

# Инфекционная патология в клинике внутренних болезней

А.И. Дворецкий, С.В. Яковлев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

В современной клинике внутренних болезней возрастает удельный вес инфекционной патологии, манифестирующей различными клиническими синдромами. Инфекционная патология представлена заболеваниями органов дыхания, поражением сердца (инфекционный эндокардит, инфекции кардиоимплантов, вирусные миокардиты), инфекционными артропатиями, внепеченочными проявлениями вирусных гепатитов, цитопеническими синдромами, различными проявлениями сепсиса и некоторыми другими состояниями. В большинстве случаев диагностика и ведение таких пациентов являются делом врача-интерниста, который должен уметь заподозрить инфекцию и осуществлять ее верификацию. В процессе диагностического поиска и ведения больных необходимо тесное взаимодействие интерниста с клиническим микробиологом, клиническим фармакологом и другими смежными специалистами.

*Ключевые слова:* клиника внутренних болезней, инфекция, туберкулез, инфекционный эндокардит, сепсис.

## Infection in the clinic of internal diseases

L.I. Dvoretzky, S.V. Yakovlev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

In the modern clinic of internal diseases, the specific gravity of the infectious pathology, manifested by various clinical syndromes, is increasing. Infectious pathology is represented by diseases of the respiratory system, heart disease (infective endocarditis, cardioimplant infections, viral myocarditis), infectious arthropathies, extrahepatic manifestations of viral hepatitis, cytopenic syndromes, various manifestations of sepsis and some other conditions. In most cases, the diagnosis and management of such patients is the responsibility of the internist, who must be able to suspect the infection and carry out its verification. In the process of diagnostic search and management of patients, close interaction of the internist with a clinical microbiologist, clinical pharmacologist and other related specialists is necessary.

*Keywords:* internal medicine clinic, infection, tuberculosis, infective endocarditis, sepsis.

ААД – антибиотик-ассоциированная диарея  
ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом  
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия  
ИА – инфекционные (септические, бактериальные) артриты  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИКИ – инфекция кардиоимплантов  
ИЭ – инфекционный эндокардит  
ЛМ – легочные микобактериозы  
ЛНГ – лихорадка неясного генеза  
МБТ – микобактерии туберкулеза  
НТМБ – нетуберкулезные микобактерии

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ПКТ – прокальцитонин  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РеА – реактивные артриты  
СРП – С-реактивный протеин  
ТБК – туберкулез  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УРеА – урогенные РеА  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЭхоКГ – эхокардиография

В настоящее время отчетливо наблюдается не только расширение нозологического спектра внутренних болезней, но и изменение их этиологической структуры, в частности возрастание удельного веса инфекционной патологии, манифестирующей разнообразными клиническими синдромами. В поле зрения интерниста оказывается все больше и больше больных с различными заболеваниями и синдромами, в развитии которых доказана этиологическая роль инфекции.

С того момента как Теодор Бильрот в 1874 г. обнаружил у больного рожистым воспалением стрептококк, а вскоре Луи Пастер выделил его в чистой культуре, будущий враг был впервые «увиден в лицо», произошла определенная эволюция представлений врача об этиологической роли инфекции в развитии ряда заболеваний, которые продолжают оставаться делом интерниста. Последующие открытия микробиологов (микобактерии туберкулеза, стафилококк, хламидии, хеликобактер, некоторые вирусы и др.) значительно расширили круг заболеваний с инфекционной этиологией, распознавание которых, а в большинстве случаев и их лечение осуществляется в клинике внутренних болезней.

Трудности распознавания инфекционного характера имеющегося у больного заболевания с его многообразными

клиническими проявлениями обусловлены целым рядом как субъективных, так и объективных факторов:

- неспецифичность общих проявлений инфекции (лихорадка, анемия и др.),
- неспецифичность органных проявлений (легочное воспаление, сердечная недостаточность, суставной синдром и др.),
- особенности течения различных инфекционно-воспалительных процессов у отдельных контингентов (пожилой возраст, наличие коморбидности, часто предшествующая антимикробная терапия, применение иммунодепрессантов и др.),
- неосведомленность врача или отсутствие у него «инфекционной» настороженности,
- использование неадекватных диагностических методов или неиспользование их вообще,
- трудности верификации инфекционного агента,
- трудности интерпретации и клинического значения полученных результатов (колонизация, низкий титр, ложноотрицательные результаты и др.),
- недостаточное конструктивное взаимодействие клиницистов с врачом-микробиологом.

Обычно больные с различной инфекционной патологией оказываются в поле зрения интерниста или госпитализи-

руются с разнообразными клиническими проявлениями (лихорадка неясного генеза, респираторная, кардиальная, неврологическая симптоматика, суставной синдром, спленомегалия и др.), которые могут быть основным признаком или сочетаться друг с другом. В одних случаях клиническая симптоматика может быть невыраженной и основным поводом для обращения к врачу являются, например, изменения в периферической крови (анемия, абсолютный лимфоцитоз, лейкопения). В других ситуациях состояние больных представляет серьезную угрозу и требует неотложных терапевтических мероприятий (синдром полиорганной недостаточности). Нередко врачу приходится сталкиваться с так называемыми пограничными ситуациями, при которых не всегда просто уложить клиническую симптоматику в привычные рамки «профильности» и компетенции того или иного узкого специалиста.

## Бронхолегочные инфекции

Инфекции нижних дыхательных путей (бронхиты и пневмонии) по-прежнему остаются преобладающей инфекционной патологией в клинике внутренних болезней.

**Обострения хронического бронхита или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)**, связанные с бактериальной инфекцией, встречаются в 50–60% случаев (инфекционные обострения), причем природа обострения трактуется не всегда правильно. Не всегда учитывается неинфекционная природа обострений (воздействие экзогенных факторов, декомпенсация сопутствующей патологии, неадекватность бронхолитической терапии и др.), при которых не оправдано назначение антибактериальных препаратов. Следует иметь в виду, что врач должен предположить не только инфекционную природу обострения, но и ориентировочный возбудитель инфекционного обострения заболевания. У больных неосложненным бронхитом обычными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, при осложненном бронхите наряду с вышеуказанными микроорганизмами этиологически значимыми патогенами могут быть *S. aureus*, *H. influenzae*, продуцирующая бета-лактамазу. При хронической бронхиальной инфекции («бронхиальный сепсис», по некоторым данным) с частым наличием бронхоэктазов наряду с грамположительными кокками выявляется грамотрицательная микрофлора, в том числе *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa*. Выделение указанных групп больных позволяет обосновать выбор антибактериального препарата.

**Пневмонии** составляют около 15% среди причин летальных исходов в терапевтическом стационаре, уступая лишь острым формам ишемической болезни сердца (ИБС; 30%) и заболеваниям алкогольной природы (20%). Частота пневмоний в структуре летальных исходов в России составляет около 10% [1]. Между тем, современная диагностика пневмонии остается неудовлетворительной, причем наряду с высокой частотой невыявленных пневмоний встречаются нередко случаи и гипердиагностики заболевания. Так, например, в России из 1,5 млн заболеваний пневмонией диагностируется не более 500 тыс., т.е. процент диагностических ошибок в распознавании пневмонии составляет более 30% [2]. Основные ошибки в распознавании пневмонии обусловлены трудностями дифференциальной

диагностики с синдромно-сходными заболеваниями, в том числе как с невоспалительными, так и воспалительными (неинфекционными) заболеваниями. Среди невоспалительных синдромов наиболее трудности и нередкие ошибки в диагностике пневмонии встречаются при отеке легкого, ателектазе, опухолях легкого, ушибе, инфаркте, ретенционных кистах. Не менее сложной является дифференциальная диагностика пневмоний с легочными воспалениями неинфекционной природы, в частности пневмонитами при системных васкулитах (системная красная волчанка, узелковый артериит, синдром Черджа–Строс), лекарственными и лучевыми пневмонитами, интерстициальными реакциями легких при вирусных инфекциях, пневмонитами, вызванными ингаляциями химических веществ. Диагностические трудности и ошибки связаны с недостаточным знакомством врачей-интернистов с вышеуказанной патологией и опытом ведения подобных пациентов.

**Легочный туберкулез.** Среди разнообразного контингента больных многопрофильных больниц, поступающих по поводу как легочных, так и внелегочных проявлений (легочное воспаление, дыхательная недостаточность, лихорадка, интоксикация и др.), нередко по неотложным показаниям, определенную часть составляют пациенты с различными формами легочного туберкулеза (ТБК). Подозрение на туберкулезную природу легочного воспаления обычно возникает при отсутствии эффекта от первоначально назначенного или альтернативного антибиотика. Консультанты-фтизиатры не всегда оказывают реальную помощь, ограничиваясь рекомендациями назначения туберкулиновых проб (диаскин-тест) и исследования микобактерий в мокроте. В подобных ситуациях диагностика ТБК в терапевтических или других отделениях многопрофильных больниц становится уделом терапевтов или других врачей нефтизиатрического профиля. Приблизительно у 50% больных ТБК легких выявляется по обращаемости в нефтизиатрические лечебные учреждения [3]. Согласно действующему приказу Минздрава СССР от 21.07.88 №579, функциональные обязанности по постановке диагноза ТБК возлагаются на врачей общей практики (интернисты, пульмонологи, педиатры и другие узкие специалисты) с последующей верификацией его в противотуберкулезных учреждениях. Между тем, уровень диагностики ТБК легких в общесоматических стационарах, в том числе терапевтических отделениях различного профиля, остается низким.

Ошибки в диагностике легочного ТБК носят как объективный, так и субъективный характер. По нашим данным [4], ошибки при ведении «легочных» больных с подозрением на ТБК в двух многопрофильных стационарах г. Москвы заключались в следующем:

- дефекты сбора анамнеза (отсутствие информации о пребывании в пенитенциарных учреждениях; 95%); не выявление фтизиатрического анамнеза (31%);
- отсутствие рентгенологического исследования грудной клетки при поступлении в стационар (16%) и описание рентгенограмм (22%);
- отсутствие боковых рентгенограмм при поступлении в терапевтические отделения (73%);
- отсутствие микробиологических исследований на микобактерии туберкулеза (МБТ; 79%).

### Сведения об авторах:

Яковлев Сергей Владимирович – проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

### Контактная информация:

Дворецкий Леонид Иванович – проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: dvoretski@mail.ru

Обращает на себя внимание низкая частота микробиологического исследования мокроты (всего 21%), причем МБТ в мокроте среди обследованных выявлены лишь у 3, в то время как у больных, переведенных в противотуберкулезный диспансер, – у 54%. Микробиологическое исследование мокроты остается на сегодняшний день наиболее важным, если не основным методом диагностики ТБК легких. Между тем, в лабораториях нефтизиатрических учреждений врачи не всегда обладают навыками поиска МБТ в мокроте и других биологических материалах. Использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления МБТ в связи с его высокой чувствительностью может давать ложноположительные результаты при деструктивных нетуберкулезных процессах вследствие попадания МБТ из старых туберкулезных очагов, расположенных в зоне деструкции.

Надежды интернистов на методы лучевой диагностики ТБК не всегда оправдываются, а непрекращаемая вера в заключение рентгенолога служит источником диагностических ошибок. Отчасти это может быть обусловлено неполноценным рентгенологическим исследованием, которое зачастую ограничивается обзорной рентгенограммой или флюорограммой в одной проекции. При этом еще недостаточно используется компьютерная томография легких. В то же время следует учитывать пределы лучевой диагностики. Типичные рентгенологические признаки ТБК легких (если о них вообще можно говорить) встречаются в настоящее время менее чем у половины больных. Этим, вероятно, обусловлена ошибочная трактовка результатов рентгенологического обследования больных, в том числе и специалистами-консультантами.

Важное значение в диагностике ТБК приобретает выявление и учет факторов риска (сахарный диабет, язвенная болезнь, опухолевые процессы, хронический алкоголизм, пребывание в пенитенциарных учреждениях, прием глюкокортикоидов, иммунодепрессантов). Особые трудности представляет диагностика милиарного ТБК, протекающего стерто и нетипично, с лихорадочными масками. ТБК занимает одно из ведущих мест среди «инфекционных причин» лихорадок неясного генеза. Для интернистов следует считать оправданным рекомендацию известного швейцарского клинициста Р. Хегглина: «Надо поставить за правило – каждый легочный процесс считать туберкулезным до тех пор, пока не будет совершенно точно выявлена принадлежность его к другой группе заболеваний».

**Легочный микобактериоз.** Трудности дифференциальной диагностики ТБК легких в клинике внутренних болезней усугубляются все чаще и чаще встречающимися так называемыми легочными микобактериозами (ЛМ) – заболеваниями легких, вызываемыми нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), среди которых основное место занимают *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. ksenopi*, *M. fortuitum*. Клиническая и рентгенологическая картина ЛМ практически не отличима от таковой при ТБК легких. Поэтому основным методом дифференциальной диагностики является повторное выделение одного и того же вида НТМБ у больных с соответствующей клинико-рентгенологической симптоматикой при обоснованном исключении легочного ТБК. При этом важное дифференциально-диагностическое значение приобретает ДНК-диагностика биологических материалов (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж). Принято выделять различные формы ЛМ: полостная, бронхоэктатическая, НТМБ-инфекция у иммунодефицитных больных (ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных), очаговые ЛМ у бессимптомных пациентов, НТМБ-инфекции у больных с нарушением глотания. Обычно ЛМ развивают-

ся у лиц старше 50 лет с наличием хронической легочной патологии (ХОБЛ и др.), иммунодефицитными состояниями (ревматоидный артрит, сахарный диабет, алкоголизм, злокачественные опухоли, лечение глюкокортикоидами). Очевидно, что практически все больные ЛМ начинают свою «клиническую карьеру» у интерниста, чья компетентность и эффективность взаимодействия со смежными специалистами определяют своевременность диагностики данной инфекционной патологии [5].

## Инфекция и кардиальная патология

**Инфекционный эндокардит.** Среди кардиальной патологии инфекционного происхождения в настоящее время ведущее место занимает инфекционный эндокардит (ИЭ), доля которого среди госпитализированных пациентов составляет 0,17–0,26% [6]. О диагностических проблемах у больных ИЭ свидетельствуют данные о поздней диагностике или вообще о прижизненном нераспознавании заболевания [7]. В Германии в начале XXI века в различных регионах страны расхождение диагнозов составляло 22,6–30,2%. Авторы прижизненно не диагностировали ИЭ у 14,3% больных. При поступлении в стационар ошибочный предварительный диагноз фигурировал у 56,5–84% пациентов, а средний срок от первых клинических проявлений заболевания до верификации правильного диагноза составлял 1–2 мес [8].

Основные проблемы диагностики ИЭ сводятся к клиническому и микробиологическому патоморфозу заболевания за последние десятилетия, преобладанию первичных форм (т.е. инфекционное поражение ранее неизмененных клапанов), тяжелому прогнозу заболевания. Значительно возросла частота «правосердечных» ИЭ в связи с широкой волной наркомании, а также частым использованием в клинической практике венозных катетеров [9]. Подавляющее большинство больных ИЭ поступают в стационар с такими диагнозами, как лихорадка неясного генеза, пневмония, анемия, нефрит, нарушения мозгового кровообращения. Клинические проявления поражения сердца (сердечная недостаточность, нарушения ритма) нередко отсутствуют, что при недостаточной настороженности усложняет диагностический поиск или ведет к неправильной трактовке имеющихся клинических проявлений, а следовательно, и к неадекватной терапии. В то же время своевременно не назначаются бактериологические исследования крови и ультразвуковое исследование (УЗИ) клапанного аппарата сердца. Сегодня трудно себе представить верификацию ИЭ без эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), и остается лишь удивляться, как клиницисты прошлого могли диагностировать данное заболевание. Вместе с тем данный метод имеет также свои пределы и дает у ряда больных отрицательные результаты, обусловленные различными факторами (длительность лихорадки, характер микробной флоры и др.). Помимо трансторакальной целесообразно проводить трансэзофагеальную ЭхоКГ, повышающую частоту выявления вегетаций.

Уместно привести модифицированные критерии Дьюка с дополнениями European Society of Cardiology [10].

### Большие критерии

1. Выявление в крови бактерий (как минимум 2 раза, при различных заборах крови с интервалом 12 ч).
2. Выявление при ЭхоКГ-исследовании сердца одного из перечисленных факторов:
  - Вегетации на клапанах сердца;
  - Полость, заполненная гноем в толще сердечной мышцы (абсцесс);

- Нарушение работы имплантированного ранее искусственного клапана;
- Впервые возникшее нарушение функционирования родного клапана.

#### Малые критерии

1. Предшествующие поражения клапанов или инъекционная наркомания.
2. Температура тела выше 38 °С.
3. Сосудистые проявления, связанные с отрывом частей вегетаций и рассеиванием инфекции по всему организму (кровоизлияния и тромбозы).
4. Иммунологические проявления: развитие воспаления почек (гломерулонефрита), появление специфической кожной сыпи.
5. Выявление бактерий в крови, которое не соответствует требованиям больших критериев.
6. УЗИ-признаки, характерные для ИЭ, но не соответствующие большим критериям.

При наличии **2 больших, или 1 большого + 3 малых, или 5 малых критериев**, диагноз ИЭ вероятен с точностью до **99%**.

Особое внимание должно быть обращено на больных с лихорадкой неясного генеза (ЛНГ), особенно в сочетании с необъяснимыми сердечной и почечной недостаточностью, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), анемиями, болями в спине.

#### Инфекции, ассоциированные с кардиоимплантатами.

Неуклонный рост числа имплантаций искусственных водителей ритма и кардиовертеров-дефибрилляторов породил новую проблему в кардиологии – инфекции кардиоимплантов (ИКИ), часто прогностически неблагоприятных, сопровождающихся высокой летальностью [11, 12]. Это нашло свое отражение в соответствующей рубрике МКБ-10 – «Инфекция и воспалительная реакция, обусловленная другими внутренними протезными устройствами, имплантатами и трансплантатами» (код T85.7). Частота ИКИ составляет, по разным данным, 0,5–5,5% и продолжает возрастать [13]. К факторам риска ИКИ относятся: пожилой возраст, наличие коморбидности (сахарный диабет, сердечная недостаточность, почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), прием оральных антикоагулянтов, длительная глюкокортикоидная терапия, лихорадка за сутки до имплантации, образование гематомы после операции, хирургические особенности имплантации (наличие более двух электродов), замены кардиоимплантов. Основным микроорганизмом, выделяемым у больных с наличием ИКИ, является *S. aureus*, реже – другие патогены. Клиническая симптоматика ИКИ включает как локальные (боль, чувство дискомфорта, кожные изменения), так и общие неспецифические признаки воспаления (слабость, головные боли, анорексия). Отдельно следует выделить ситуации с наличием лихорадки без локальных воспалительных реакций и других признаков (лихорадка неясного генеза). Основное место в диагностике ИКИ принадлежит бактериологическим исследованиям крови (минимум 2 исследования) и ЭхоКГ, с помощью которой представляется возможным визуализировать вегетации на электродах и клапанах. Более информативной является трансэзофагальная ЭхоКГ, имеющая диагностические преимущества перед трансторакальной.

**Вирусные поражения миокарда.** За последнее время накапливается все больше и больше данных о реальности вирусной инфекции у больных с различными нарушениями ритма (идиопатические аритмии) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) неясной причины [14]. Об этом свиде-

тельствуют выявление вирусного генома в миокарде наряду с морфологическими признаками миокардита (лимфоцитарного миокардита) среди пациентов с ДКМП, а также эффективность иммуносупрессивной терапии в виде улучшения гемодинамических показателей [15]. Эти данные приобретают важное значение с точки зрения направленности диагностического поиска и выборе адекватной терапии у больных с идиопатическими аритмиями и ДКМП неясной природы. Особое внимание следует обращать на больных с острым (подострым) началом, указаниями на связь с инфекцией, давность заболевания менее года. Следует упомянуть еще об одном аспекте инфекционного поражения миокарда – миокардитах, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Речь идет о больных с HIV, получающих антивирусную терапию, у которых отмечаются клинические и инструментально выявляемые (электрокардиография, ЭхоКГ) признаки поражения миокарда [16].

Инфекционные перикардиты занимают важное место среди воспалительных заболеваний перикарда (аутоиммунные, опухолевые и др). Вирусная этиология перикардита составляет 80–90% всех случаев перикардита [17].

### Кожные синдромы, ассоциированные с инфекцией

Одним из проявлений стрептококковой инфекции считается поражение кожи по типу узловой эритемы с соответствующей клинической симптоматикой (эритематозные, резко болезненные узлы на коже преимущественно нижних конечностей, лихорадка). Наряду со стрептококковой инфекцией в круг диагностического при узловой эритеме обычно включают острые формы саркоидоза (синдром Лефгрена), активный туберкулез с различной локализацией, а также опухолевый процесс. Выраженность симптоматики бывает различной с развитием значительных отеков нижних конечностей, нарушением движения в конечностях из-за отеков и сильных болей.

Наряду с хорошо известными клиническими проявлениями стрептококковой инфекции (острая ревматическая лихорадка, нефрит, фарингит, рожистое воспаление), ассоциированной с β-гемолитическим стрептококком группы А, существуют относительно редкие формы инфекции, вызываемой главным образом *S. pyogenes*. К ним относятся стрептококковый некротический фасцит и мионекроз, энтерит, первичный перитонит, синдром токсического шока, сепсис [18]. Стрептококковый некротический фасцит характеризуется быстро распространяющимися обширными некрозами подкожных тканей и фасций, развивается обычно у практических здоровых молодых людей, протекает с полиорганной недостаточностью, коагулопатиями, сопровождается высокой летальностью. Несмотря на относительную редкость этих заболеваний, врачи должны обязательно включать их в круг диагностического поиска при неясных клинических ситуациях (наличие поверхностных травм, глубоких гематом) с учетом тяжелого течения и прогноза данных форм стрептококковой инфекции.

### Инфекционные артропатии

Среди больных с различными суставными синдромами, оказывающихся в поле зрения интерниста, определенное место занимают так называемые инфекционные артропатии, разнообразные по характеру возбудителя (бактерии, вирусы, микобактерии и др.), первичной локализации инфекции (урогенитальный тракт, носоглотка, кишечник), течению (острые или хронические). Принято различать

инфекционные (септические, бактериальные) артриты (ИА), вызываемые непосредственным попаданием в сустав микроорганизма из различных инфекционных очагов, и так называемые реактивные артриты (РеА), обусловленные иммунологически опосредованной реакцией суставов на инфекцию при отсутствии возбудителя в самом суставе. Однако разделение инфекционных артропатий на ИА и РеА следует считать условным, поскольку при проведении более чувствительных методов исследования (иммунофлюоресценция с использованием моноклональных антител, ПЦР) в тканях суставов у больных РеА удается обнаружить соответствующие микробные антигены.

Термин «реактивный артрит» появился в 1969 г. после того, как была доказана этиологическая связь возникновения артрита, миокардита и узловой эритемы с перенесенной инфекцией *Yersinia enterocolitica* [19]. Для интерниста важно понимание сущности и клинических особенностей заболевания, определяющих направление диагностического поиска и тактику ведения данной категории пациентов. В этой связи ценным ориентиром является консенсус рабочего совещания 42 экспертов из разных стран в Берлине в 1999 г. Согласно этому консенсусу, основными признаками, позволяющими расценивать ситуацию как РеА, являются следующие:

- развитие артрита после инфекции *Chlamydia trachomatis* (общеприятый и наиболее частый триггерный агент «урогенных» артритов), *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni* (возбудители при энтероколитических артритах);
- наличие характерной клинической картины (асимметричный олигоартрит нижних конечностей);
- соответствие ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group, 1991) критериям спондилоартропатий;
- ассоциация с антигеном В27 системы HLA (HLA-B27).

Другие виды артритов, причиной которых являются инфекционные агенты, по заключению экспертов, должны быть объединены под термином «артриты, связанные с инфекциями».

По данным Института ревматологии РАМН, удельный вес РеА в период с 1984 по 1992 г. составил 10–14% от всех ревматических заболеваний. Основное место в общей структуре РеА занимают так называемые уrogenные РеА (УРеА), заболеваемость которыми возросла в 1992–1994 гг. до 82,7% против 37,5% в 1988–1991 гг. Суставной синдром среди мужчин с негонококковыми уретритами выявлялся в 1982–1984 гг. у 12,4%, а при повторном одномоментном исследовании (1999–2000) – у 7,8% больных [19]. Наиболее этиологически значимым патогеном при УРеА считается *Chlamydia trachomatis*, что подтверждается не только наличием данного инфекционного агента в соскобе уретры и цервикального канала, но также выявлением ДНК и РНК хламидий в синовиальной жидкости и ткани.

Что касается ИА, то их ежегодная частота составляет 2–10 случаев на 100 000 населения, а среди больных ревматоидным артритом и реципиентов суставных протезов эти показатели достигают 30–40 и 40–68 на 100 000 населения соответственно [20]. При этом частота ИА гонококковой этиологии почти в три раза ниже (2,8 на 100 000). Основным возбудителем ИА является *S. aureus*, характеризующийся тенденцией к росту метициллин-резистентных штаммов.

К факторам риска развития ИА относятся пожилой возраст, наличие хронических заболеваний (сахарный диабет, цирроз печени, хроническая почечная недостаточ-

ность), злокачественные опухоли, прием иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоиды, цитостатики), инвазивные манипуляции (длительно стоящие катетеры центральных вен, проникающие колотые или укушенные раны и др.), фоновая патология суставов, в том числе суставные протезы.

**Острая ревматическая лихорадка.** Суставной синдром в виде острого полиартрита является, согласно критериям Джонса, модифицируемым Всемирной организацией здравоохранения, одним из основных критериев ревматической лихорадки и входит как в большие (полиартрит, кардит, хорея, ревматические узелки), так и в малые критерии (артралгии, лихорадка, изменениями ЭхоКГ и С-реактивного протеина – СРП). На фоне ярко выраженного артрита или малой хорей клиническая симптоматика кардита при острой ревматической лихорадке может быть выражена слабо. В связи с этим возрастает диагностическая значимость ЭхоКГ-исследования с использованием доплерографической техники.

**Лайм-боррелиоз.** Болезнь получила название по наименованию города Лайм в штате Коннектикут, где в 1975 г. впервые зарегистрирована вспышка инфекции, одним из проявлений которой был суставной синдром. Возбудителем инфекции является один из видов спирохеты, *Borrelia burgdorferi*, попадающей в организм при укусах иксодовыми клещами. В связи с этим заболевание называют также «клещевым боррелиозом», «Лайм-боррелиозом». Ежегодно в России регистрируется 5–10 тыс. новых случаев заболевания. В Москве и Московской области за последние несколько лет отмечается рост регистрации заболевания, что должно настораживать врача в отношении данной суставной патологии [21]. Суставной синдром возникает через некоторое время (от нескольких недель до нескольких месяцев) после инфицирования и появления других признаков заболевания в виде лихорадки, миалгий, эритемы в месте присасывания клеща, неврологических проявлений (полинейропатия, радикулопатия), кардиальной симптоматики (нарушения ритма, проводимости). Поражение суставов характеризуется асимметричными моно- и олигоартритами, поражением периартикулярных тканей (бурситы, тендиниты). Нередко суставной синдром сочетается с так называемым атрофическим акродерматитом (красно-синие высыпания, воспалительные инфильтраты, склеродермия, атрофия). IgM-антитела обнаруживаются в крови только через 2–4 нед после инфицирования и сохраняются на протяжении полугода. С целью подтверждения диагноза следует использовать иммуноферментные методы и ПЦР, являющиеся обязательными в клинических рекомендациях.

Компетенция врача-интерниста при подозрении на ИА заключается в умении заподозрить инфекционную природу суставного синдрома с учетом особенностей клинической ситуации (анамнестические данные, характер суставного синдрома, наличие внесуставных проявлений и др.) и провести соответствующее целенаправленное обследование. При этом важными диагностическими ориентирами могут быть указания на хронологическую связь с перенесенной инфекцией, наличие активного инфекционного процесса (пневмония, инфекционный эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, кишечная и урологическая симптоматика), анамнестические указания на перенесенные заболевания (туберкулез, бруцеллез и др.), внутрисуставные диагностические и лечебные процедуры. Верификация инфекционной природы артрита требует тщательного микробиологического и иммунологического исследования различных биологических материалов (кровь, моча, секреты, синовиальная жидкость), что имеет принципи-

альное значение при выборе программы лечения больных различными формами ИА.

## Инфекционные поражения печени

Хронические вирусные гепатиты определяются как хроническое воспаление печени, индуцированное гепатотропными вирусами (чаще всего вирусами В, С, D) без тенденции к улучшению в течение не менее 6 мес. Для интернистов особое значение приобретают случаи заболевания с внепеченочными проявлениями, которые порой преобладают в клинической симптоматике и являются основным поводом для обращения больных к врачу, госпитализации и предметом дифференциальной диагностики. Пониманию патогенеза системных проявлений хронической HBV- и HCV-инфекций способствовало установление факта внепеченочной репликации вирусов гепатита в мононуклеарах крови, клетках костного мозга, лимфоузлах [22], а также в нелимфоидных тканях – половых железах, щитовидной железе, почках, надпочечниках, поджелудочной железе и др. [23].

Внепеченочные поражения при хронической HBV-инфекции наблюдаются в 25–35% случаев, среди которых наиболее тяжелым по течению и прогнозу считается узелковый артериит. Показано, что более 30–50% случаев узелкового артериита обусловлены HBV-инфекцией [24]. Особенно высока частота системных внепеченочных проявлений среди больных хроническим гепатитом С, составляющая в странах Европы от 40 до 74% [25], а в Северной Америке – 38% [26]. В крупном популяционном исследовании, проведенном в США, показано, что некоторые варианты поражения почек, кожи, системы крови достоверно чаще встречались у больных, инфицированных HCV, по сравнению с контрольной группой [27]. Спектр внепеченочных проявлений гепатита С довольно разнообразен и включает геморрагический васкулит, фиброзирующий альвеолит, синдром Шегрена и Рейно с наличием криоглобулинемии, цитопении в различных сочетаниях, спленомегалию, суставной синдром, тиреоидопатия (антитела к тиреоглобулину). Больные с вышеуказанными синдромами направляются, как правило, в отделения общей терапии, где им проводится диагностический поиск. Вследствие недостаточного знакомства врачей общей практики с такими внепеченочными проявлениями вирусного гепатита последние не всегда ассоциируются с патологией печени, в частности с вирусной природой заболевания. Тем более что такие «традиционно печеночные» признаки, как желтуха при хроническом гепатите С, встречается нечасто и, как правило, не выражена, а увеличение печени обычно небольшое.

## Клиническое значение инфекции *H. pylori*

При всей очевидности роли хеликобактерной инфекции в развитии и течении язвенной болезни, хронического гастрита, рака желудка, MALT-лимфомы, остается неоднозначной этиологическое значение *H. pylori* при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами, а также при ряде других заболеваний. Вероятность роли *H. pylori* обсуждается в развитии рака гортани и легкого, поджелудочной железы, колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциноме, метаболического синдрома, хронической крапивницы, пурпуры Шенляйна–Геноха [28]. За последнее время получены данные о возможной роли *H. pylori*

при некоторых вариантах железодефицитных анемий [29] и тромбоцитопений [30]. Показано, что успешная эрадикация *H. pylori* способствует повышению числа тромбоцитов почти у половины пациентов [31]. Приведенные данные о цитопениях, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, расширяют круг инфекционно-индуцированных синдромов и заболеваний в клинике внутренних болезней. Более того, служат показаниями к детальному обследованию, направленному на выявление *H. pylori* у больных железодефицитными анемиями и тромбоцитопениями в случаях неуточненной причины цитопений и рефрактерности к лечению.

## Инфекционные нефропатии

Среди инфекционных нефропатий, которые из-за особенностей клинических проявлений нередко оказываются предметом дифференциальной диагностики в терапевтических отделениях, следует указать на геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС). Заболеваемость ГЛПС по России довольно сильно колеблется по годам – от 1,9 до 14,1 на 100 тыс. населения. Проблема своевременной диагностики ГЛПС является актуальной в связи с возможностью развития у больных острой почечной недостаточности с летальным исходом. Летальность при ГЛПС в среднем по стране составляет от 1 до 8%. Дифференциально-диагностический поиск при ГЛПС включает такие заболевания, как лептоспироз, грипп, энтеровирусная инфекция, пиелонефрит и острый гломерулонефрит, различные другие виды геморрагических лихорадок. При обследовании больных необходимо обращать внимание на последовательную смену периодов болезни (лихорадочный период с миалгиями и болями в пояснице, геморрагический период с кожными геморрагиями, носовыми кровотечениями, гематурией, олигурическим периодом с признаками почечной недостаточности). Для подтверждения диагноза используют метод реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с исследованием сыворотки крови, взятой в максимально ранний период заболевания, а затем повторно через 5 дней. Подтверждением диагноза является нарастание титров антител не менее чем в 4 раза.

## Кишечные инфекции

За исключением острых кишечных инфекций, являющихся уделом инфекционистов, наиболее частой инфекционной патологией кишечника в клинике внутренних болезней следует считать антибиотик-ассоциированную диарею (ААД) с учетом широкого назначения антибактериальных препаратов. ААД является результатом нарушения нормальных экологических условий существования естественной флоры организма. Частота развития ААД достигает 30% [32], а ее выраженность различна – от легких, спонтанно купирующихся проявлений до тяжелого варианта псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*. Заболевание может принимать тяжелое течение вплоть до летального исхода.

В клинической практике возникновение у больного диареи не всегда ассоциируется с инфекцией, вызванной *Clostridium difficile*, что является причиной несвоевременной диагностики и лечения. О вероятности клостридиальной инфекции могут свидетельствовать такие клинико-лабораторные признаки, как возникновение диареи через 6 дней и более после назначения антибиотиков, пребывание больного в стационаре более 15 дней, наличие лейкоцитов в кале, неоформленный стул, использование цефалоспориновых антибиотиков. Диагностика клостридиального псевдомембранозного

колита базируется на обнаружении в кале лейкоцитов и токсинов *Clostridium difficile* с помощью иммуноферментного метода, повышающего чувствительность данного теста. Основными факторами риска данной инфекции наряду с антибактериальной и цитостатической терапией являются пожилой возраст, пребывание больного в стационаре, снижение кислотопродукции желудка, операции на органах желудочно-кишечного тракта, почечная недостаточность.

## Сепсис

Одной из тяжелых форм инфекционной патологии в клинике внутренних болезней является бактериемия с синдромом системной воспалительной реакции, которая при наличии полиорганной недостаточности обозначается как сепсис. Подобная ситуация оказывается лидирующей причиной госпитализаций, даже более частой, чем инфаркт миокарда [33], и одной из ведущих причин летальности среди госпитализированных, особенно при развитии септического шока [34]. Примечательно, что только менее половины таких пациентов госпитализируются в отделения реанимации и интенсивной терапии [35] и наблюдаются, по крайней мере на начальных этапах заболевания, в терапевтических отделениях. Своевременная диагностика сепсиса ложится бременем высокой ответственности именно на интерниста, который первым оказывается у постели таких больных и от решения которого во многом зависит прогноз заболевания. Диагностические сложности обычно обусловлены неспецифичностью клинических симптомов, требующей исключения другой патологии (системные васкулиты, злокачественные опухоли и др.), что может затягивать диагностику сепсиса, а следовательно, и начало антибактериальной терапии. Ситуация усложняется еще и тем, что в ряде случаев у

больных с очевидными признаками сепсиса (системная воспалительная реакция с наличием полиорганной недостаточности) не удается выявить первичный очаг инфекции. Некоторые лабораторные маркеры могут быть использованы при дифференциальной диагностике сепсиса. По-прежнему в лабораторном арсенале прочные позиции занимают СРП и прокальцитонин (ПКТ). Последний имеет очевидные преимущества перед СРП и перед другими маркерами (интерлейкин-6, лактат), поскольку является более специфичным, не изменяется у больных, получающих глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, хотя уровень его может незначительно повышаться после травм, хирургических вмешательств, при терминальной почечной недостаточности [36]. По данным систематических обзоров и мета-анализа, чувствительность и специфичность ПКТ при сепсисе составляет 76 и 69% соответственно [37].

Итак, современная инфекционная патология в клинике внутренних болезней требует от врача-интерниста не только умения ее заподозрить, но и осуществлять верификацию с использованием современных диагностических методов, а главное – проводить адекватную антимикробную терапию в тесном и конструктивном взаимодействии со специалистами соответствующего профиля, в том числе инфекционистов. Актуальность проблемы инфекционной патологии в клинике внутренних болезней находит свое отражение в понимании административными структурами важной роли бактериологических исследований и оптимизации микробиологической службы в стационарах и поликлиниках, появлении и становлении относительно новых для отечественного здравоохранения фигур клинического микробиолога и клинического фармаколога (врача-химиотерапевта).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Верткин А.Л., Зайратянц О.В., Вовк Е.И. Тяжелая внебольничная пневмония как важная причина летального исхода в стационаре. В кн.: Окончательный диагноз. М., 2009; с. 30-36 [Vertkin AL Zayratyants OV, Vovk EI Severe community-acquired pneumonia as an important cause of death in the hospital. In: Final diagnosis. M., 2009; p. 30-36 (In Russ.)].
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2010 [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, et al. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention. A manual for doctors. M., 2010 (In Russ.)].
3. Колендо С.Е., Антошина Ю.А., Дворецкий Л.И. Некоторые вопросы диагностики туберкулеза легких в многопрофильной больнице. *Пульмонология*. 2000;1: 35-41 [Kolendo S, Antoshina Yu, Dvoretzky L. Some questions of the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a multidisciplinary hospital. *Pulmonologiya*. 2000;1:35-41 (In Russ.)].
4. Дворецкий Л.И., Борисов С.Е., Налиткина А.А. Как диагностируют легочный туберкулез в многопрофильных стационарах общей лечебной сети? *Consilium Medicum*. 2009;3:14-20 [Dvoretzky L, Borisov S, Nalitkina A. How is pulmonary tuberculosis diagnosed in the multidisciplinary hospitals of the general medical network? *Consilium Medicum*. 2009;3:14-20 (In Russ.)].
5. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П. и др. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт. *Практическая медицина*. 2011;3: (51):39-50 [Guntupova L, Borisov S, Solovyova I. Mycobacteriosis in phthisiopulmonological practice: a review of literature and personal experience. *Practicheskaya meditsina*. 2011;3(51):39-50 (In Russ.)].
6. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит в практике ревматолога: вопросы клинической картины и диагностики. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):289-98 [Belov B, Tarasova G. Infectious endocarditis in rheumatologist practice: questions of clinical picture and diagnosis. *Nauchnaya I prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(3):289-98 (In Russ.)].
7. Fernández Guerrero M, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(3):152-64.
8. Korf C, Cune A, Flueckiger U, et al. 10 years of infective endocarditis in Germany - a comparison of the ALKK- and the ZEN-registry. *Eur Heart J*. 2008;29:781.
9. Зайратянц О.В. Инфекционный эндокардит: этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия. *Врач скорой помощи*. 2014;6:36-43 [Zayratyants O. Infective endocarditis: etiology, pathogenesis, classification, pathological anatomy. *Vrach skoroi pomoshchi*. 2014;6:36-43 (In Russ.)].
10. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;5(133):65-116 [ESC recommendations on management of patients with infectious endocarditis 2015. *Rossiiskii Kardiologicheskii zhurnal*. 2016;5(133):65-116 (In Russ.)].
11. Sohail M, Uslan D, Khan A. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1851-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.072
12. Baddour L, Epstein A, Erickson C. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:458-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665
13. Eggimann P, Waldvogel F. Infections associated with indwelling medical devices. In: Waldvogel FA, Bisno AL, eds. Pacemaker and defibrillator infections; 2000, p. 247.

14. Благова О.В., Осипова Ю.А., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):30-40 [Blagova O.V., Osipova Yu.A., Nedostup A.V., Kogan Ye.A., Sulimov V.A. Klinicheskiye, laboratornyye i instrumental'nyye kriterii miokardita, ustanovlennyye v sopostavlenii s biopsiynym issledovaniyem miokarda (algoritm neinvazivnoy diagnostiki). *Ter Arkh*. 2017;89(9):30-40 (In Russ.)]. doi:10.17116/terarkh201789930-40
15. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. Эффективность иммуносупрессивной терапии у вирус-негативных и вирусопозитивных больных с морфологически верифицированным лимфоцитарным миокардитом. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):57-67 [Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan Ye.A., Sulimov V.A. Effektivnost' immunosuppressivnoy terapii u virus-negativnykh i virusopozitivnykh bol'nykh s morfologicheskii verifitsirovannym limfotsitarnym miokarditom. *Ter Arkh*. 2017;89(8):57-67 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789857-67
16. Nadigan C, Paules C, Fauci A. Association Between Human Immunodeficiency Virus Infection and Cardiovascular Diseases Finding a Solution to Double Jeopardy. *JAMA Cardiology*. 2017;2(2):123. doi:10.1001/jamacardio.2016.5177
17. LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis. A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(14):1498-506. doi:10.1001/jama.2015.12763
18. Брико Н.И. Стрептококковая (группы А) инфекция: взгляд на ситуацию, сложившуюся к началу XXI века. *Врач*. 2000;8:19-22 [Briko N. Streptococcal (group A) infection: a look at the situation that developed by the beginning of the XXI century. *Vrach*. 2000;8:19-22 (In Russ.)].
19. Аснер Т.В., Калягин А.Н. Современные аспекты урогенных реактивных артритов (эпидемиология, патогенез, клиника). *Сибирский медицинский журнал*. 2010;1:134 [Asner T, Kalyagin A. Modern aspects of urogenital reactive arthritis (epidemiology, pathogenesis, clinic). *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal*. 2010;1:134 (In Russ.)].
20. Белов Б. С. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава: современные аспекты. *Современная ревматология*. 2010;4(3):10-7 [Belov B. Bacterial (septic) arthritis and infection of the prosthetic joint: modern aspects. *Sovremennaya revmatologiya*. 2010;4(3):10-7 (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2010-613
21. Ананьева Л.П. Иксодовые клещевые боррелиозы (Болезнь Лайма) в практике терапевта. *Российский медицинский журнал*. 2007;1:37-41 [Ananyeva L. Iksodid tick-borne borreliosis (Lyme disease) in the practice of the therapist. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2007;1:37-41 (In Russ.)].
22. Бурневич Э., Лопаткина Т. Системные проявления первичного билиарного цирроза. *Врач*. 2008;8:22-6 [Burnevitch E, Lopatkina T. Systemic manifestations of primary biliary cirrhosis. *Vrach*. 2008;8:22-6 (In Russ.)].
23. Добронравов В.А., Дунаева Н.В. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С. *Нефрология*. 2008;12(4):9-19 [Dobronravov V, Dunaeva N. Renal damage and chronic viral hepatitis C. *Nefrologiya*. 2008;12(4):9-19 (In Russ.)].
24. Kahloun A, Babba T, Fathallah B, Ghazzi M, Ezzine H, Said Y, Azouz M. Prevalence of extra-hepatic manifestations in infection with hepatitis C virus: study of 140 cases. *Tunis Med*. 2011;89(6):557-60.
25. Ферри С. Смешанная криоглобулинемия. *Нефрология*. 2010;14(1):11-28 [Ferry S. Mixed cryoglobulinemia. *Nefrologiya*. 2010;14(1):11-28 (In Russ.)].
26. Крель П.Е., Цинзерлинг О.Д. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость. *Терапевтический архив*. 2009;11: 63-8 [Kreel P, Zinserling O. Extrahepatic localization of the hepatitis C virus: features of clinical manifestations and prognostic significance. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;11:63-8 (In Russ.)].
27. Еремина Е.Ю. Болезнь Вильсона–Коновалова. *Вестник современной клинической медицины*. 2011;1:38-46 [Eremin EYu. Wilson–Konovalov's disease. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny*. 2011;1:38-46 (In Russ.)].
28. Hagymási K, Tulassay Z. Helicobacter pylori infection: new pathogenetic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6386-99. doi: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6386
29. Hershko C, Hoffbrand A, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monseles Y, Lahad A. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005;90(5):585.
30. Frydman G, Davis N, Beck P, Fox J. Helicobacter pylori Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Review and the Role of Biogeography. *Helicobacter*. 2015 Aug;20(4):239-51. doi: 10.1111/hel.12200
31. Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2006;17(2):71-7. doi:10.1080/09537100500438057
32. Зырянов С.К., Галеева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Пробиотики, пребиотики и антибиотик-ассоциированная диарея: правда и мифы. *Практическая пульмонология*. 2015;2:38-40 [Zyryanov S, Galeeva Zh, Belousov Yu. Probiotics, prebiotics and antibiotic-associated diarrhea: truth and myths. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2015;2:38-40 (In Russ.)].
33. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-10. doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002
34. Winters B, Eberlein M, Leung J, Needham D, Pronovost P, Sevransky J. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;38:1276-83. PMID:20308885
35. Rohde J, Odden A, Bonham C, Kuhn L, Malani P, Chen L, Flanders S, Iwashyna T. The epidemiology of acute organ system dysfunction from severe sepsis outside of the intensive care unit. *J Hosp Med*. 2013; 8:243-7. doi.org/10.1002/jhm.2012
36. Becker K, Snider R, Nylén E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008;36:941-52. doi.org/10.1097/CCM.0B013E318165BABB
37. Hoesboer S, van der Geest P, Nieboer D, Groeneveld A. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:474-81. doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.026

Поступила 05.05.2018