

# Лихорадка неясного генеза. Дифференциальный диагноз.

**Г.П. Арутюнов**

Российский Национальный  
исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова.

# Раскрытие информации о потенциальном конфликте интересов

Арутюнов Григорий Павлович – профессор, д.м.н. зав. каф. терапии  
ГБОУ ВПО «РНИМУ МЗ им Н.И. Пирогова»,

Лауреат Государственной Премии.

Вице-президент Российского Научного общества терапевтов.

Президент Евразийской ассоциации терапевтов.

Ответственный секретарь журналов “Сердце”, “Сердечная недостаточность”

Зам. Главного Редактора журнала “Клиническая нефрология”.

Главный редактор «Евразийского вестника внутренней медицины».

Член редколлегии European J of Intern Med.

## *ФИНАНСОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ:*

**Научные гранты/клинические исследования:**

**АстраЗенека Сервье MSD, Никомед, Берлин Хеми, Новартис, Санофи . Такеда**

**Лектор:**

**Новартис, АстраЗенека Сервье MSD, Никомед, Акрихин TEVA, Новартис Санофи Такеда**

**Член Президиума:**

**ВНОК , ОССН, РНМТО , ESC EFIM**

# Лихорадка неясного генеза

## Предпосылки

Начало измерения температуры тела  
– 1868 год изобретатель врач Wunderlich

## Этапы

понятие **короткой и длинной лихорадки**. Этот диагноз описывал причины смерти вплоть до конца 19 века, когда законодательно было введено описывать причину лихорадки

## Результат

С 60-ых годов в Index Medicus появляется раздел «Лихорадка неясного генеза».

# Почему повышается температура тела?

- Повышение температуры обусловлено воздействием **эндогенного пирогена** на центр терморегуляции, расположенный в переднем гипоталамусе.
- **Эндогенные пирогены – это интерлейкин, продуцируемый:**
  - **Макрофагами**
  - **Моноцитами**
  - **Нейтрофилами**

в результате ответа на различные микробные и немикробные антигены, иммунные комплексы, сенсбилизацию Т-лимфоцитов, эндотоксины и продукты клеточного распада.
- ***Пироген продуцируют также клетки лимфо-пролиферативных опухолей, опухоли почки и печени***

# Критерии диагноза ЛНГ

Наличие у больного  $t$  тела  $\geq$   
38,3 °C (101 °F)

Длительность 3 недели и более,  
возможны периодические подъемы  
температуры тела в этот период

**Неочевидный  
диагноз**

# Первичные ошибки?!

- **К ЛНГ нельзя относить случаи неясных субфебрилитетов.**
- Подобные состояния требуют к себе другого подхода:
  - **Поиска вегетативной дисфункции**
  - **Поиска инфекционно-воспалительного процесса (туберкулез)**
  - **Другие причины**

- **Спектр заболеваний, приводящий к развитию ЛНГ, включает в себя болезни, относящиеся к компетенции терапевта, хирурга, онколога, инфекциониста.**

До 90% пациентов до установления диагноза являются пациентами терапевтических отделений.

Либо диагностических боксов инфекционного отделения (часто в сезон эпидемии гриппа)

# Группы ЛНГ

- 1. Классический вариант ЛНГ, включающий наряду с известными ранее новые заболевания (болезнь Лайма, синдром хронической усталости)**
- 2. ЛНГ на фоне нейтропении**
- 3. Нозокомиальные ЛНГ**
- 4. ЛНГ, связанные с ВИЧ-инфекцией (цитомегаловирусная инфекция, гистоплазмоз)**

# болезнь Лайма пример

- Пациентка 30 лет с ЛНГ более 2х месяцев
- **Кольцевая эритема была обнаружена случайно спустя 2 недели обследований**
- Укус клеща имел место 6 месяцев назад



# Классификация ЛНГ по Durack и Street 1994

Особенности	Нозокомиальная	Нейтропеническая	ВИЧ-ассоциированная	Классическая
Группа пациентов	Госпитализированные, но не имевшие признаков инфекции при поступлении	Пациенты с количеством нейтрофилов $\leq 500$ в 1 мкл	ВИЧ-инфицированные	Все остальные при t тела не более 3 недель
Продолжительность лихорадки во время проведения обследования	3 дня +	3 дня +	3 дня + или 4 недели при амбулаторном обследовании	3 дня + или 3 амбулаторных визита
Наиболее вероятные причины	Тромбофлебит (септический), колит (псевдомембранозный) лекарственная болезнь	Кандидемия, аспергиллез, перинатальные инфекции	Инфекции, вызванные <i>Micobacterium avium</i> , туберкулез, неходжкинская лимфома	Инфекции, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания

# Классификация лихорадок неясного генеза (Roth A.R., Basello G.M., 2003)

Категория ЛНГ	Определение	Частые причины
Классическая	температура > 38,3 длительность > 3 нед. зарегистрирована во время как минимум трех амбулаторных визитов или 3 дня в стационаре	инфекции, опухоли, заболевания соединительной ткани
Нозокомиальная	температура > 38,3С пациент госпитализирован <b>≥ 24 ч.</b> , но не было лихорадки при поступлении оценка <b>по меньшей</b>	Clostridium difficile энтероколит, лекарственно- индуцированная, тромбэмболия легочной артерии, септический тромбофлебит, синусит (у пациентов с нозогастральным

Категория ЛНГ	Определение	Частые причины
<b>Нейтропеническая</b>	температура > 38,30C нейтрофилы ≤ 500/мкл оценка, по меньшей мере, 3 дня	<b>оппортунистические</b> бактериальные инфекции, аспергиллез, кандидоз, герпес-вирусы
<b>Ассоциированная с ВИЧ-инфекцией</b>	температура > 38,30C длительность > 4 нед. для амбулаторных пациентов, > 3 дней для стационарных ВИЧ-инфекция подтверждена	<b>Cytomegalovirus,</b> <b>Mycobacterium avium -</b> <b>intracellulare complex,</b> пневмоцисты, лекарственно-индуцированная, саркома Капоши, лимфома

# ЛНГ

- **Терапевт в абсолютном большинстве случаев сталкивается с классическими причинами синдрома ЛНГ.**
- В основе ЛНГ лежат:
  - Генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы – 30-50% всех случаев
  - Опухоли – 20-30%
  - Системные болезни (коллагенозы, васкулиты) – 10-20%
  - Прочие болезни – 10-20%
- 10% случаев ЛНГ расшифровать не удастся при жизни
- **В 3% после летального исхода и аутопсии**

# Общая схема диагностического поиска



# Общая схема диагностического поиска Этап 1

## Изучить особенности лихорадки:

- тип температурной кривой,
- наличие и выраженность ознобов и потливости.
- выявить у больного дополнительные симптомы и синдромы на основании повторного детального осмотра больного и проведения рутинного лабораторно-инструментального обследования.
- Если лихорадка у больного сопровождается потрясающими ознобами и выраженной потливостью, то наиболее вероятной причиной ЛНГ является бактериальная инфекция или ЛГМ

# Основные ошибки 1 Этапа

1

- Недостаточный осмотр пациента, ограничение поверхностным осмотром.

2

- Невнимательный сбор анамнеза

3

- Наличие признака могущего объяснить состояние пациента но не объясняющее!

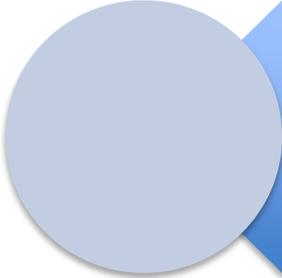
# Этап 1 примеры

- Пациентка 65 лет. Имобилизована в следствие поли-травмы после падения из окна 2 мес назад.
- Лихорадка более месяца. При обследовании **верифицирована двусторонняя нижнедолевая пневмония, получает АБ терапию без эффекта**
- При физикальном **осмотре выявлен абсцесс** на месте пролежня в крестцовой области.

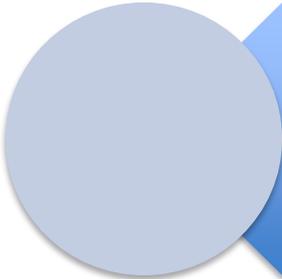
# Общая схема диагностического поиска Этап 2

- Если диагноз не установлен на этапе 1, **то на основании полученных данных необходимо сформулировать предварительную диагностическую концепцию – предположить соответствующее заболевание или сходную группу заболеваний.**

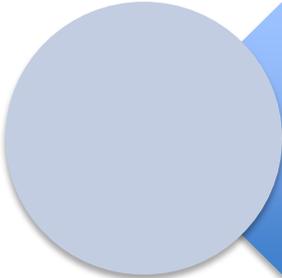
# Основные ошибки этапа 2



Ошибка первого врача



**Авторитетное мнение  
узкого специалиста**



**Не учет вариантов могущих  
привести к подобной  
клинической картина**

## Этап 2 примеры

- Пациентка 48 лет, лихорадка более 3 недель, увеличение подмышечной группы лимфоузлов, слабость.
- Незапланированно осмотрена авторитетным ревматологом, выставлен диагноз лимфогранулематоз.
- Потеряно время на серию консультаций, биопсию, в результате обнаружен Cg молочной железы с ярким паранеопластическим синдромом

# Общая схема диагностического поиска Этап 3

- **Разработать и реализовать рациональный план обследования для подтверждения выработанной диагностической концепции и дифференциальной диагностики внутри очерченной группы заболеваний с помощью наиболее информативных методов исследования.**

# Ошибки этапа 3

1

- Вытекают из ошибок предыдущих этапов

2

- Как правило диагностика направлена на подтверждение ложного диагноза

3

- Типичный пример упорные посевы крови при подозрении на сепсис но при отсутствии его!

# Общая схема диагностического поиска Этап 4

- Сформулировать развернутый клинический диагноз заболевания с учетом результатов проведенного обследования

# Дополнительные синдромы на 1 этапе

<b>Ведущий дополнительный синдром</b>	<b>Наиболее вероятный круг заболеваний.</b>
<b>1. Мышечно-суставной (миалгии, миозиты, артралгии, артриты)</b>	<b>Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный полиартрит, синдром Стилла взрослых, реактивные артриты, СКВ, дерматомиозит, узелковый периартериит, ревматическая полимиалгия, трихинеллез, бруцеллез.</b>

<b>Ведущий дополнительный синдром</b>	<b>Наиболее вероятный круг заболеваний.</b>
<b>2. Лимфаденопатия (увеличение периферических и/или медиастинальных л/у)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Инфекционный мононуклеоз</b></li><li>- <b>Острый лейкоз</b></li><li>- <b>Хронический лимфолейкоз</b></li><li>- <b>Лимфогранулематоз</b></li><li>- <b>Лимфосаркома</b></li><li>- <b>Саркоидоз</b></li><li>- <b>Туберкулезный лимфаденит</b></li><li>- <b>Системная красная волчанка</b></li><li>- <b>Ревматоидный полиартрит</b></li><li>- <b>Синдром Стилла у взрослых</b></li></ul>

<b>Ведущий дополнительный синдром</b>	<b>Наиболее вероятный круг заболеваний.</b>
<b>3. Спленомегалия</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Сепсис</li><li>• Абсцесс селезенки</li><li>• Туберкулез селезенки</li><li>• Сублейкемический миелоз</li><li>• Метамаларийная спленомегалия</li><li>• Острый лейкоз</li><li>• Хронический лимфолейкоз</li><li>• Инфекционный мононуклеоз</li><li>• Лимфогранулематоз</li><li>• Лимфосаркома</li><li>• Системная красная волчанка</li></ul>

**Ведущий  
дополнительный  
синдром**

**Наиболее вероятный круг  
заболеваний.**

**4. Гепатомегалия**

- Хронический активный гепатит**
- Холангит**
- Абсцесс печени**
- Первичный рак печени**
- Метастатическое поражение печени**

<b>Ведущий дополнительный синдром</b>	<b>Наиболее вероятный круг заболеваний.</b>
<b>5. Анемия</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Апластическая анемия</b></li><li>• <b>Гемолитические анемии (в основном - аутоиммунные)</b></li><li>• <b>В12-дефицитная анемия</b></li><li>• <b>Нагноительные процессы (абсцессы, апостематозный</b></li><li>• <b>нефрит, эмпиема плевры, флегмоны)</b></li><li>• <b>Сепсис</b></li><li>• <b>Острый лейкоз</b></li><li>• <b><u>Рак желудка или кишечника</u></b></li><li>• <b>Гипернефрома</b></li></ul>

<b>Ведущий дополнительный синдром</b>	<b>Наиболее вероятный круг заболеваний.</b>
<b>6. Лейкопения (нейтропения)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Иммунный агранулоцитоз</b></li><li>• <b>Миелотоксический агранулоцитоз</b></li><li>• <b>Апластическая анемия</b></li><li>• <b>Острый лейкоз</b></li><li>• <b>Системная красная волчанка</b></li><li>• <b>Сепсис</b></li><li>• <b>В12-дефицитная анемия</b></li><li>• <b>Периодическая нейтропения</b></li></ul>

# Лейкопения пример

- Пациент 49 лет, доставлен в БКР с подтвержденным ОКС. Без сознания. Родственников нет
- **В анализах выявлена лейкопения, ВГС.**
- **Наблюдался 3 суток с диагнозом ЛНГ, пока со слов знакомых не было выяснено что получает лечение по 2х компонентной схеме по поводу ВГС**

<b>Ведущий дополнительный синдром</b>	<b>Наиболее вероятный круг заболеваний.</b>
<b>7. Синдромы поражения легких, плевры и средостения</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Пневмонии, вызванные микоплазмами, легионеллами, риккетсиями, иерсиниями</li><li>• Туберкулез легких</li><li>• Бронхогенный рак</li><li>• Абсцесс легкого</li><li>• Эмпиема плевры</li><li>• Пневмомикозы (бронхолегочный аспергиллез)</li><li>• Периодическая болезнь</li><li>• Лимфогранулематоз</li><li>• Лимфосаркома</li><li>• Саркомы легких</li></ul>

<b>Ведущий дополнительный синдром</b>	<b>Наиболее вероятный круг заболеваний.</b>
<b>8. Синдромы поражения сердечно-сосудистой системы</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Инфекционный эндокардит</b></li><li>• <b>Ревмокардит (первичный или возвратный)</b></li><li>• <b>Миокардиты</b></li><li>• <b>Перикардиты</b></li><li>• <b>Синдром Дресслера</b></li><li>• <b>Миксома сердца (предсердий)</b></li><li>• <b>Рецидивирующая тромбоэмболия ветвей легочной артерии</b></li><li>• <b>Неспецифический аорто-артериит различной локализации</b></li><li>• <b>Височный артериит (болезнь Хортона)</b></li></ul>

<b>Ведущий дополнительный синдром</b>	<b>Наиболее вероятный круг заболеваний.</b>
<b>9. Мочевой синдром</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Пиелонефрит</b></li><li>• <b>Апостематозный нефрит</b></li><li>• <b>Туберкулез почек</b></li><li>• <b>Сепсис</b></li><li>• <b>Инфекционный эндокардит</b></li><li>• <b>Системная красная волчанка</b></li><li>• <b>Узелковый периартериит</b></li><li>• <b>Гипернефрома</b></li><li>• <b>Ревматоидный артрит</b></li><li>• <b>Саркоидоз</b></li></ul>

<b>Ведущий дополнительный синдром</b>	<b>Наиболее вероятный круг заболеваний.</b>
<b>10. Боли в животе</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Нагноительные процессы в брюшной полости (абсцессы)</li><li>• Регионарный илеит (болезнь Крона)</li><li>• Неспецифический язвенный колит</li><li>• Опухоли различной локализации (ЖКТ, печень, поджелудочная железа).</li><li>• Туберкулез (мезентериальных л/у, брюшины)</li><li>• Периодическая болезнь</li><li>• Узелковый периартериит</li><li>• Лимфогранулематоз</li><li>• Лимфосаркома с поражением забрюшинных л/у</li></ul>

<b>Ведущий дополнительный синдром</b>	<b>Наиболее вероятный круг заболеваний.</b>
<b>11. Кожные проявления</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Лекарственная аллергическая реакция</b></li><li>• <b>Рожистое воспаление</b></li><li>• <b>Узловатая эритема (требуется исключения туберкулеза саркоидоза, ревматизма и онкологического заболевания у пожилых)</b></li><li>• <b>Опухоли (паранеопластические кожные синдромы - черный акантоз, кольцевая эритема, пруриго, герпетиформный дерматит)</b></li><li>• <b>Панникулит (болезнь Вебер-Крисчена)</b></li><li>• <b>Дерматомиозит</b></li><li>• <b>Узелковый артериит</b></li><li>• <b>Системная красная волчанка</b></li><li>• <b>Ревматоидный артрит</b></li></ul>

Если у больного с ЛНГ не выявлено иных (кроме лихорадки) диагностически значимых признаков какого-либо заболевания, то говорят об «изолированной» лихорадке.

В этом случае целесообразно построить диагностический поиск на основе наличия или отсутствия увеличения СОЭ и «воспалительных» сдвигов в белковых фракциях сыворотки крови (повышение фибриногена, ЦРБ, серомукоида, альфа-2-глобулинов)

# Диагностический поиск у больного с «изолированной» ЛНГ

**Имеются** увеличение СОЭ,  
воспалительный сдвиг  
белковых фракций сыворотки

**Ситуация 1**

Туберкулез (чаще - внелегочный)

**Исключаем 1**

Абсцессы брюшной  
полости различной  
локализации

**Исключаем 2**

Тиреоидит, Холангит,  
ТЭВЛА

**Исключаем 3**

Лимфопролиферативные  
заболевания с  
нетипичной или  
изолированной  
локализацией

**Исключаем 4**

# Диагностический поиск у больного с «изолированной» ЛНГ



# **ЛНГ – особенности течение в различных группах заболеваний.**

## **– Туберкулез.**

**Атипичность течения**

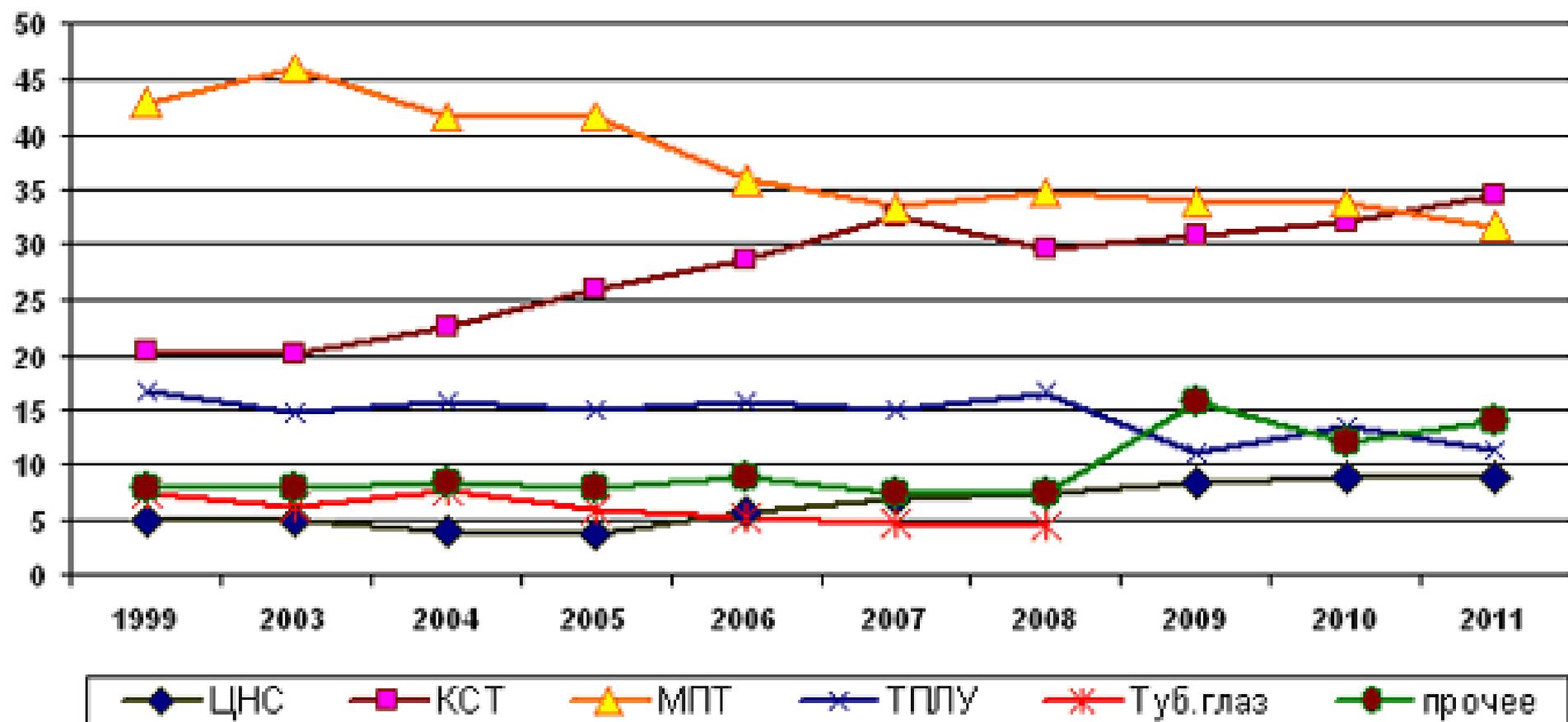
**Увеличение неспецифических проявлений (суставной синдром, узловая эритема)**

**Частая внелегочная локализация:**

- Туберкулез лимфатических узлов (мезентериальных и периферических)**
- Туберкулез серозных оболочек – перитонит, плеврит, перикардит.**
- Туберкулез урогенитального тракта**
- Туберкулез позвоночного столба**

- В последние годы наблюдается внелегочная локализация без диссеминации в легких.**

# Туберкулез внелогочный (сибирь и дальний восток)



# Туберкулез кожи, свищевая форма.



# Нагноительные заболевания брюшной полости

- **Самая частая причина – абсцессы брюшной полости и таза**
  - Поддиафрагмальный
  - Подпеченочный
  - Внутрипеченочный
  - Межкишечный
  - Паранефральный
  - Тубоовариальный
  - Холангит-внутрипеченочный абсцесс
  - Апостематозный нефрит

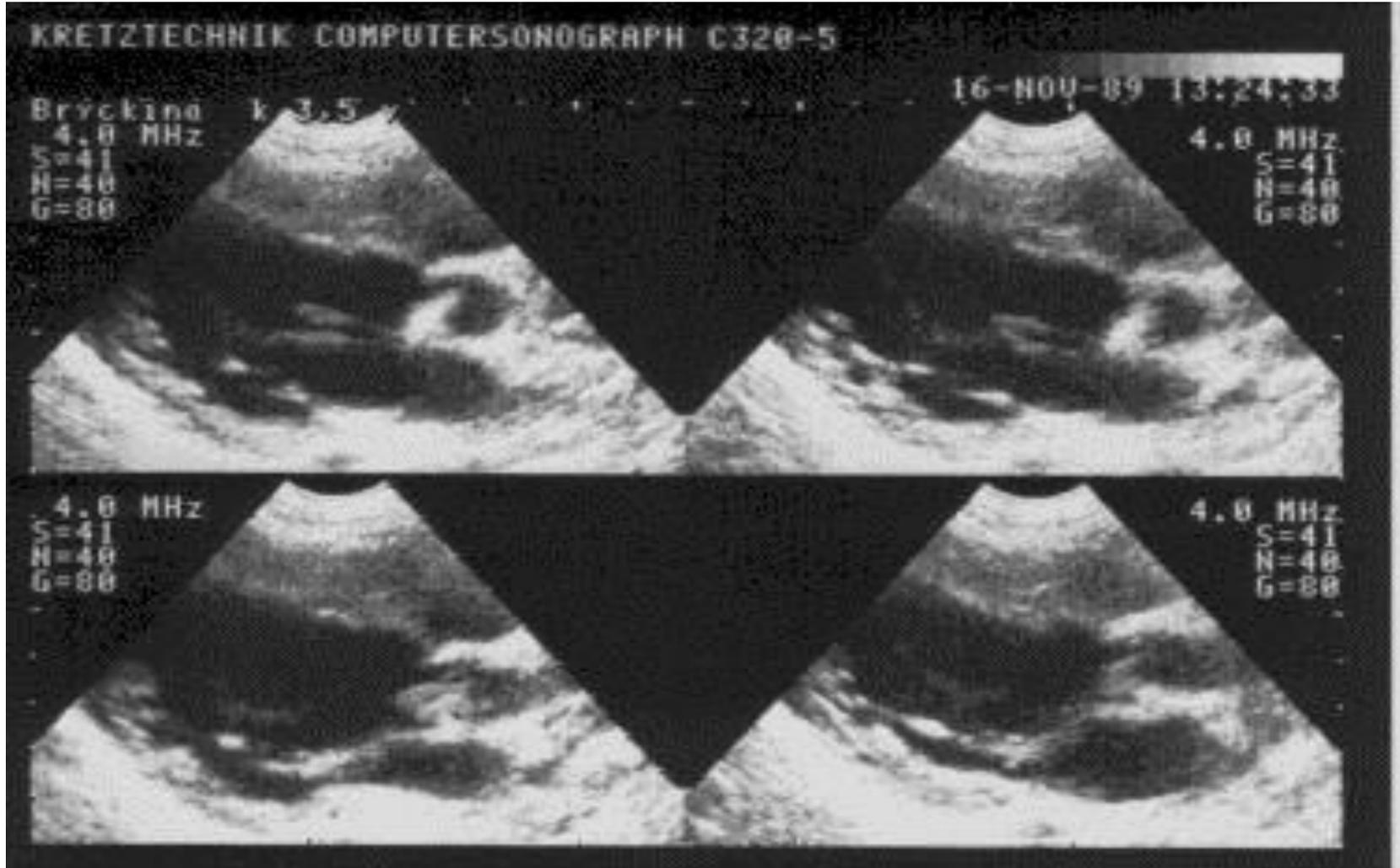
# Подпеченочный абсцесс



# Инфекционный эндокардит

- Относится к группе трудного диагноза.
- Его предполагают при
  - исходно измененных клапанах (ревматизм, атеросклероз)
  - Имеющем место нагноительном заболевании – панариций, рожистое воспаление и т.д.
  - При снижении иммунитета
  - У пожилых пациентов
- Отсутствие вегетаций на ЭхоКГ, роста микроорганизмов не является основой для отказа от диагноза «ИЭ». **Диагноз ставиться по признакам нарушения гемодинамики**
  - **Наличие застоя**
  - **Наличие эмболий**
- Основа правильного диагноза – критерии DUKE

# ИЭ классическая картина



# Остеомиелит

- Места наиболее частой локализации
  - Позвоночник, кости таза, стоп
  - Имеет чаще всего гематогенное происхождение
  - Выраженность костных проявлений – от дискомфорта до выраженного болевого синдрома
  - При сборе анамнеза обязательно выяснение наличия травм, характера работы (риск травм)
  - Отрицательный результат рентгенологического исследования – не основание для исключения диагноза.
  - Основной метод диагностики – сцинтиграфия костей.
  - В ряде случаев необходимо прибегнуть к биопсии кости

# Пример остеомиелита голени



# Системные заболевания

- Следует обращать внимание на **пожилых больных с резко ускоренным СОЭ**
  - **Ревматическая полимиалгия** – системная полимиалгия
  - **Височный артериит** – головная боль + утолщение височной артерии.
- Эти заболевания пропускаются чаще всего

# ЛНГ при прочих болезнях

1

• **Тиреодит**

2

• **Лекарственная болезнь**

3

• **Периодическая болезнь**

# Типичные ошибки

- **Неадекватность методики бактериологического исследования (нарушения техники забора крови и биологических жидкостей, неправильно выполненный посев, несвоевременный забор материала)**

# Типичные ошибки

- Переоценка результатов бактериологического исследования: **отрицательных** (следует помнить, что даже при сепсисе **в 10-20%** случаев возбудитель **не высеивается**) и **положительных** (при неадекватности методики забора материала возможен рост «**посторонней**» флоры).

# Типичные ошибки

- «Повальное» назначение антибиотиков широкого спектра всем больным с лихорадкой. Следует помнить, что ЛНГ может быть связана не только с инфекционным процессом, но и с другими причинами, при которых антибиотики могут принести вред (например, при СКВ назначение антибиотиков **может вызвать ухудшение состояния больного**).

# Типичные ошибки

- Назначение глюкокортикостероидов (ГКС). ГКС угнетают лихорадку любого происхождения (за счет подавления иммунного ответа и выделения интерлейкина-1), что затрудняет диагностику.
- Кроме того ГКС могут способствовать генерализации первичного очага инфекции.

# Типичные ошибки

- Неадекватность методики и/или переоценка результатов биопсии л/у.
- Для биопсии следует выбирать наиболее плотный л/у (а не наиболее большой или доступный).
- Наиболее точной методикой изучения л/у является его резекция с последующим гистологическим изучением.

# Типичные ошибки

- Переоценка значения мнения **консультантов** (инфекционистов, фтизиатров), которые, не наблюдая у больного типичной клинической картины «своего» заболевания, отвергают данную патологию, **забывая о том**, что перед ними - **пациент с ЛНГ, у которого заболевание имеет атипичное течение.**

# Типичные ошибки

- **Переоценка** важности выраженности и стойкости лихорадки.
- **Характер** самой лихорадки **зависит не от размеров патологического очага, а от** реакции на него клеточно-гуморального иммунитета и выработки лимфоцитами лимфокинов.
- Поэтому снижение лихорадки отнюдь не свидетельствует об элиминации процесса, приведшего к ее возникновению.