли на 5% гемагар, приготовленный на основе сердечно-мозгового экстракта, культивировали в аэробных и анаэробных условиях.

**Результаты и обсуждение.** По результатам анализа анамнестических данных 204 амбулаторных пациентов выявлено 18 различных клинических симптомов (жалоб), включающих: субфебрилитет; озноб; заболевания полости рта, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, половой системы, щитовидной железы; неустойчивость стула; нестабильность артериального давления; боли в мышцах и суставах; травмы; фурункулез; перенесенные болезни; подверженность ОРВИ; сахарный диабет; увеличенные лимфатические узлы; курение.

Наибольшее число (72,1%) пациентов отмечали фурункулы. В 63,7% случаев пациенты имели хронические заболевания верхних дыхательных путей (ВДП). Частыми симптомами являлись субфебрильная температура тела (49%), озноб (53,9%), нестабильный стул (53,9%). У женщин отмечали повышенную температуру тела и озноб (54 и 60,7%, соответственно) чаще, чем у мужчин (38,8 и 40,3%, соответственно). Повышение температуры тела и озноб в основном регистрировались в вечернее время суток. Нестабильность стула отмечали больше половины (53,9%) пациентов, большинство из которых составляли женщины (57,7%). Число случаев появления жидкого стула преобладало над случаями запора (65 и 35% соответственно). У мужчин нестабильность стула чаще проявлялась в виде диареи (61,3%), у женщин — в виде запора (74,7%).

Учитывая, что субфебрилитет и озноб относятся к наиболее часто встречающимся клиническим проявлениям циркуляции микроорганизмов в кровотоке, проанализированы пациенты с субфебрилитетом и ознобом. Из 204 опрошенных пациентов у 129 (63,2% случаев) отмечены повышенная температура тела и озноб, поэтому эти симптомы расценены как клинически значимые для обследуемых амбулаторных пациентов. Чаще пациенты отмечали одновременно наличие субфебрилитета и озноба (39,7%). Пациентов только с ознобом оказалось больше, чем с повышенной температурой тела (14,2 и 9,3% соответственно), поэтому озноб может являться значимым клиническим признаком в диагностике заболевания.

Повышенная температура тела сопутствует многим острым и хроническим воспалительным процессам и является клиническим проявлением воспаления, включая пребывание микроорганизмов в кровотоке. Наиболее часто встречаемые клинические симптомы при инфекции кровотока сопровождалась повышением температуры тела с частотой 62,6—66,4% случаев.

Пациенты больше жаловались одновременно на субфе-

брилитет и озноб. Хронические заболевания ВДП и фурункулы чаще сопровождалась повышением температуры тела (84,2 и 84,2% соответственно), чем ознобом (51,7 и 72,4% соответственно). Нестабильный стул чаще замечали при ознобе (58,6%), чем при субфебрилитете (52,6%). Фурункулы также появлялись при неустойчивом стуле, как при диарее (61,5%), так и при запоре (74,6%).

Субфебрилитет и озноб являются диагностически значимыми клиническими признаками инфекции кровотока. Существует патогенетическая связь между клиническими симптомами, поэтому, кроме субфебрилитета и озноба, и другие наиболее часто встречающиеся клинические симптомы (заболевания ВДП, неустойчивый стул и фурункулы) также важны для диагностики инфекции кровотока.

При микроскопии мазков крови 270 пациентов в 98,5% случаев обнаружены микроорганизмы. Из 924 микроорганизмов 649 (70,2%) относились к бактериям, 275 (29,8%) — к грибам. Среди грамположительных микроорганизмов преобладали кокки (80,7%), грамотрицательных — палочки (88,1%). В 316 мазках крови микроорганизмы обнаружены в виде мноморфологий и ассоциаций морфологических форм.

Из 316 мазков крови в 55 (17,4%) обнаружены микроорганизмы одной морфологии и в 261 (82,6%) — несколько морфологических форм в одном мазке крови. Большинство обнаруженных микроорганизмов входило в состав ассоциаций, число ассоциантов достигало 7 в одном мазке крови. Наибольшее число ассоциаций состояло из 2, 3 и 4 различных морфологических форм (24,7, 24,1 и 20,2% соответственно). Ассоциации представлены сочетанием бактерий и бактерий с грибами (см. таблицу).

Полученные данные показали, что современная тенденция в этиологии инфекции кровотока — полимикробность. Ассоциация бактерий с грибами (80,5%) в настоящее время считается ведущей проблемой гнойно-воспалительных заболеваний, включая инфекцию кровотока.

Бактерии чаще обнаруживались в мазках крови при ознобе, заболеваниях ВДП, повышенной температуре тела (73,9%, 72% и 70,4% соответственно), грибы — при неустойчивом стуле, фурункулах (37,5 и 31,9% соответственно). Грибы при неустойчивом стуле у 1/3 пациентов потенциально могли играть патогенетическую роль при кишечном дисбалансе.

При посеве крови 270 амбулаторных пациентов гемокультура получена у 149 (55,2%) пациентов.

Гемокультуры от пациентов с предполагаемой инфекцией кровотока подтвердили диагноз наличием клинических симптомов: фурункулов на коже в 55,8%, заболеваний ВДП в 53,8%, неустойчивого стула в 53,6%, субфебрилитета и озноба в 53,4% случаев. В 35,7% случаев гемокультуры были полимикробными. Максимальное число ассоциантов в одной гемокультуре достигало 4. Ассоциации характеризовались как аэроб + аэроб (50%), аэроб + анаэроб (46,7%), анаэроб + анаэроб (3,3%).

Из числа полученных ассоциаций у пациентов с субфебрилитетом и ознобом значительная доля приходилась на аэробно-аэробные и аэробно-анаэробные сочетания микроорганизмов (70 и 74,1% соответственно).

**Заключение.** Озноб в случае единственного клинического симптома является значимым маркером при диагностике инфекции кровотока. Нестабильность стула, фурункулы, заболевания ВДП сопутствуют повышенной температуре тела и подтверждают свою клиническую значимость при диагностике состояний, связанных с пребыванием микроорганизмов в крови. При запоре до 74,6% случаев увеличивается и появление фурункулов.

При микроскопии мазков крови 270 пациентов в 98,5% случаев обнаружены бактерии и грибы. В 82,6% случаев



наблюдались ассоциации микроорганизмов в одном мазке крови, число ассоциантов достигало 7. Ассоциации представляют собой сочетание бактерий с бактериями (19,5%) и бактерий с грибами (80,5%). Бактерии в большинстве случаев обнаруживались в мазках крови при ознобе (73,9%), заболеваниях ВДП (72,0%), повышенной температуре тела (70,4%), грибы — при неустойчивом стуле (37,5%) и фурункулах (31,9%).

Гемокультура выделена от 50% и более пациентов с ведущими клиническими симптомами, и в 35,7% случаев была полимикробной. Ассоциации возбудителей представлены сочетанием аэробов (50,0%), аэробов с анаэробами (46,7%), анаэробами (3,3%). У пациентов с субфебрилитетом и ознобом чаще встречались аэробно-аэробные и аэробно-анаэробные ассоциации.

Связь повышенной температуры тела, озноба и других клинических симптомов (заболевания ВДП, неустойчивый стул, фурункулы) с микробиологическими находками подтверждает циркуляцию микроорганизмов в кровотоке и позволяет расценивать данные симптомы как клинические маркеры инфекции кровотока, которые необходимо учитывать при диагностике заболевания. Такие симптомы, как нестабильность стула и появление гнойничковых высыпаний на коже, в большинстве случаев сопровождаются повышением температуры тела.

Жалобы амбулаторных пациентов на субфебрильную температуру тела, озноб, хронические заболевания ВДП, гнойничковые высыпания на коже и нестабильность стула могут быть косвенными признаками инфекции кровотока. При сборе анамнеза у пациентов при подозрении на вялотекущую хроническую инфекцию рекомендуется уточнять наличие всех вышеперечисленных симптомов, что может повысить эффективность диагностики инфекций кровотока и назначения целевой антимикробной терапии.

Таким образом, повышенная температура тела, озноб, хронические заболевания ВДП, неустойчивый стул, гнойничковые поражения кожи могут служить клиническими маркерами инфекции кровотока.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—8, 10, 13—19  
см. REFERENCES)

9. Мухин Н.А. Лихорадка неясного генеза. *Фарматека*. 2011; (19): 9—14.
11. Сучков А.В., Комаров Ф.И. Лихорадка неясного происхождения. *Клиническая медицина*. 1996; (7): 61—3.
12. Белобородов В.Б. Лихорадка неясной этиологии. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2000; (2): 34—9.
20. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Ручкина И.Н. Дисбактериоз кишечника. *Consilium medicum*. 2003; (3): 10—3.

Поступила 10.12.15

## REFERENCES

1. Young P.J., Saxena M.K., Beasley R.W. Fever and antipyresis in infection. *Med. J. Aust.* 2011; 195 (8): 458—9.
2. Megarbane B., Axler O., Chary I., Ponprier R., Brivet F.G. Hypo-

- thermia with indoor occurrence is associated with a worse outcome. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (12): 1843—9.
3. Romanovsky A.A., Almeida M.C., Aronoff D.M., Ivanov A.I., Kohnman J.P., Steiner A.A. et al. Fever and hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions. *Front. Biosci.* 2005; 10: 2193—216.
4. Swenson B.R., Hedrick T.L., Popovsky K., Pruett T.L., Sawyer R.G. Is fever protective in surgical patients with bloodstream infection. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204 (5): 815—21.
5. Wilcox R.G., Isselbacher K.J. Chronic liver disease in young people. Clinical features and course in thirty-three patients. *Am. J. Med.* 1961; 30: 185—95.
6. Weinstein M.P., Reller L.B., Murphy J.R., Lichtenstein K.A. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5 (1): 35—53.
7. Orsini J., Mainardi C., Muzylo E., Karki N., Cohen N., Sakuolas G. Microbiological profile of organisms causing bloodstream infection in critically ill patients. *J. Clin. Med. Res.* 2012; 4 (6): 371—7.
8. Marshall G.S. Prolonged and recurrent fevers in children. *J. Infect.* 2013; 68 (Suppl. 1): S83—93.
9. Mukhin N.A. Fever of unknown origin. *Farmateka*. 2011; (19): 9—14. (in Russian)
10. Brusck J.L., Weinstein L. Fever of unknown origin. *Med. Clin. North Am.* 1988; 72 (5): 1247—61.
11. Suchkov A.V., Komarov F.I. Fever of unknown origin. *Klinicheskaya meditsina*. 1996; (7): 61—3. (in Russian)
12. Beloborodov V.B. Fever of unknown etiology. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya*. 2000; (2): 34—9. (in Russian)
13. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler V.G., Bolger A.F., Levison M.E. et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for health-care professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005; 111 (23): e394—434.
14. Chang F.Y., Singh N., Gayowski T., Wagener M.M., Marino I.R. Fever in liver transplant recipient: changing spectrum of etiologic agents. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26 (1): 59—65.
15. Wilmanns W. Fieber bei tumorerkkrankungen. *Med. Welt*. 1976; 27 (17): 813—8. (in German)
16. Chang J.C. Neoplastic fever. A proposal for diagnosis. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149 (8): 1728—30.
17. Yadegarynia D., Fatemi A., Mahdizadeh M., Kabiri Movahhed R., Alizadeh M.A. Current spectrum of bacterial infections in patients with nosocomial fever and neutropenia. *Caspian J. Intern. Med.* 2013; 4 (3): 698—701.
18. Meidani M., Bagheri A., Khorvash F. A Population-Based Study of Bacterial Spectrum in Febrile Neutropenic Patients. *Jundishapur J. Microbiol.* 2013; 6 (2): 150—6.
19. Saaidpour M., Hamed A.K., Hanachi P. Pattern of Bacterial and Fungal Infections in Neutropenic Pediatric Patients. *Iran. J. Med. Sci.* 2008; 33 (4): 4—6.
20. Parfenov A.I., Osipov G.A., Ruchkina I.N. Intestinal dysbiosis. *Consilium medicum*. 2003; (3): 10—3. (in Russian)

Received 10.12.15