

© ДЕМКО И.В.

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА



И.В. Демко, проф.

ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.ф.Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", кафедра внутренних болезней №2, Красноярск, ФГУЗ «Клиническая больница №51 Федерального медико-биологического агентства», научный отдел, г. Железногорск Красноярского края

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, ГОУ ВПО «КрасГМА им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Росздрава». 662990, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, д.5, ФГУЗ «КБ №51 ФМБА России». E-mail: kb-51@med26.krasnoyarsk.ru.

Резюме: Дифференциальная диагностика лихорадки неясного генеза представляет актуальную проблему для современной медицинской науки. Клиническая практика и анализ литературы свидетельствуют о неоднозначности трактовки и произвольном использовании этого термина 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 лихорадка неясного генеза.

Ключевые слова: лихорадка, патогенез, дифференциальная диагностика.

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 о том, 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 при-

знаком 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) [3].**

В их основе ЛНГ 1-й группы лежат не редкие или необычные патологические процессы, а хорошо известные врачам заболевания, особенностью течения которых является преобладание лихо-

радочного синдрома. Это, как правило, «обычные» заболевания с необычным течением». Анализ данных литературы 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: 1) генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы – 30–50% всех случаев ЛНГ; 2) опухолевые заболевания – 20–30%; системные поражения соединительной ткани (системные васкулиты) – 10–20%; 3) прочие заболевания, разнообразные по этиологии, патогенезу, методам диагностики, лечения и прогнозу – 10–20%; 4) 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 (лимфопролиферативные 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 лимфопролиферативного заболевания.

Инфекционно-воспалительные заболевания

Наличие ЛНГ традиционно ассоциируется у большинства врачей, прежде всего с инфекцион-

ным 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 ТБК-хориоретинита. 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, внутripеченочный, межкишечный, внутрикишечный, tuboовариальный, 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 септикемии, у больных пневмококковой пневмонией. К группе риска по развитию инфекционного эндокардита относятся наркоманы, к которым часто относятся «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 ис-

следования 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 переменна – 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 радиоизо-

топное 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 лимфо-

аденопатии. 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 СПИ-Дом (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 распадам 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, активирующими

ся 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 -фетопротейна (первичный рак печени), СА 19-9 (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 увели-

чение 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, нейтрофильный 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 глюкокортикоидами.

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 заболева-

ний – 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 48–72 ч, 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 подострой формы. Обычные для подострого тиреоидита местная симптоматика и признаки нарушения функции щитовидной железы в этих ситуациях не являются ведущими. В других случаях может быть оправдано назначение гепарина при подозрении на тромбоз вен или легочную эмболию, антибиотиков, накапливающихся в костной ткани (линозольны, фторхинолоны) при подозрении на остеомиелит. Назначение в качестве пробной терапии глюкокортикоидов требует особой осторожности (туберкулез, неспецифические 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.

Со списком литературы можно познакомиться в редакции журнала.

Статья поступила в редакцию 3.02.2009 г.