

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического
факультетов

Научно-исследовательская работа на тему:
Лихорадка неясного генеза. Алгоритм диагностического поиска в клинике
внутренних болезней. Тактика ведения пациентов

Выполнила:

Студентка 4 курса 1 группы
педиатрического факультета

Козбанова В. В.

4



Волгоград 2018г.

Содержание:

1. Введение.....	3
2. Инфекционно-воспалительные заболевания.....	6
3. Туберкулез.....	6
4. Инфекционный эндокардит.....	10
5. Остеомиелит.....	11
6. Другие заболевания инфекционного происхождения	12
7. Опухолевые заболевания.....	13
8. Системные заболевания.....	14
9. Прочие заболевания.....	16
10. Сосудистые тромбозы	16
11. Тиреоидит.....	16
12. Лекарственные лихорадки	17
13. Искусственные лихорадки	18
14. Периодические лихорадки	19
15. Нерасшифрованные лихорадки	20
16. Алгоритм диагностического поиска при ЛНГ.....	21
17. Ориентировочная схема диагностического поиска при ЛНГ...22	
18. Вопросы терапии (лечить или не лечить?)	23
19. Литература.....	24

ВВЕДЕНИЕ

Термином «лихорадка неясного генеза» (ЛНГ) обозначают нередко встречающиеся в клинической практике ситуации, при которых лихорадка является основным или единственным признаком различных заболеваний, диагноз которых остается неясным после проведения обычного, а в ряде случаев и дополнительного обследования. Спектр заболеваний, лежащих в основе ЛНГ, достаточно широк и включает различные заболевания инфекционной природы, злокачественные опухоли, системные васкулиты, а также другие разнообразные по своему происхождению заболевания. У небольшой части больных причина лихорадки остается нерасшифрованной. В основе ЛНГ лежат обычные заболевания с необычным течением. Диагностический поиск при ЛНГ включает выявление дополнительных клинико-лабораторных признаков, определяющих характер целенаправленного обследования с использованием наиболее информативных для данной ситуации диагностических методов. Вопрос о целесообразности назначения лечения, в том числе пробного, до расшифровки ЛНГ должен решаться индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Еще врачам древности было известно, что повышение температуры тела является одним из признаков многих заболеваний, которые часто называли просто «лихорадкой». После того как в 1868 г. Немецкий клиницист Wunderlich указал на значение измерения температуры тела термометрия стала одним из немногих простых методов объективизации и количественной оценки заболевания. После введения термометрии стало уже не принято говорить что больной страдает «лихорадкой». Задача врача заключалась в установлении причины лихорадки. Однако уровень медицинских технологий прошлого не всегда позволял достоверно определить причину лихорадочных состояний, особенно длительных. Многие клиницисты прошлого, базировавшиеся в диагностике лишь на личном опыте и интуиции, снискали себе высокую врачебную репутацию именно благодаря успешной диагностике лихорадочных заболеваний. По мере совершенствования старых и появления новых диагностических методов наметился прогресс в расшифровке причин многих случаев лихорадок. Однако и по сей день длительные лихорадки неясного генеза остаются одной из диагностических проблем в клинической практике.

Вероятно, каждому клиницисту приходилось наблюдать не одного больного с длительной лихорадкой, являющейся основным или единственным признаком заболевания, диагноз которого оставался неясным после проведения обычного, а в ряде случаев и дополнительного обследования. Такие ситуации порождают целый ряд дополнительных проблем, связанных не только с неясностью диагноза и задержкой лечения на неопределенный

срок, но и с длительным пребыванием больного в стационаре, большим объемом обследования, нередко дорогостоящего, утратой доверия больного к врачу. В связи с этим для обозначения подобных ситуаций и выделения их в особую группу, требующую специфического подхода, был предложен термин «лихорадка неясного генеза» (ЛНГ). Этот термин прочно вошел в клинический лексикон и получил распространение в медицинской литературе, в том числе и в одном из наиболее популярных справочно-библиографических изданий «Index Medicus». Клиническая практика и анализ литературы свидетельствуют о неоднозначности трактовки и произвольном использовании термина ЛНГ некоторыми клиницистами без учета степени повышения температуры, ее длительности и других признаков. Это, в свою очередь, затрудняет выработку стандартного подхода к диагностическому поиску. Между тем в свое время были точно определены критерии, позволяющие расценивать клиническую ситуацию как ЛНГ:

- наличие у больного температуры 38°C (101°F) и выше;
- длительность лихорадки 3 нед и более или периодические подъемы температуры в течение этого срока;
- неясность диагноза после проведения обследования с помощью общепринятых (рутинных) методов.

Таким образом, был выделен своеобразный синдром (ЛНГ-синдром), отличающийся от других случаев повышения температуры тела. Исходя из этих критериев, к ЛНГ не следует относить случаи так называемых неясных субфебрилитетов, которые зачастую неправомерно обозначают как ЛНГ. Между тем неясные субфебрилитеты занимают особое место в клинической практике и требуют иного диагностического подхода. В большинстве случаев неясные субфебрилитеты представляют собой одно из проявлений вегетативных дисфункций, хотя могут быть обусловлены и наличием инфекционно-воспалительного процесса (туберкулез). Важным критерием является длительность лихорадки не менее 3 нед, в связи с чем кратковременные повышения температуры даже неясного происхождения не отвечают критериям ЛНГ. Последний критерий (неясность диагноза) является определяющим и позволяет трактовать ситуацию как ЛНГ, поскольку полученная при общепринятом (рутинном) обследовании больного информация не позволяет расшифровать причину лихорадки.

Выделение больных с ЛНГ в особую группу служит прежде всего практическим целям. Необходима выработка у врачей навыков рационального диагностического поиска с использованием в каждом конкретном случае адекватных информативных методов исследования на основе знания особенностей заболеваний, проявляющихся ЛНГ. Спектр этих заболеваний

достаточно обширен и включает болезни, относящиеся к компетенции терапевта, хирурга, онколога, инфекциониста и других специалистов. Однако до расшифровки истинной природы ЛНГ пациенты, как правило, находятся в общетерапевтических, реже – в специализированных отделениях, куда поступают, в зависимости от характера имеющейся симптоматики, с подозрением на пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, ревматические и другие заболевания.

Нозологическая структура причин ЛНГ за последнее время претерпевает изменения. Так, среди «лихорадочных» заболеваний стали фигурировать некоторые формы инфекций при иммунодефицитах, различные виды нозокомиальных инфекций, боррелиозы, мононуклеозный синдром и др.

С учетом этого было предложено выделять 4 группы ЛНГ:

- 1) «классический» вариант ЛНГ, включающий наряду с известными ранее некоторые новые заболевания (лаймская болезнь, синдром хронической усталости);
- 2) ЛНГ на фоне нейтропений;
- 3) нозокомиальные ЛНГ;
- 4) ЛНГ, связанные с ВИЧ-инфекцией (микробактериозы, цитомегаловирусная инфекция, криптококкоз, гистоплазмоз).

В данной работе будут рассмотрены главным образом ЛНГ 1-й группы. В их основе лежат не редкие или необычные патологические процессы, а хорошо известные врачам заболевания, особенностью течения которых является преобладание лихорадочного синдрома. Это, как правило, «обычные заболевания с необычным течением».

Анализ данных литературы и собственный клинический опыт свидетельствуют о том, что наиболее часто в основе ЛНГ лежат заболевания, которые условно можно разделить на несколько групп. Удельный вес каждой из этих групп колеблется, по данным разных авторов, что может определяться разнообразными факторами (специфика стационаров, в которых обследуются больные, уровень обследования и т.д.). Итак, причиной ЛНГ могут быть:

- генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы – 30–50% всех случаев ЛНГ;
- опухолевые заболевания – 20–30%;
- системные поражения соединительной ткани (системные васкулиты) – 10–20%;
- прочие заболевания, разнообразные по этиологии, патогенезу, методам диагностики, лечения и прогнозу – 10–20%;

•приблизительно у 10% больных причину лихорадки расшифровать не удается несмотря на тщательное обследование с использованием современных информативных методов.

Повышение температуры тела при указанных патологических процессах обусловлено в конечном итоге воздействием эндогенного пирогена на центр терморегуляции, располагающийся в переднем гипоталамусе. Эндогенный пироген относится, по современным представлениям, к интерлейкинам и продуцируется макрофагами, моноцитами, нейтрофилами и в меньшей степени эозинофилами в результате иммунного ответа на различные микробные и немикробные антигены, иммунные комплексы, сенсibilизированные Т-лимфоциты, эндотоксины различного происхождения, продукты клеточного распада. Способностью продуцировать эндогенный пироген обладают также клетки различных злокачественных опухолей (лимфопрлиферативные опухоли, опухоли почек, печени и др.). Факт продукции опухолевыми клетками пирогена доказан экспериментально и подтверждается в клинических условиях исчезновением лихорадки после хирургического удаления опухоли или начала химиотерапии лимфопрлиферативного заболевания.

Инфекционно-воспалительные заболевания

Наличие ЛНГ традиционно ассоциируется у большинства врачей прежде всего с инфекционным процессом и побуждает к назначению антимикробных препаратов еще до получения результатов обследования. Между тем инфекционно-воспалительные процессы лежат в основе ЛНГ менее чем у половины пациентов данной группы.

Туберкулез

Различные формы туберкулеза (ТБК) продолжают оставаться одной из частых причин ЛНГ, а среди инфекционно-воспалительных процессов, по данным большинства публикаций, занимают ведущее место.

Трудности распознавания истинной природы лихорадки у больных ТБК могут быть обусловлены произошедшим за последнее время патоморфозом заболевания, атипичностью течения, в частности, увеличением частоты разнообразных неспецифических проявлений (лихорадка, суставной синдром, узловая эритема и др.), нередкой внелегочной локализацией. Особые диагностические затруднения возникают в тех случаях, когда лихорадка является основным или единственным признаком заболевания.

К наиболее частым формам ТБК, проявляющегося ЛНГ, относятся милиарный ТБК легких, диссеминированные формы с наличием различных внелегочных поражений. Среди последних в первую очередь следует иметь в

виду специфическое поражение лимфатических узлов (периферических, мезентериальных), серозных оболочек (перитонит, плеврит, перикардит), а также ТБК, печени, селезенки, урогенитального тракта, позвоночника. В ряде случаев внелегочный ТБК выявляется при отсутствии диссеминации процесса. В большинстве случаев возникновение активного ТБК-процесса является следствием реактивации первичных (старых) ТБК-очагов, чаще локализующихся в легком, бронхопульмональных лимфатических узлах. Трудности распознавания ТБК усугубляются еще и тем, что привычные для врача диагностические ориентиры, в частности, изменения в легких с характерной локализацией, анамнестические указания, данные бактериоскопии мокроты или других биологических жидкостей, могут отсутствовать. Рентгенологические исследования легких, выполняемые не всегда тщательно (рентгеноскопия вместо рентгенографии, дефекты экспозиции снимка, отсутствие динамических исследований) не позволяют распознать милиарный ТБК легких.

Туберкулиновые пробы, на которые обычно врачи возлагают большие надежды в диагностике ТБК, отражают лишь состояние клеточного иммунитета и могут отрицательными или невыраженными, особенно у больных с подавленным иммунитетом (хронический алкоголизм, старческий возраст, глюкокортикоидная терапия).

Поскольку подозрение на наличие ТБК требует микробиологической верификации, необходимо тщательное исследование различных биологических материалов (мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, промывание воды желудка, полостные экссудаты и др.). Однако не у всех больных ЛНГ можно получить соответствующий материал и, кроме того, обнаруженные кислотоустойчивые формы не всегда являются этиологически значимы микобактериями. Проводимые в последнее время при подозрении на ТБК иммунологические исследования рассчитаны на обнаружение в крови и других биологических жидкостях специфических антигенов и антител. Однако диагностическое значение этих данных неоднозначно ввиду низкой чувствительности и специфичности метода и вариаций иммунного ответа больных. Одним из самых совершенных способов идентификации микобактерий является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Данный метод, обладающий 100% специфичностью, основан на ферментативной амплификации выбранных участков генома микобактерий и их дальнейшей детекции и идентификации.

При подозрении на диссеминированные формы ТБК предлагается проведение офтальмоскопии для выявления ТБКхориоретинита. Иногда ключом к определению направления диагностического поиска может служить

выявление в селезенке кальцинатов, свидетельствующее о перенесенном ТБК органов брюшной полости.

Важное диагностическое значение в распознавании ТБК при наличии у больных ЛНГ должно придаваться прижизненным морфологическим исследованиям органов и тканей (лимфатические узлы, печень и др.). Поскольку печень часто почти обязательно поражается при гематогенно-диссеминированном ТБК, информативным методом следует считать лапароскопию, позволяющую осмотреть печень, брюшину и при необходимости произвести прицельную биопсию. В целях более широкого использования данного метода исследования для расшифровки причин ЛНГ необходимы преодоление чрезмерного консерватизма большинства интернистов, не настроенных на прижизненные морфологические исследования, и более конструктивное взаимодействие интернистов со специалистами хирургического профиля, эндоскопистами и морфологами.

С учетом вышеизложенных трудностей распознавания ТБК у больных ЛНГ оправданным подходом в некоторых ситуациях следует считать пробное лечение туберкулостатическими препаратами. Подобные решения принимаются в тех случаях, когда исчерпаны все доступные диагностические возможности, включая морфологические, отсутствует конструктивная помощь от приглашаемых для консультации врачей-фтизиатров. Такой подход более рационален, чем упорное продолжение дальнейшего диагностического поиска с привлечением новых смежных специалистов-консультантов, назначением дополнительных, нередко дорогостоящих и малоинформативных, исследований, задержкой лечения на неопределенный срок.

Пробную терапию целесообразно проводить по меньшей мере двумя препаратами с обязательным включением изониазида. Нежелательно назначение антибиотиков, наряду с проявлением противотуберкулезной активности оказывающих влияние на другие микроорганизмы (аминогликозиды, рифампицин, фторхинолоны). Эффект от противотуберкулезных препаратов следует ожидать не ранее 2 – 3 нед после их назначения. При неясности диагноза и подозрении на ТБК больным ЛНГ не рекомендуется назначать глюкокортикоиды из-за опасности генерализации специфического процесса и его прогрессирования.

Нагноительные заболевания брюшной полости Нагноительные заболевания брюшной полости и таза различной локализации составляют, по некоторым данным, 33% всех инфекционно-воспалительных заболеваний у больных ЛНГ. Наиболее частыми причинами лихорадочного синдрома являются абсцессы брюшной полости и таза (поддиафрагмальный, подпеченочный,

внутрипеченочный, межкишечный, внутрикишечный, тубоовариальный, паранефральный абсцесс предстательной железы), холангиты, апостематозные нефриты. Длительность лихорадки при абсцессах брюшной полости может достигать трех лет.

Трудности и связанные с ними ошибки диагностики указанных заболеваний обусловлены главным образом атипичностью их течения и проявлений. Основным, а в ряде случаев единственным признаком заболеваний при этом является лихорадка, в то время как симптоматика со стороны органов брюшной полости может быть невыраженной или вообще отсутствовать. Такая особенность характерна для больных пожилого и старческого возраста. Несмотря на отсутствие привычных диагностических ориентиров, во всех случаях ЛНГ необходимы учет и тщательный анализ всех выявляемых при обследовании признаков. Так, при подозрении на поддиафрагмальный абсцесс следует обращать внимание на высокое стояние купола диафрагмы, а также на возможность развития реактивного плеврального выпота. Наличие последнего может направлять диагностический поиск по ложному пути исключения легочной патологии.

Основными факторами риска развития нагноительных заболеваний брюшной полости являются оперативные вмешательства, травмы (ушибы) живота, наличие некоторых заболеваний кишечника (дивертикулез, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, энтериты), желчевыводящих путей (холелитиаз, стриктуры протоков и др.), тяжелых «фоновых» заболеваний (сахарный диабет, хроническая алкогольная интоксикация, цирроз печени, лечение глюкокортикоидами) с развитием иммунодефицитного состояния.

Перенесенные незадолго до возникновения лихорадки операции на органах брюшной полости (холецистэктомия, аппендэктомия) или малого таза (удаление яичника, матки, аденомэктомия) дают достаточно оснований подозревать в качестве причины ЛНГ нагноительные заболевания, даже при отсутствии местной симптоматики. В ряде случаев сам по себе факт оперативного вмешательства может служить ключом к диагностике и определять направление диагностического поиска при ЛНГ. Роль ушибов и травм живота как фактора риска может сводиться к возникновению внутрибрюшных гематом, например подкапсульной гематомы печени с последующим нагноением, как это имело место у одного из наблюдаемых нами больных с ЛНГ.

С целью своевременной и достоверной диагностики нагноительных заболеваний органов брюшной полости необходимо проведение (нередко повторное) ультразвукового исследования, компьютерной томографии,

лапароскопии, а при необходимости – диагностической лапаротомии. Показания к диагностической лапароскопии, а в некоторых случаях к лапаротомии у больных ЛНГ при наличии лабораторных признаков активного воспаления должны определяться при совместных обсуждениях этих больных с хирургами. Врач-интернист, курирующий больного с ЛНГ, должен проявлять при этом активность и настойчивость, постоянно помня о частом отсутствии местной симптоматики, которая для хирургов обычно является основным показанием к вмешательству. Кроме того, своевременно проведенная лапаротомия у ряда больных превращается из диагностической в лечебную, когда речь идет о курабельных воспалительных заболеваниях брюшной полости.

Инфекционный эндокардит

Одной из причин ЛНГ среди инфекционно-воспалительных заболеваний, особенно у больных пожилого и старческого возраста, является инфекционный эндокардит. Чаще всего в основе ЛНГ лежит первичный эндокардит, однако необходимо иметь в виду также возможность развития эндокардита в измененных клапанах (ревматические и атеросклеротические пороки) и на клапанных протезах. Источники первичных форм эндокардитов (панариций, остеомиелит, эндометрит и др.) при ЛНГ удается выявить не всегда, что в известной степени затрудняет диагностический поиск. Иногда инфекционное поражение клапанов может наблюдаться при септических процессах как проявление септикопиемии, у больных пневмококковой пневмонией. К группе риска по развитию инфекционного эндокардита относятся наркоманы, к которым часто развиваются «правосердечные» эндокардиты, что необходимо учитывать при клиническом анализе соответствующих ситуаций.

Аускультативные признаки клапанного поражения при отсутствии формирования порока сердца могут не определяться. Кроме того, данные аускультации могут оказаться негативными при поражении правых отделов сердца, а также при поражении тех участков эндокарда, над которыми имеется рубцовая ткань после перенесенных инфарктов миокарда.

В то же время у пожилых больных с наличием ЛНГ при выслушивании могут возникать трудности в дифференциальной диагностике с клапанным поражением атеросклеротического генеза. Особые трудности в диагностике инфекционного эндокардита возникают при ЛНГ у стариков, у которых заболевание следует заподозрить при развитии признаков нарушения мозгового кровообращения, рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии, появлении признаков сердечной недостаточности, снижении уровня гемоглобина. Результаты микробиологического исследования крови, на

которые возлагаются большие надежды, приблизительно у 30% больных оказываются отрицательными, что может быть связано с рядом факторов. К ним относятся частое, бесконтрольное назначение антибиотиков при ЛНГ, преимущественное поражение правых отделов сердца, наличие необычных возбудителей, требующих специальных методов исследования (анаэробная флора).

При подозрении на инфекционный эндокардит микробиологическое исследование должно проводиться несколько раз (до 6–8 исследований в день), причем рекомендуется брать кровь несколько раз за один день. Известную помощь может оказать эхокардиографическое исследование, позволяющее в большинстве, но не во всех случаях выявить вегетации на клапанах сердца.

Остеомиелит

Среди причин ЛНГ в группе инфекционно-воспалительных заболеваний определенное место занимает остеомиелит. Наиболее часто, по нашим данным, процесс локализуется в позвоночнике, костях таза, стопы. Развивающийся при этом остеомиелит имеет гематогенное происхождение. Лихорадочный синдром в дебюте заболевания у некоторых больных может быть единственным его проявлением. Выраженность клинических проявлений костного поражения вариабельна – от незначительного дискомфорта при нагрузках, движениях до выраженного болевого синдрома, значительно ограничивающего движения. Местная симптоматика может изменяться даже на протяжении относительно короткого периода наблюдения и обследования. Наиболее часто у этих больных диагностируют остеохондроз, спондилез с вторичным корешковым синдромом, грыжу диска. При тяжелом общем состоянии, выраженном болевом синдроме, изменениях лабораторных показателей подозревается метастатический процесс в кости. По необъяснимым причинам остеомиелит редко и достаточно поздно включают в круг диагностического поиска при ЛНГ, возможно, из-за сугубо хирургического «образа» данного заболевания.

Ориентирами, позволяющими предположить остеомиелит при ЛНГ в сочетании с местной симптоматикой или без нее, могут быть указания на травмы скелета, которым больные часто не придают значения или вспоминают о них в дальнейшем. Следует также учитывать характер профессиональной деятельности пациентов (занятия спортом, балетом и др.), которая может быть связана с повышенным риском травм. При подозрении на наличие остеомиелита обязательны рентгенологическое исследование соответствующих участков скелета и компьютерная томография. Негативные результаты рентгенологического исследования не позволяют окончательно

исключить диагноз остеомиелита. Одним из методов диагностики заболевания является радиоизотопное сканирование костей с помощью ^{99}Tc и других изотопов.

Повышенное накопление изотопа является неспецифическим признаком поражения костной ткани и может наблюдаться при различных заболеваниях (опухолевый процесс, воспаление, участки остеосклероза). Однако данный признак в конкретной ситуации ЛНГ позволяет с высокой долей вероятности подозревать остеомиелит при исключении других заболеваний костей. При возможности для морфологической верификации диагноза следует прибегнуть к биопсии кости.

Другие заболевания инфекционного происхождения

При диагностическом поиске у больных ЛНГ врач должен помнить и о некоторых других заболеваниях инфекционного происхождения. Так, в основе ЛНГ могут лежать бактериальные инфекционные заболевания (сальмонеллез, иерсиниоз, бруцеллез, рожистое воспаление), вирусные инфекции (гепатиты В и С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), грибковые поражения (актиномикоз, кандидоз, кокцидиомикоз), боррелиоз (лаймская болезнь).

Эти заболевания имеют меньший удельный вес в структуре инфекционно-воспалительных процессов, являющихся причинами ЛНГ.

Диагностика указанных заболеваний базируется главным образом на микробиологических и серологических методах исследования.

Бактериальная инфекция может локализоваться в чашечно-лоханочной системе, причем трудности диагностики обусловлены минимальными изменениями в моче, не позволяющими ассоциировать лихорадку с пиелонефритом.

Известны случаи холангита, при которых лихорадка является основным или единственным симптомом заболевания. Болевой синдром и желтуха нередко отсутствуют. Температура может снижаться на несколько дней спонтанно или под влиянием антибиотиков. Ключом к расшифровке природы лихорадки может стать повышение активности щелочной фосфатазы, что требует тщательного ультразвукового исследования для исключения обтурационного характера холангита (холедохолитиаз!). Последний выявляется в ряде случаев лишь при проведении ретроградной холангиографии. Некоторые бактериальные инфекции, лежащие в основе ЛНГ, могут протекать по типу септицемии без четкой локализации инфекционного очага (сальмонеллезный сепсис у одного из наблюдаемых нами больных).

Среди вирусных инфекций, выявляемых в случаях ЛНГ, сообщается о вирусных гепатитах В и С (на определенных этапах заболевания возможна

изолированная лихорадка), вирусных энцефалитах, инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна – Барра, цитомегаловирусной инфекции. Последняя является причиной ЛНГ приблизительно у половины больных после трансплантации почки. Инфекционный мононуклеоз может протекать атипично и принимать затяжное течение при отсутствии измененных лимфоцитов и лимфоаденопатии. Подобное течение дало основание выделять так называемый хронический мононуклеозный синдром. Высокой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления вируса обладает ПЦР.

Особую группу инфекционной патологии в случаях ЛНГ представляет ВИЧ-инфекция, распространение которой за последние десятилетия во многих странах изменило структуру причин ЛНГ. В связи с этим диагностический поиск при ЛНГ должен, по-видимому, обязательно включать обследование на наличие не только ВИЧ-инфекции, но и тех инфекций, которые часто ассоциируются со СПИДом (микробактериозы, кокцидиомикоз, гистоплазмоз и др.).

Опухолевые заболевания

Второе место в структуре причин ЛНГ занимают опухолевые процессы различной локализации, в том числе гемобластозы. Наиболее часто диагностируются лимфопролиферативные опухоли (лимфогранулематоз, лимфосаркома), рак почки, опухоли печени (первичные и метастатические). Среди других опухолей выявляются бронхогенный рак, рак толстой кишки, поджелудочной железы, желудка и некоторых других локализаций.

По имеющимся в литературе данным, не было практически ни одной локализации опухоли, которая бы не выявлялась в случаях ЛНГ «опухолевой природы». С учетом вероятности наличия при ЛНГ опухоли любой локализации онкологический поиск у этих больных должен быть нацелен не только на самые уязвимые «опухолевые мишени», но и на другие органы и ткани.

Основные трудности своевременного распознавания опухолевого процесса у больных ЛНГ обычно обусловлены минимальными местными проявлениями или их отсутствием. Кроме того, онкологический поиск нередко запаздывает в силу сложившегося взгляда врачей на лихорадку как на проявление главным образом инфекционного процесса, в связи с чем последовательно назначаются антибактериальные препараты, не влияющие на температуру.

В ряде случаев на мысль об опухоли при ЛНГ могут наводить такие неспецифические синдромы, как узловатая эритема (особенно рецидивирующая), гипертрофическая остеоартропатия, мигрирующий

тромбофлебит и некоторые другие. К сожалению, эти признаки не всегда правильно оцениваются и трактуются как паранеопластические лишь ретроспективно.

Механизм возникновения лихорадки при опухолевых процессах связан, вероятно, с продукцией опухолевой тканью различных пирогенных субстанций (интерлейкин-1 и др.), а не с распадом или перифокальным воспалением.

Одним из первых признаков эффективности лечения после начала терапии цитостатическими препаратами некоторых гемобластозов, например лимфогранулематоза, или хирургического удаления опухоли является нормализация температуры. Не исключена также продукция лимфокинов с пирогенными свойствами лимфоцитами, активирующимися в ответ на развитие опухолевого процесса. Лихорадка не зависит от размеров опухоли и может наблюдаться как при распространенном опухолевом процессе, так и у больных с наличием одного опухолевого узла небольшого размера. В связи с этим уместно упомянуть о случае ЛНГ у наблюдаемой нами больной феохромобластомой, выявленной лишь при посмертном гистологическом исследовании надпочечника.

Онкологический поиск у больных с ЛНГ должен включать неинвазивные методы обследования (ультразвуковые, компьютерную томографию, ядерно-магнитный резонанс), радиоизотопное сканирование лимфатических узлов, скелета, органов брюшной полости, пункционные биопсии, эндоскопические методы, в том числе лапароскопию, а при необходимости и диагностическую лапаротомию. Следует использовать иммунологические методы исследования для выявления некоторых специфических опухолевых маркеров, в частности, α -фетопротеина (первичный рак печени), СА19-9 (рак поджелудочной железы), СЕА (рак толстой кишки), PSA (рак предстательной железы).

Выявление вышеуказанных маркеров позволит проводить более целенаправленный диагностический поиск для исключения опухолевого заболевания.

Системные заболевания

Данная группа заболеваний занимает третье по частоте место среди причин ЛНГ и представлена главным образом такими заболеваниями, как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, болезнь Стилла у взрослых, различные формы системных васкулитов (узелковый артериит, височный артериит и др.), так называемые перекрестные синдромы (Overlaps).

Привычные диагностические признаки вышеуказанных заболеваний недостаточно выражены или отсутствуют при лихорадочных дебютах СКВ и других системных васкулитах, когда лихорадка опережает появление суставного синдрома или других системных нарушений. В подобных ситуациях подозрение на системную патологию, определяющее направление диагностического поиска, может возникать при динамическом наблюдении за больными после выявления других клинико-лабораторных признаков. В то же время важна правильная оценка всех симптомов, кажущихся неспецифическими или связывающихся обычно с самой лихорадкой (миалгии, мышечная слабость, головная боль и др.). Так, сочетание указанных признаков с лихорадкой, особенно при повышении СОЭ, дает основание заподозрить такие заболевания, как дерматомиозит (полимиозит), ревматическая полимиалгия, височный артериит. Ревматическая полимиалгия может на начальных этапах проявляться лихорадкой в сочетании с болями в проксимальных отделах плечевого и тазового пояса. Следует обращать внимание на пожилой и старческий возраст больных, резкое увеличение СОЭ. Ревматическая полимиалгия нередко сочетается с височным артериитом, характеризующимся появлением локализованных головных болей, утолщением височных артерий с ослаблением или отсутствием их пульсации. Верификация диагноза возможна с помощью биопсии так называемого височного комплекса, при получении которого удастся исследовать кожу, мышечную ткань, височную артерию. При высокой вероятности заболевания возможно пробное лечение глюкокортикоидами в малых дозах (15–20 мг/сут).

Эффективность последних при данной патологии настолько специфична, что может иметь диагностическое значение. В то же время следует избегать назначения глюкокортикоидов в качестве пробного лечения без достаточно обоснованного подозрения на наличие системного заболевания.

В качестве причины длительной лихорадки чаще стали диагностировать болезнь Стилла у взрослых – заболевание с менее очерченными нозологическими рамками и не имеющее специфических лабораторных признаков.

Наряду с лихорадкой обязательными симптомами являются артриты (или артралгии в дебюте), макулопапулезная сыпь, нейтрофильной лейкоцитоз. Часто встречаются фарингиты, лимфоаденопатии, увеличение селезенки, серозиты, миалгии. Ревматоидный и антинуклеарный факторы отсутствуют. Данный симптомокомплекс заставляет подозревать различные инфекции, сепсис и назначать массивную антимикробную терапию, оказывающуюся неэффективной. Диагноз ставится скорее путем исключения инфекций и других системных заболеваний.

Среди причин ЛНГ остается актуальной ревматическая лихорадка с отсутствием микроорганизмов в крови (абактериальный эндокардит) и меняющейся аускультативной симптоматикой. Лихорадка устойчива к антибиотикам, но поддается лечению салицилатами и глюкокортикоидам.

Прочие заболевания

Эта гетерогенная группа включает самые разнообразные по этиологии, методам диагностики, лечения и прогнозу заболевания. По данным многих авторов, в основе ЛНГ у ряда больных могут лежать такие заболевания, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, дивертикулит, тиреоидит, гранулематозные заболевания (саркоидоз, гранулематозный гепатит), тромбоз вен голени и таза, легочные эмболии, неспецифический перикардит, доброкачественный перитонит (периодическая болезнь) хронический алкогольный гепатит и ряд других заболеваний. Особенность этих разнообразных по своему происхождению заболеваний – атипичное течение, проявляющееся главным образом лихорадочным синдромом без четко выраженной органной симптоматики, что затрудняет расшифровку природы ЛНГ.

Сосудистые тромбозы

У некоторых больных лихорадка может быть единственным или одним из основных проявлений тромбоза глубоких вен конечностей, таза или рецидивирующих тромбозов легочной артерии. Такие ситуации возникают чаще после родов, костных переломов, оперативных вмешательств, при наличии внутривенных катетеров, у больных с мерцательной аритмией, сердечной недостаточностью. При тромбозах глубоких вен некоторое диагностическое значение может иметь квалифицированное доплеровское исследование соответствующих сосудов. Гепарин способен полностью купировать или уменьшить лихорадку в течение 48–72ч, в то время как антибиотики при этом не эффективны. С учетом этого, при подозрении на данную патологию возможно назначение пробного лечения гепарином, эффект от которого может иметь диагностическое значение и определять дальнейшее ведение больных.

Тиреоидит

Практически во всех публикациях среди заболеваний, выявляемых при ЛНГ, фигурируют единичные случаи тиреоидита, в частности его подострые формы. Обычные для подострого тиреоидита местная симптоматика и признаки нарушения функции щитовидной железы в этих ситуациях не являются ведущими. Отсутствие или слабая выраженность болевого синдрома поначалу не позволяет врачу включать в круг диагностического поиска данное

заболевание. В связи с этим не всегда уделяется достаточное внимание обследованию щитовидной железы (осмотр, пальпация), которое могло бы определить направление диагностического поиска. Иногда удается получить информацию (чаще ретроспективно) о кратковременных болевых ощущениях или дискомфорте в области шеи. Для исключения тиреоидита в случаях ЛНГ могут быть полезны ультразвуковое исследование щитовидной железы, сканирование.

Лекарственные лихорадки

Лихорадка занимает 3–5% в структуре побочных реакций на медикаменты, причем нередко она является единственным или основным осложнением.

Лекарственные лихорадки могут возникать через различные промежутки времени (дни, недели) после назначения препарата и не имеют никаких специфических признаков, позволяющих отличать их от лихорадок другого происхождения. Единственным признаком лекарственной природы лихорадки следует считать ее исчезновение после отмены подозреваемого препарата.

Нормализация температуры происходит не всегда в первые дни, а нередко через несколько дней после отмены, особенно при нарушениях лекарственного метаболизма, замедленной экскреции препарата, а также при поражении почек и печени. Однако в большинстве случаев при сохраняющейся высокой температуре на протяжении недели после отмены препарата лекарственная природа лихорадки становится маловероятной.

Наиболее часто лихорадка возникает при применении следующих групп медикаментов:

- антимикробные препараты (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, изониазид, нитрофураны, сульфаниламиды, амфотерицин В);
- цитостатические препараты (блеомицин, аспарагиназа, прокарбазин);
- сердечно-сосудистые препараты (альфаметилдопа, хинидин, прокаинамид, гидралазин);
- препараты, действующие на ЦНС (дифенилгидантоин, карбамазепин, хлорпромазин, галоперидол, тиоридазин);
- противовоспалительные препараты (аспирин, ибупрофен, толметин);
- различные группы препаратов, включающие йодистые, антигистаминные, клофибрат, аллопуринол, левамизол, метоклопрамид, циметидин и др.

Искусственные лихорадки

Искусственные лихорадки вызываются путем манипуляций с термометром, а также при приеме внутрь или введении под кожу, в мочевые пути различных веществ, обладающих пирогенными свойствами. В подобных ситуациях чаще всего речь идет об особом виде психических нарушений с ипохондрическими проявлениями, характеризующихся болезненным сосредоточением на состоянии собственного здоровья, тщательным скрупулезным наблюдением за малейшими изменениями самочувствия и состояния (температура тела, величина артериального давления, функция кишечника и др.). Таким больным свойствен определенный тип поведения, трудно объяснимый с общепринятой точки зрения, например стремление к многократным обследованиям, нередко инвазивным (некоторые пациенты настаивают на оперативных вмешательствах). Больные полагают, что их подозревают в симуляции, недооценивают тяжесть их состояния, серьезность и опасность заболевания. Возможно, в связи с этим они стремятся продемонстрировать более явные и объективные признаки заболевания, такие как повышение температуры, кровотечения, пытаясь тем самым привлечь внимание врачей. Описанное поведение не следует расценивать как симуляцию или агравацию, которые могут иметь место, как правило, среди определенной категории здоровых людей, пытающихся сознательно с определенной целью (освобождение от воинской обязанности, уголовной ответственности) добиться того, чтобы у врача сложилось впечатление о наличии какого-либо заболевания.

Во всех случаях при подозрении на искусственную лихорадку для ее объективизации следует измерять температуру в присутствии медицинского персонала, одновременно измерять оральную и ректальную температуру (которая обычно на $0,5^{\circ}\text{C}$ выше оральной). Обращают на себя внимание несоответствие кривой температуры и частоты пульса, а также относительно удовлетворительное состояние и малая эмоциональность таких больных, несмотря на кажущуюся серьезность заболевания. Следует производить внимательный осмотр кожных покровов с целью выявления возможных инфильтратов, следов от "тайных" инъекций, которые больные делают себе сами.

Большинство пациентов данной категории – женщины молодого или среднего возраста, нередко медицинские работники или "близкие к медицине" люди, часто находящиеся на стационарном обследовании, имеющие группу инвалидности. Помощь в расшифровке ЛНГ может оказать опрос окружающих, в частности, соседей по палате (известны случаи использования термометра от больных истинной лихорадкой). Необходимо помнить, что родственники часто могут быть индуцированы пациентами и включаться вместе с ними в активный поиск болезни. Поэтому следует критически

относиться к любой полученной от родственников информации. Ведение данной категории пациентов следует обсуждать с психиатром (важна не только формальная плановая консультация), такие больные должны находиться под их наблюдением.

Периодические лихорадки

В некоторых случаях ЛНГ может носить периодический характер, т.е. периоды повышения температуры чередуются с безлихорадочными промежутками. Периодические лихорадки могут наблюдаться при многих заболеваниях различной природы (лимфогранулематоз, системные заболевания и др.), причем периодичность не является определяющим признаком, позволяющим расшифровать природу лихорадки. Однако в некоторых ситуациях периодичность лихорадки при отсутствии других специфических проявлений может быть ключевым признаком, определяющим направление диагностического поиска. При наличии периодических ЛНГ можно подозревать по меньшей мере три заболевания.

Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка, доброкачественный полисерозит, периодический перитонит) – генетическое заболевание, поражающее определенные национально-этнические группы (армяне, евреи) и проявляющееся признаками инфекционно-воспалительного поражения серозных оболочек (брюшина, плевра, перикард).

Болезнь может осложняться амилоидозом с развитием почечной недостаточности.

Периодическая лихорадка (болезнь Реймана) в отличие от периодической болезни не сопровождается полисерозитом и амилоидозом. Основными клиническими признаками являются периодические подъемы температуры в течение нескольких дней, сопровождающиеся ознобами, миалгиями, транзиторным увеличением СОЭ и повышением активности щелочной фосфатазы.

Длительность безлихорадочного периода колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев, а общая продолжительность лихорадочных эпизодов достигает нескольких лет. У каждого больного повышение температуры имеет свою строгую периодичность. Болезнь, как правило, протекает стереотипно, не меняя своего характера. Осложнений и трансформации в злокачественные формы не наблюдается. Лихорадка может купироваться нестероидными противовоспалительными препаратами, назначения глюкокортикоидов не требуется.

Периодические (циклические) нейтропении характеризуются значительным снижением количества нейтрофильных гранулоцитов в периферической

крови, что клинически проявляется лихорадкой, а нередко и гнойничковыми поражениями кожи, стоматитом, пневмонией. Наряду с гранулоцитопенией увеличивается количество моноцитов и эозинофилов. В костном мозге в период нейтропении нарушается созревание нейтрофилов на стадии промиелоцита и увеличивается число моноцитов. У каждого больного отмечается собственный постоянный ритм цикличности нейтропении – от 2–3 нед до 2–3 мес, хотя встречаются и формы без строгой периодичности. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Нерасшифрованные лихорадки

Среди больных с ЛНГ встречаются пациенты, у которых, несмотря на тщательное обследование, верифицировать диагноз не удастся. Частота нерасшифрованных после обследования лихорадок колеблется, по разным данным, от 5 до 26% и определяется, по-видимому, рядом факторов (особенности и характер заболевания, уровень обследования, адекватность и информативность используемых методов и т.д.). Считается, что расшифровке должно поддаваться около 90% всех случаев ЛНГ. По данным катамнеза, в ряде случаев лихорадка спонтанно исчезает и в дальнейшем не рецидивирует. Наиболее вероятно, что в подобных ситуациях речь идет о различных инфекционно-воспалительных заболеваниях, которые в силу многих причин не были верифицированы. Не исключено, что у некоторых больных имело место спонтанное выздоровление от ТБК.

Менее вероятно такое излечение у больных с нераспознанными опухолями или системными васкулитами. Следует помнить о существовании так называемых периодических лихорадок с длительным безлихорадочным периодом.

При этом рецидив лихорадки может возникать через длительный промежуток времени и расценивается врачом как новое заболевание. В ряде случаев постановка диагноза при нерасшифрованных лихорадках становится возможной только при длительном наблюдении за больными, когда появляются какие-то дополнительные признаки. Поэтому больные с нерасшифрованной ЛНГ подлежат тщательному динамическому наблюдению. Если причина лихорадки осталась неясной, то это обязательно должно быть отражено в медицинских документах. В подобных ситуациях диагноз ЛНГ, как это ни парадоксально, более оправдан, чем такие искусственно сфабрикованные диагнозы, как пневмония, хронический пиелонефрит и ряд других. Тем более что в XVI разделе МКБ9-го пересмотра (симптомы, признаки и неточно обозначенные состояния) имеется рубрика "лихорадка невыясненной причины".

Алгоритм диагностического поиска при ЛНГ

В каждом конкретном случае ЛНГ должен быть выработан индивидуальный алгоритм диагностического поиска, предусматривающий целенаправленное обследование с использованием наиболее информативных в данной ситуации методов.

Для выработки оптимального пути расшифровки природы ЛНГ необходимо прежде всего выделить у каждого больного дополнительный клинико-лабораторный признак на основании первичного осмотра и данных общепринятого (рутинного) лабораторного исследования. Так, наряду с лихорадкой могут наблюдаться суставной синдром, серозиты, анемия, лимфоаденопатия и другие признаки. При этом лихорадка может сочетаться с одним или несколькими из вышеуказанных признаков. При этом важно уметь не только выявить, но и правильно интерпретировать дополнительные клинико-лабораторные признаки, одни из которых могут быть ключевыми в расшифровке природы ЛНГ (диастолический шум в У точке, агранулоцитоз и др.), а другие – неспецифичными и не имеющими диагностического значения (тахикардия, головная боль, протеинурия).

Выявление у больного с ЛНГ дополнительных клинико-лабораторных признаков позволяет сузить круг подозреваемых заболеваний и проводить целенаправленный диагностический поиск. Направление диагностического поиска определяется характером предполагаемого заболевания или группой синдромно сходных заболеваний, т.е. предварительной диагностической гипотезой. Последняя позволяет обосновать проведение наиболее информативных в данной ситуации диагностических исследований, подтверждающих (или отвергающих) предварительную гипотезу. Так, предположение об СКВ требует определения в крови антинуклеарного фактора и антител к ДНК, при подозрении на инфекционный эндокардит в первую очередь проводят эхокардиографическое исследование, а для подтверждения предполагаемого первичного рака печени – исследование крови на наличие специфических опухолевых маркеров. Следует стремиться к тому, чтобы больной с ЛНГ подвергался не тотальному, а селективному обследованию в соответствии с клинической ситуацией. Последовательность выполнения различных исследований определяется характером выявленных дополнительных признаков, диагностической информативностью, доступностью, степенью инвазивности и экономичностью метода. Следует отметить, что последовательное использование методов с "нарастающей" сложностью, информативностью и инвазивностью оправдано не всегда.

в некоторых ситуациях уже на начальных этапах обследования наиболее информативными могут оказаться инвазивные методы, например, биопсия

лимфатического узла при неясной лимфаденопатии или лапароскопия при сочетании лихорадки с асцитом. Такой подход более оправдан, поскольку сокращает сроки обследования, позволяет избегать лишних исследований различных ятрогенных осложнений и в конечном итоге оказывается более экономичным. Основным критерием выбора того или иного метода обследования является возможность получения максимальной диагностической информации, даже если для этого требуется инвазивный и дорогостоящий метод.

Ориентировочная схема диагностического поиска при ЛНГ

В процессе диагностического поиска при ЛНГ не менее важна правильная интерпретация данных дополнительного обследования, поскольку ошибочная трактовка полученных результатов может, с одной стороны, приводить к неправильной диагностике, а с другой – к дальнейшему усложнению диагностического поиска. Источником ошибок могут быть, в частности, неправильная трактовка данных микробиологического исследования крови (ложноотрицательные результаты у больных сепсисом, ложноположительные результаты при его отсутствии), лучевых и радиоизотопных методов, иммунологических исследований крови (антитела к некоторым инфекционным агентам, опухолевые маркеры) и других методов. При трактовке полученных результатов необходимо учитывать чувствительность, специфичность и диагностическую эффективность метода.

Особые трудности в расшифровке природы ЛНГ представляют случаи изолированной лихорадки, когда при первичном рутинном обследовании не удается выявить дополнительных клинико-лабораторных признаков, определяющих направление диагностического поиска. В подобных ситуациях дополнительное обследование носит неселективный характер и имеет целью выявление какого-либо ключевого дополнительного признака для последующего целенаправленного исследования. По некоторым данным, лихорадка в сочетании с другими признаками чаще наблюдается при инфекциях, а изолированная лихорадка – при опухолях и системных заболеваниях.

Вопросы терапии (лечить или не лечить?)

Вопрос о целесообразности и обоснованности назначения лечения больным с ЛНГ до ее расшифровки не может быть решен однозначно и должен рассматриваться индивидуально в зависимости от конкретной ситуации.

В большинстве случаев при стабильном состоянии от лечения следует воздерживаться. Наиболее велико искушение врача назначить антибактериальную терапию, а в случае отсутствия эффекта и при

сохраняющейся не ясности ситуации – глюкокортикоидные гормоны. Часто выбор той или иной группы препаратов не имеет строго клинического обоснования и осуществляется эмпирически. Такой эмпирический подход к лечению следует, вероятно, считать недопустимым. В то же время в некоторых ситуациях при невозможности подтверждения предварительной диагностической гипотезы может обсуждаться вопрос о назначении пробного лечения как одного из методов "diagnosis ex juvantibus". Это относится в первую очередь к пробной терапии туберкулостатическими препаратами. В других случаях может быть оправдано назначение гепарина при подозрении на тромбоз глубоких вен или легочную эмболию, антибиотиков, накапливающихся в костной ткани (линокозоамины, фторхинолоны) при подозрении на остеомиелит. Назначение в качестве пробной терапии глюкокортикоидов требует особой осторожности (туберкулез, нагноительные заболевания брюшной полости!) и должно иметь свою логику. Использование глюкокортикоидов может быть оправдано в тех случаях, когда их эффект может иметь диагностическое значение, например, при подозрении на ревматическую полимиалгию, болезнь Стилла, подострый тиреоидит. Следует, однако, помнить, что глюкокортикоиды способны снижать или устранять лихорадку при лимфопролиферативных опухолях.

Литература:

1. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Гипертермия во внутренней клинике// Тер. арх. – ред. 2015. – №10. – С. 4–14.
2. Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза в клинике внутренних болезней. М., ред 2017.
3. Виноградова О.М., Тареев Е.М., Соловьева А.П. Лихорадочные маски злокачественных опухолей// Тер. арх. –ред. 2016г.– №. 6. – С.199–124.
4. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. О лихорадках неясного генеза в практике терапевта// мед. – 2016г. –№9. – С. 65–70.
5. Сучков А.В., Савельев А.И., Фумкина Е.И. Вопросы дифференциальной диагностики при синдроме лихорадки неясного генеза в клинике внутренних болезней// Тер. арх. – 2015. – №7. –С.58–61.
6. Дворецкий Л.И., Марачева А.А. Тихомирова А.Ю. Лихорадочная маска феохромоцитомы // Клин. геронтол. – редю.2017 – №1. – С. 56–8.

Рецензия на НИР

студента 4 курса педиатрического факультета __1__ группы

Козбанова Виолетта Викторовна

**(по результатам прохождения производственной клинической практики
помощник врача стационара, научно-исследовательской работа)**

Представленная научно-исследовательская работа соответствует предъявляемым требованиям и выданному заданию.

Исследуемая проблема имеет высокую актуальность, а также большую теоретическую и практическую значимость.

В целом работа структурна, все части логически связаны между собой и соответствуют теме НИР. Содержание работы отражает хорошее умение и навыки поиска информации. Однако есть некоторые недочеты при обобщении и анализе полученного материала, формулировании выводов студентом. Отдельные пункты теоретической части раскрыты недостаточно полно. Кроме того, в работе присутствуют некоторые стилистические погрешности и неточности в оформлении литературы.

В целом работа заслуживает оценки «хорошо» (4).



(подпись)