

**Оренбургский государственный
медицинский университет**



Синдром лихорадки и субфебрилитета неясного генеза в амбулаторной практике

О.Ю. Майко

**профессор кафедры
поликлинической терапии**

• Лихорадка неясного генеза

- За лихорадкой неясного генеза часто скрываются опасные для жизни заболевания (инфекции, злокачественные опухоли, системные болезни).
- Требует длительного, дорогостоящего и, зачастую практически безрезультатного обследования.
- Невозможность разработки и внедрения реально эффективных схем ведения.

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

«... В большинстве случаев в основе лихорадки неясного генеза лежат хорошо известные врачам заболевания, проявляющиеся преимущественно лихорадочным синдромом, а не редкие или необычные патологические процессы, т.е. другими словами, это обычные заболевания с необычным течением»

Л.И.

Дворецкий

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

- ✓ Стойкое или регулярное повышение температуры тела до фебрильных цифр (выше 38- 38,3 °С),
- ✓ наблюдающееся свыше 3-х недель,
- ✓ причина которого остается не установленной в течение 1 недели интенсивного обследования.

(Petersdorf R.G., Beeson P.

Medicine (Baltimore) 1961; 40: 1 -30)

Температура тела

- **Система терморегуляции** – сохранение высвобождающейся в результате жизнедеятельности энергии для поддержания метаболических процессов в организме.
- «Продуценты» тепла – «котлы» – **печень и мышечная ткань**.
- Кровь переносит тепло по всем органам и тканям, а при **расширении или сужении сосудов** в отдельных сегментах сосудистого русла меняется нагрев отдельных органов и тканей.
- Терморегуляция заключается в основном в уменьшении отдачи тепла. Тепло исчезает из организма путем **излучения, испарения жидкости** с поверхности кожи, из дыхательных путей, и полости рта.
- Защита организма от переохлаждения – наличие специальных систем уменьшающих теплоотдачу: **жировая прослойка** под кожей, «смазывание» за счет работы **сальных желез** жиром поверхности кожи, **термосохраняющие позы**, теплосберегающая одежда.

Температура тела

- Температура крови контролируется в **гипоталамусе** (рецепторы располагаются в преоптическом поле гипоталамуса и его передней области), где находится **центр регулирования температуры тела**.
- Информация о температуре поступает из нейронов кожи (температура окружающей среды) и гипоталамических рецепторов (температура крови, т. е. внутренней среды).
- Если человек продуцирует больше тепла, чем ему нужно, то гипоталамические структуры регулируют **процесс теплоотдачи изменением кожного кровотока и работы потовых желез**.
- Температура в гипоталамусе поддерживается на постоянном уровне.

Температура тела

- **Пирогены** – вещества, находящиеся в крови и вызывающие повышение температуры тела, путем воздействия на центр терморегуляции в переднем гипоталамусе.
- Пирогены **запускают каскад реакций**, включая иммунные механизмы, систему гемостаза, вазоконстрикцию, воспаление.
- Пирогены: **эндогенные и экзогенные** (эндотоксин - это липополисахарид наружной мембраны гр- бактерий), **супероци**

Температура тела

Эндотоксин бактерий

Моноциты
макрофаги

«Эндогенный пироген»:
ЦИК,
провоспалительные
цитокины (ИЛ-1, 6, 8, 12,
18, ФНО-а,
интерферон-а) -
усиливается синтез
СРБ, фибриноген,
ферритин, амилоид А.

Этиология лихорадки

- **1. Инвазии:**
- **1.1 Локальные бактериальные инфекции** – гнойные инфекции мочевых путей, легких, в брюшной полости, в малом тазу, абсцесс различной локализации, остеомиелит
- **1.2. Внутрисосудистые генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- **1.3. Гранулематозные инфекции** (туберкулез, сифилис, глубокие микозы)
- **1.4. Специфические инфекционные** болезни бактериального или вирусного происхождения (менингококковый сепсис, вирусный гепатит, кишечные инфекции (брюшной тиф), иерсиниоз, бруцеллез, малярия, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и др.)
- **1.5. Вирусные** респираторные инфекции
- **1.6. Паразитарные** болезни

Этиология лихорадки (продолжение)

- **2. Опухоли:**
- **2.1. Солидные опухоли – рак почки, легкого, печени, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка**
- **2.2. Гемобластозы, особенно субстратом опухоли которых является макрофагально-лимфоцитарные элементы (лимфогрануломатоз, лимфомы)**

Этиология лихорадки (продолжение)

- **3. Системные заболевания соединительной ткани (иммунокомплексные васкулиты)**
- **3.1. Системная красная волчанка**
- **3.2. Узелковый полиартериит**
- **3.3. Ревматоидный артрит (болезнь Стилла)**
- **3.4. Гигантоклеточный артериит (височный артериит)**
- **3.5. Неспецифический аортоартериит**
- **3.6. Саркоидоз и другие гранулематозы**

Этиология лихорадки (продолжение)

- **4. Аллергические реакции и иммуноопосредованные заболевания**
- 4.1. Лекарственная болезнь, включая синдром Лайла
- 4.2. Лизис клеток или бактерий при применении гиперосмолярных растворов, бактериолитических антибиотиков, сульфаниламидов
- 4.3. Хронический гепатит
- 4.4. Аутоиммунная гемолитическая анемия
- 4.5. Тромбоцитопеническая пурпура
- 4.6. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона
- 4.7. Идиосинкрозия к строме аутоэритроцитов
- 5. Периодическая болезнь

Этиология лихорадки (продолжение)

- **6. Эндокринопатии:**
- 6.1. Гипертиреоз
- 6.2. Тиреоидит Хасимото
- 6.3. Феохромоцитома
- **7. Психогенная лихорадка и гипертермия Мюнхаузена**
- 7.1. Невроз
- 7.2. Гипертермия эмоционального напряжения
- 7.3. Фебрильная форма шизофрении
- 7.4. Истерическая гипертермия
- 7.5. Симулятивная гипертермия
- 7.6. Гипнотическая лихорадка

Этиология лихорадки (продолжение)

- 8. Лихорадка при деструкции тканей и цитолизе
- 8.1. Расслаивающая аневризма аорты
- 8.2. Инфаркт миокарда
- 8.3. Тромбоз эмболия легочной артерии
- 9. Вегетативно обусловленная лихорадка
- 10. Болевая лихорадка при мочекаменной или желчекаменной колике
- 11. Лекарственная неаллергическая лихорадка (эфедрин, кофеин, дифенин, метиленовый синий)
- 12. Энцефалопатическая (дефекты развития, травматическое или опухолевое поражение мозга)
- 13. Гипертермия из-за нарушения теплоотдачи
- 14. Лихорадка с неустановленной причиной

ПРИЧИНЫ ЛИХОРАДКИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА (n=71, 2001 –2004)

Инфекции	45,1%
Системные заболевания	14,6%
Злокачественные опухоли	28,1%
Другие (лекарства etc)	5,6%
Не установлена	8,5%

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛИХОРАДКЕ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА:

- **Ознобы, поты, интоксикационный синдром (слабость, анорексия, тошнота, рвота, жажда);**
- **С лимфаденопатией**
- **С суставным синдромом**
- **Спленомегалией**
- **Гепатомегалией**
- **С анемическим синдромом**
- **С лейкопенией (нейтропенией)**
- **С ускоренным СОЭ и другими признаками общевоспалительной реакции**
- **С признаками поражения легких, сердечно-сосудистой системы**
- **С мочевым синдромом**
- **С признаками нарушения органов брюшной полости**
- **С изменениями на коже**

Лихорадка в сочетании с изменениями на коже

- **Инвазии:**
- **Локальные бактериальные инфекции** – абсцессы
- **Внутрисосудистые генерализованные инфекции** (сепсис)
- **Гранулематозные инфекции** (туберкулез, сифилис, глубокие микозы)
- **Специфические инфекционные болезни** – вирусный гепатит, кишечные, геморрагические лихорадки
- **Опухоли** – солидные внутренних органов, гемобластозы
- **СЗСТ-** (СКВ, УП, РА)
- **Аллергические реакции** и иммуноопосредованные реакции лекарственная болезнь, синдром Лайла, тромбоцитопеническая пурпура, НЯК, болезнь Крона, идиосинкразия к строме аутоэритроцитов, на лекарства, аутоиммунная гемолитическая анемия
- Лихорадка с неустановленной причиной

ЛНГ и кожные проявления

Проявления	Клинические признаки	Заболевания, требующие исключения
Паранеопластические кожные синдромы	Кольцевая эритема, черный акантоз, дерматит	Онкологический поиск
Узловатая эритема	Резко болезненное, красноватое, плотное высыпание, на голенях, бедрах	Туберкулез, саркоидоз, ОРЛ, рак, лекарственная аллергия
Лекарственная аллергическая реакция	Лекарственные сыпи: крапивница, отек Квинке, артралгии, эозинофилия, изъязвления слизистой.	Связь с приемом лекарств

Лихорадка в сочетании с лимфоаденопатией

- **Инвазии:**
- **Инфекционный мононуклеоз**
- **Локальные бактериальные инфекции:** гнойные инфекции мочевых путей, легких, в малом тазу, абсцесс различной локализации, отеомиелит
- **Внутрисосудистые генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- **Гранулематозные инфекции** (туберкулез, глубокие микозы)
- **Специфические инфекционные** заболевания (вирусный гепатит, кишечные инфекции, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом)
- **Реактивный лимфаденит**
- **Сифилис**
- **Болезнь кошачьих царапин**
- **Вирусные респираторные инфекции**
- **Паразитарные болезни**
- **Опухоли:** метастатическое поражение лимфатического узла при солидных опухолях – рак почки, легкого, печени, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, яичника, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз, лимфосаркомы
- **Системные заболевания** (иммунокомплексные васкулиты, коллагенозы, СКВ. Узелковый полиартериит, саркоидоз, гранулематоз Вегенера)
- **Аллергические реакции** и иммуноопосредованные заболевания (Постмиотимический синдром и синдром Дресслера)
- **Лихорадка с неустановленной причиной**

Лихорадка в сочетании с лимфоаденопатией

Заболевание	Клинические критерии	Методы обследования
Острый лейкоз	Спленомегалия, язвенно-некротические поражения слизистых и кожи, геморрагический синдром	ОАК (лейкопения, анемия, тромбоцитопения), бластные клетки, исследование костного мозга.
Хронический лимфолейкоз	Пожилой возраст, спленомегалия,	ОАК (лимфоцитоз, клетки Гумбрехта), аутоиммунный гемолиз, исследование костного мозга.
Лимфогрануломатоз	Ночная потливость, кожный зуд, похудание	Гистологическое исследование лимфоузлов (брюшная полость, малый таз, средостение)
Реактивный острый лимфаденит	Наличие воспалительного очага, обратное развитие спонтанно или при лечении	Выявление воспалительного очага
Саркоидоз	Поражение бронхо-легочных лимфоузлов, поражение легких (диссеминация), очаги в печени, узловатая эритема, (-)туберкулиновые пробы и Манту	Р-графия легких, КТ, биопсия лимфоузла
Туберкулез	Наличие факторов риска, петрификаты в легких, поражение бронхо-легочных и	Р-графия легких, КТ, биопсия лимфоузла,

Лихорадка в сочетании с суставным синдромом и с миопатическим синдромом

- **Инвазии:**
- **Локальные бактериальные инфекции** – остеомиелит
- **Грануломатозные инфекции** (туберкулез)
- **Внутрисосудистые генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- **Специфические инфекции** – трихинеллез, вирусный гепатит, реактивный артрит, бруцеллез
- Вирусные респираторные инфекции
- Паразитарные болезни
- **Опухоли:** солидные опухоли
- **Системные заболевания соединительной ткани** (СКВ, ревматическая лихорадка, узелковый полиартериит, ревматоидный артрит (болезнь Стилла), ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит, неспецифический аортоартериит, полимиозит, дерматомиозит, саркоидоз, гранулематоз Вегенера)
- **Аллергические реакции** и иммуноопосредованные заболевания (лизис клеток при применении антибиотиков, сульфаниламидов, хронический гепатит
- Периодическая болезнь,
- Лихорадка с неустановленной причиной

Лихорадка в сочетании с мышечно-суставным синдромом (1)

Заболевание	Клинические критерии	Методы обследования
ОРЛ	Артриты, «летучие» боли в суставах, панкардит, хорей, кольцевидная эритема, подкожные узелки, в анамнезе связь с ангиной.	(+) острофазовые тесты, ↑ титр АСЛ-О, ЭКГ, ЭхоКГ
Ревматоидный артрит	Полиартрит, особенно кистей рук, симметричный, утренняя скованность, атрофия межкостных мышц, ревматоидные узелки, деформации суставов	ОАК (↑СОЭ, анемия), +РФ, АЦЦП, АМЦВ, Р-графия суставов (остеопороз, эрозии), УЗИ, МРТ суставов.
Реактивный артрит	Артриты (артралгии) преимущественно нижних конечностей, ассиметричные, рецидивирующее течение	А/т к хламидии, микоплазме, уреоплазме, ПЦР (соскоб из уретры/цервикального канала), УЗИ суставов, Р-графия костей таза (сакроилеит).

Лихорадка в сочетании с мышечно-суставным синдромом (2)

Заболевание	Клинические критерии	Методы обследования
СКВ	Молодые женщины, лихорадка, чувствительная к НПВП, ГК, кожные проявления, полисерозиты (плеврит, перикардит), ↑ЛУ, язвы полости рта, артрит, поражение почек, поражение ЦНС (психоз, эпилепсия)	ОАК: ↑СОЭ, анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, LE-клетки, А/т к ДНК, АНА, ОАМ: протеинурия Р-графия (плеврит), ЭхоКГ (перикардит)
ССД	Поражение кожи туловища, склеродактилия, рубцы на подушечках пальцев, кальциноз мягких тканей, с. Рейно, телеангиоэктазии, дисфагия.	(+) СРБ, ↑α-глобулинов, Р-графия (расширение пищевода), Р-графия легких (симметричный базальный пневмосклероз), Р-графия суставов (остеолиз ногтевых фаланг).
Дерматомиозит	Поражение кожи лица (параорбитальный отек, лиловое лицо, гиперпигментация), дисфагия, миастения, уплотнение кожи и мышц, поражение сердца, легких, почки.	Биопсия кожи, мышц, КФК↑, креатинин мочи ↑.
Узелковый полиартериит	Интоксикация, пятнистые поражения кожи, полиневрит, гипертония, миалгия (боли в ногах), абдоминальный синдром, стенокардия, похудание, удушье, поражение почек.	ОАК: лейкоцитоз, ↑СОЭ, эозинофилия, Биопсия кожи, подкожных узлов.

Лихорадка в сочетании со спленоомегалией

- Инвазии: локальные бактериальные инфекции – гнойные инфекции мочевых путей, легких, брюшной полости, в малом тазу, **абсцесс различной локализации, остеомиелит**
- **Внутрисосудистые генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- Специфические инфекционные болезни бактериального и вирусного происхождения (**вирусный гепатит**)
- Паразитарные болезни
- Опухоли (**гемобластозы** – лимфогрануломатоз, лимфосаркомы)
- **СЗСТ** (СКВ, УП, РА, височный артериит, неспецифический аортоартериит, саркоидоз, др. грануломатозы)
- Аллергические реакции и **иммуноопосредованные заболевания** (хронический гепатит, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура)
- Лихорадка с неустановленной причиной

ЛНГ в сочетании со спленомегалия

Заболевание	Клинические критерии	Методы обследования
Сепсис (инфекционный эндокардит)	Наличие первичного очага. Потрясающие ознобы, выраженная потливость, интоксикация, геморрагический синдром,	ОАК: анемия. ↑СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом влево, токсическая зернистость нейтрофилов. Получение (+) гемокультуры.
Абсцесс селезенки	Ознобы, инфаркт селезенки, левосторонний плевральный выпот	УЗИ, КТ, лапароскопия.

Лихорадка в сочетании с гепатомегалией

- **Инвазии:**
- **Локальные бактериальные инфекции** – гнойные инфекции брюшной полости, в малом тазу
- **Внутрисосудистые генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- Паразитарные болезни
- **Опухоли** (солидные и гемобластозы – лимфогрануломатоз, лимфосаркомы)
- **СЗСТ-** (СКВ, УП, РА, височный артериит, неспецифический аортоартериит, саркоидоз, др. грануломатозы)
- **Аллергические реакции** и иммуноопосредованные заболевания (хронический гепатит, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура)
- Лихорадка с неустановленной причиной

ЛНГ в сочетании с гепатомегалией

Заболевание	Клинические критерии	Методы обследования
Хронический активный гепатит	Геморрагический синдром, желтуха, увеличение селезенки, нарушение функциональных проб печени.	Вирусные маркеры гепатита, АСТ, АЛТ, гаммаглутамилтранспептидаза, биопсия печени
Холангит	ЖКБ, ознобы, преходящая желтуха, увеличение селезенки, лейкоцитоз, рост щелочной фосфатазы и ГГТП	УЗИ, холангиография, посев желчи
Абсцесс печени	Гектическая лихорадка, асцит, боли, увеличение печени	Лейкоцитоз, анемия, УЗИ, лапароскопия.
Первичный или метастатический рак печени	Твердая, неровная поверхность печени, асцит, похудание. Первичный очаг	Поиск первичного очага. УЗИ, КТ, лапароскопия.

Лихорадка в сочетании с анемическим синдромом

- **Инвазии:**
- **Локальные бактериальные инфекции** – гнойные инфекции мочевых путей, легких, брюшной полости, в малом тазу, абсцессы, остеомиелит
- Внутрисосудистые **генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- **Гранулематозные инфекции** (туберкулез)
- **Специфические инфекции** (вирусный гепатит, кишечные инфекции, ГЛПС)
- Паразитарные болезни
- **Опухоли** (солидные и гемобластозы – лимфогрануломатоз, лимфосаркомы)
- СЗСТ- (СКВ, УП, РА, височный артериит, неспецифический аортоартериит, саркоидоз, др. гранулематозы)
- **Аллергические реакции** и иммуноопосредованные заболевания (хронический гепатит, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура)
- **Эндокринопатии** (гипертиреоз, тиреоидит Хосимото)
- Психогенная лихорадка и гипертермия Мюнхаузена (истерические,

Лихорадка в сочетании с лейкопенией (нейтропенией)

- **Инвазии:**
- **Локальные бактериальные инфекции** – гнойные инфекции мочевых путей, легких, брюшной полости, в малом тазу, абсцессы, остеомиелит
- Внутрисосудистые **генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- **Гранулематозные инфекции** (туберкулез)
- **Специфические инфекции** (вирусный гепатит, кишечные инфекции, ГЛПС)
- Вирусные респираторные инфекции
- **СЗСТ-** (СКВ, УП, РА, височный артериит, неспецифический аортоартериит, саркоидоз, др. грануломатозы)
- **Аллергические реакции** и иммуноопосредованные заболевания (хронический гепатит, лекарственная болезнь, гаптенный агранулоцитоз, применение антибиотиков, сульфаниламидов)
- **Эндокринопатии** (гипертиреоз, тиреоидит Хосимото)
- Периодическая болезнь
- Лихорадка с неустановленной причиной

Лихорадка в сочетании с общевоспалительной реакцией, лейкоцитозом

- **Инвазии:**
- **Локальные бактериальные инфекции** – гнойные инфекции мочевых путей, легких, брюшной полости, в малом тазу, абсцессы, остеомиелит
- **Внутрисосудистые генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- **Гранулематозные инфекции** (туберкулез, сифилис, глубокие микозы)
- **Специфические инфекции** (вирусный гепатит, кишечные инфекции, ГЛПС)
- **Вирусные респираторные инфекции**
- **Паразитарные болезни**
- **Опухоли** – солидные, гемобластозы
- **СЗСТ-** (СКВ, УП, РА, височный артериит, неспецифический аортоартериит, саркоидоз, др. грануломатозы)
- **Аллергические реакции и иммуноопосредованные заболевания** (хронический гепатит, лекарственная болезнь, гаптенный агранулоцитоз, применение антибиотиков, сульфаниламидов, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, НЯК, болезнь Крона)
- **Эндокринопатии** (гипертиреоз, тиреоидит Хосимото, феохромоцитомы)
- **Лихорадка при деструкции тканей и цитолизе** (расслаивающая аневризма аорты, инфаркт миокарда, ТЭЛА)
- **Болевая лихорадка** при ЖКБ, МКБ колике
- **Лихорадка с неустановленной причиной**

ЛНГ в сочетании с анемией, лейкопенией

Заболевание	Клинические критерии	Методы обследования
Апластическая анемия	Язвенно-некротические поражения слизистых, геморрагический синдром	Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Пункция костного мозга.
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Желтушность кожи и слизистых, увеличение печени и селезенки, темная моча,	ОАК: лейкоцитоз, ↑СОЭ, ↑ уробилин мочи, ↑непрямой билирубин,(+) проба Кумбса, пункция костного мозга (увеличение эритробластного ростка).
В12-дефицитная анемия	Атрофический гастрит, резекция желудка, кишечника, рак желудка, неврологические расстройства (нарушения чувствительности, атаксия	Макроцитарная мегалобластная гиперхромная анемия, кольца Кебота, тельца Жолли, Пункция костного мозга (мегалобластный тип кроветворения).
Сепсис (инфекционный эндокардит)	Наличие первичного очага. Потрясающие ознобы, выраженная потливость, интоксикация, геморрагический синдром,	ОАК: анемия.↑СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом влево, токсическая зернистость нейтрофилов. Получение (+) гемокультуры.

Лихорадка в сочетании с признаками поражения легких, плевры , средостения

- **Инвазии:**
- **Локальные бактериальные инфекции** – гнойные инфекции легких
- **Внутрисосудистые генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- **Гранулематозные инфекции** (туберкулез, сифилис, глубокие микозы)
- Вирусные респираторные инфекции
- Паразитарные болезни
- **Опухоли** – солидные рак легкого, гемобластозы-лимфогрануломатоз, лимфосаркомы)
- **СЗСТ-** (СКВ, УП, РА, саркоидоз, др. грануломатозы)
- Периодическая болезнь
- **Эндокринопатии** (тиреоидит Хосимото)
- Лихорадка при **деструкции тканей и цитолизе** (расслаивающая аневризма аорты, инфаркт миокарда, ТЭЛА)
- **Психогенная лихорадка** (невроз, гипертермия эмоционального напряжения, истерическая, симулятивная)
- Лихорадка с неустановленной причиной

ЛПП + поражение легких, плевры, средостения (1)

Заболевание	Клинические критерии	Методы обследования
Пневмония (микоплазменная, легионеллезная)	Устойчивость к пеницилинам, цефалоспорином, положительный эффект от макролидов	Р-графия легких в динамике, бактериологические и серологические исследования
Туберкулез легких (милиарный)	Течение (вспышка-ремиссия), эффект от туберкулостатиков	Рентгенологические симптомы, (+) туберкулиновые пробы, (+) бациллы Коха(БК) в мокроте и смывах из бронхов.
Абсцесс легких	Резистентность к лечению АБ, после прорыва появление большого количества гнойной мокроты, интоксикация	ОАК: анемия, лейкоцитоз, Р-графия (инфильтрат с плотным ядром).
Плеврит	Резистентность к АБ, сухой кашель, боли, шум трения плевры	Пункция плевры, Р-графия, КТ, торакоскопия
Бронхоэктатиче	Ознобы, много мокроты,	Р-графия, КТ,

ЛНГ+ поражение легких, плевры, средостения (2)

Заболевание	Клинические критерии	Методы обследования
Бронхогенный рак	Лихорадка связана со вторичной инфекцией, упорный сухой кашель, похудание, кровохарканье, боль в грудной клетке	Атипичные клетки в мокроте, Р-графия, томография, КТ, бронхоскопия
Синдром Гудпасчера	Геморрагическая пневмония, лихорадка, кровохарканье, одышка	ОАК: анемия, лейкоцитоз, Р-графия легких (очаговые, сливные тени), гематурия
ТЭЛА	Наличие факторов риска (перенесенные операции, длительный постельный режим, тромбозы вен голени, боль, одышка, лихорадка)	Р-графия, сканирование легких, КТ, ЭКГ
Гранулематоз Вегенера	Язвеннонекротические поражения глотки, поражение трахеи, бронхов, почек, плеврит	Р-графия легких, биопсия пораженных тканей, ОАМ

Лихорадка с признаками поражения сердечно-сосудистой системы

- **Инвазии:**
- **Локальные бактериальные инфекции** – гнойные инфекции мочевых путей, легких, брюшной полости, в малом тазу, абсцессы различной локализации, остеомиелит
- Внутрисосудистые **генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- **Гранулематозные инфекции** (туберкулез, сифилис, глубокие микозы)
- Специфические инфекционные болезни – **геморрагические лихорадки**
- Вирусные респираторные инфекции
- Паразитарные болезни
- **Опухоли** – солидные рак легкого, гемобластозы-лимфогрануломатоз, лимфосаркомы)
- **СЗСТ-** (СКВ, УП, РА, саркоидоз, др. грануломатозы), неспецифический аортоартериит)
- Периодическая болезнь
- **Эндокринопатии** (гипертиреоз, тиреоидит Хосимото, феохромоцитома)
- Лихорадка при деструкции тканей и цитолизе (расслаивающая аневризма аорты, инфаркт миокарда, ТЭЛА)
- **Вегетативно-обусловленная лихорадка**
- Лекарственная неаллергическая лихорадка при введении кофеина, эфедрина, дифенина, метиленового синего)
- **Энцефалопатическая** (дефекты развития, травматические или опухолевые поражения мозга)
- Лихорадка с неустановленной причиной

ЛНГ и поражение сердечно-сосудистой системы

Заболевание	Клинические симптомы	Методы обследования
Инфекционный эндокардит	В анамнезе – пороки сердца, потрясающие ознобы, ↑селезенки, тромбоэмболические осложнения, узелки Ослера, пятна Лукина и Дженуэя	ОАК: анемия, кровь на гемокультуру, ЭхоКГ (наличие вегетаций на клапанах и формирующиеся пороки сердца)
Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу)	Молодой возраст, нет пульса на пораженных артериях, ↑АД, снижение зрения, перемежающаяся хромота, систолический шум в области над- и подключичной артериях	Допплерография, ангиография
Височный артериит (болезнь Хортона)	Возраст старше 50 лет, головные боли, боли в челюсти, языке, изменения височной артерии, припухлость и болезненность узелков в височно-теменной области, болезненность волосистой части головы, нарушения	Допплерография, ангиография, биопсия

Лихорадка в сочетании с МОЧЕВЫМ СИНДРОМОМ

- **Инвазии:**
- **Локальные бактериальные инфекции** – гнойные инфекции мочевых путей, легких, в брюшной полости, в малом тазу,
- Внутрисосудистые **генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- **Гранулематозные инфекции** (туберкулез, сифилис, глубокие микозы)
- Специфические инфекционные болезни – **геморрагические лихорадки**
- **Опухоли** – солидные рак почки
- **СЗСТ-** (СКВ, УП, РА, саркоидоз, др. грануломатозы), неспецифический аортоартериит)
- Периодическая болезнь
- Лихорадка при **деструкции тканей и цитолизе** (расслаивающая аневризма аорты, инфаркт миокарда, ТЭЛА)
- **Аллергические реакции** на лекарства, аутоиммунная гемолитическая анемия
- Болевая лихорадка с ЖКБ и МКБ коликой
- Лихорадка с неустановленной причиной

ЛНГ + мочевого синдром

Заболевание	Клинические симптомы	Методы обследования
Острый и обострение хронического пиелонефрита, абсцесс почек	Ознобы, боли в пояснице, дизурия, гипертония. Часто в анамнезе –МКБ, аденома простаты, СД	ОАК: анемия, лейкоцитоз, ↑СОЭ, Проба по Нечипоренко, бактериологическое исследование мочи, активные лейкоциты, Р-графия, УЗИ почек
Туберкулез почек	Туберкулез в анамнезе, (+) туберкулиновые пробы, анурия	ОАК: анемия, БК (+) в моче, УЗИ, Р-графия почек
Гипернефрома	Беспричинная лихорадка. Похудание, гематурия, боль, гипертония.	Р-графия, УЗИ, КТ почек

Лихорадка в сочетании с признаками нарушения органов брюшной полости

- **Инвазии:**
- **Локальные бактериальные инфекции** – гнойные инфекции мочевых путей, в брюшной полости, в малом тазу, абсцессы
- **Внутрисосудистые генерализованные инфекции** (инфекционный эндокардит, сепсис)
- **Специфические инфекционные болезни** – вирусный гепатит, кишечные инфекции
- **Опухоли** – солидные рак печени, толстой кишки, желудка и др.
- **СЗСТ-** (СКВ, УП, РА, саркоидоз, др. грануломатозы), неспецифический аортоартериит)
- **Психогенная лихорадка** - невроз, эмоционального напряжения, симулятивная
- Лихорадка с неустановленной причиной

ЛНГ в сочетании с болями в животе

Заболевание	Клинические симптомы	Методы обследования
Нагноительные процессы в брюшной полости (холангит)	Анамнез-ЖКБ, недавние операции на брюшной полости, интоксикация	ОАК: лейкоцитоз, УЗИ, КТ органов брюшной полости, лапароскопия, лапаротомия
Неспецифический язвенный колит	Поносы с кровью, поражение прямой кишки	Колоноскопия, биопсия толстого кишечника
Болезнь Крона	Боли в животе, поносы, мальабсорбция	ОАК: анемия, колоноскопия, биопсия толстого кишечника
Рак желудка, кишечника, поджелудочной железы	Разные «маски», пожилой возраст, чередование поносов и запоров, похудание	ОАК: анемия, ФГДС с биопсией, УЗИ, колоноскопия, ирригоскопия, лапароскопия
Острый гепатит	Желтуха, тяжесть в правом подреберье, тошнота, рвота	↑билирубин, АСТ, АЛТ, УЗИ, лапароскопия
Туберкулезный перитонит (поражение мезентериальных узлов)	Боли или дискомфорт в животе, (+) реакция Манту, диспепсия, понос, асцит, петрификаты в легких	(+) туберкулиновые пробы, УЗИ, эффект от тубулоstaticической терапии

Алгоритм диагностики при ЛНГ

- I этап – формирование первичной диагностической гипотезы на основании первичного осмотра;
- II этап – формирование вторичной гипотезы на основании анализа данных, полученных на предыдущем этапе и результатов общепринятых (рутинных) лабораторных и инструментальных методов исследования;
- III этап – целенаправленное обследование для подтверждения или исключения определенных заболеваний, в соответствии с диагностической гипотезой;
- IV этап – сформировать алгоритм дополнительного углубленного специфического диагностического поиска и выполнить этот алгоритм.

I этап: первичная диагностическая гипотеза

- **Первичная диагностическая гипотеза формируется в течение первичного общения с больным;**
- **Необходимо тщательно выполнить все пропедевтические процедуры;**
- **Установите последовательность событий и их логическую связь (стройте линейную модель заболевания)**

I этап: первичная диагностическая гипотеза

□ Жалобы:

- Как выглядит лихорадочная кривая (перемежающаяся лихорадка с разбросом t до 3-4 °С характерна для инфекций, ремиттирующая – встречается при всей патологии, возвратная лихорадка при малярии);**
- Сопровождается ли лихорадка потливостью;**
- Ознобы (потрясающие ознобы – сепсис, гнойные очаги, ИЭ, септические инфекции, лимфогрануломатоз, рак почки, печени);**
- Мышечная боль, боль в суставах, носовые кровотечения, синяки на коже**

I этап: первичная диагностическая гипотеза

- Анамнез:
- **Сбор эпиданамнеза** – посещение тропических стран, контакты с грызунами, насекомыми, помещения с кондиционерами, контакты с инфекционными больными, животными,
- **Заражение простейшими и глистами** при употреблении сырого или непрожаренного мяса, салатов (иерсиния), суши (их ингредиенты выращиваются в местах выброса сточных вод и могут быть заражены вирусным гепатитом)
- **Заражение гепатитом** (переливание крови, операции, использование чужих бритв, половой контакт со случайным партнером)
- **Применение лекарств:** развитие аллергические реакции на антибиотики, дисбактериоз, НПВП (агранулоцитоз), лекарственный гепатит;
- **Аллергическая реакция** на чужеродные материалы – внутривенный катетер, гемодиализ, сосудистый стент, эндопротез, на бытовую химию;
- **Контакты с инфекционными больными** (туберкулез), наличие у родственников аллергических реакций, заболеваний суставов, этническая принадлежность.

I этап: первичная диагностическая гипотеза

- Осмотр:
- Кожи и слизистых, глаз,
- Пальпация костей и всех суставов, лимфатических узлов, печени и селезенки;
- Аускультация сердца и легких,
- Исследование неврологического статуса, органов половой сферы, физиологических отведений (мочи, каловых масс и пр.)
- **Тщательные осмотры нужно проводить повторно, несколько раз в день,**
- Высыпания на коже: по типу бабочки, гнойные отсевы, васкулитно-пурпурные, геморрагические высыпания, синяки (при ДСВ-синдроме),
- Измерение температуры: одновременно в обеих подмышечных впадинах, в ротовой полости, в прямой кишке
- Характеристика лимфоаденопатии – ее распространенность, болезненность, спаянность с окружающими тканями (плотные – при опухолях, мягкие, болезненные – при инфекционном процессе, симметричное равномерное – при СКВ),
- Суставной синдром (РА, СКВ, ревматоидоподобный при туберкулезе или паранеопластической реакции),
- Аускультация сердца – шум трения перикарда, систолический шум при ИЭ,
- ОАМ

II этап: диагностический ПОИСК

- Объем исследования больного с ЛНГ стандартизирован в номенклатуре работ и услуг в здравоохранении.
- 1. общий (клинический) анализ крови;
- 2. общий анализ мочи.

II этап

- ОАК развернутый:
- Лейкоцитоз, лейкопения, повышение РОЭ – при инфекции, опухолях
- Ретикулоцитоз – при гемолизе,
- Тромбоцитоз, тромбоцитопения – при гемобластозе,
- Сдвиг формулы в лево – признак бактериальной инфекции,
- Исчезновение молодых форм - при вирусной инфекции,
- Повышение числа эозинофилов при аллергических реакциях, глистной инвазии, лимфогрануломатоз,
- Бластные клетки – при лейкозах,
- Токсическая зернистость нейтрофилов – при бактериальных инфекциях,
- Форма эритроцитов, их размер, насыщение гемоглобином – наследственные гемолитические анемии, гемоглобинопатии,
- Изменения лимфоцитов, напоминающих бластные клетки – омоложение ядер, широкая цитоплазма – признак вирусной инфекции. Это клетки иммунного ответа.

II этап

□ Общий анализ мочи:

- Признаки поражения почек – гломерулонефрита (протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия, изменение относительной плотности и рН),
- пиелонефрита – лейкоциткррия, бактериурия, снижение относительной плотности мочи,

II этап

- Микробиологические исследования крови
 - **Посев крови на стерильность – нужно выполнять не на высоте лихорадки, а в «светлые» безлихорадочные промежутки.**
 - **Чтобы «застать» бактерию в крови необходимо брать кровь за несколько часов до высокой температуры или брать ее несколько раз в день, например, каждые 2 часа,**
 - **В 40-60% случаев при сепсисе бывают отрицательные посевы крови,**
 - **Другие методы: определение специфических а/г и а/т , ИФА, ПЦР.**

II этап

□ Гемостаз:

- Признаки ДВС-синдрома:
- Просмотр мазка крови - определяют аномалии морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов (фрагментация эритроцитов, тромбоциты разного размера)
- Определение продуктов паракоагуляции в крови – растворимых комплексов фибрин-мономеров, D-димеры)
- Определение времени свертывания нестабилизированной крови
- Для определение тяжести ДВС-синдрома
- Антитромбин III в крови,
- Протеин С в крови,
- Агрегация и адгезия тромбоцитов,
- Протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови и плазме,
- Тромбиновое время,
- Воспалительные белки – СРБ, фибриноген в крови, глобулиновые фракции в крови.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ЛИХОРАДКОЙ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

ЛАБОРАТОРНЫЕ:

Общий анализ крови +
тромбоциты

- Биохимический анализ крови (в т.ч. АСТ, АЛТ, ЩФ, γ-ГТ, креатинин, ЛДГ, КФК)
- Гемокультура (3-х кратная)
- Иммунологический анализ крови (IgA, IgG, IgM, комплемент)
- ANCA
- АТ к ДНК
- АТ к кардиолипину
- Маркеры HBV, HCV
- Маркеры ВИЧ
- Маркеры EBV и CMV (IgM)
- Общий анализ мочи с микроскопией осадка
- Трепанобиопсия

Кожный туберкулиновый тест

Визуализирующие

- Рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях
- УЗИ брюшной полости и малого таза
- Эхокардиография (чреспищеводная)
- Компьютерная томография
- Радиоизотопная сцинтиграфия
- Позитронно-эмиссионная

Томо

Эндоскопические и инвазивные

• ЭГДС

- Колоноскопия
- Бронхоскопия
- Торакоскопия
- Лапароскопия
- Лапаротомия

II этап

- Гистологическое исследование тканей: биопсия и цитологическое исследование
 - Биопсия лимфатических узлов,
 - Узелков, тофусов, кожных элементов,
 - Печени, желудка и др.

Сочетание лихорадки с воспалительным процессом

- У больного имеются лабораторные признаки воспалительного процесса:
ускоренное СОЭ, воспалительный сдвиг белковых фракций (повышение уровня фибриногена, α_2 -глобулинов, серомукоид, СРБ, лейкоцитоз, сдвиг формулы влево в формуле крови.
- У больного признаки воспалительной реакции отсутствуют.

III этап:

- **Целенаправленное обследование** для подтверждения или исключения группы заболеваний, сформулировать и выполнить алгоритм дополнительного углубленного специфического диагностического поиска.

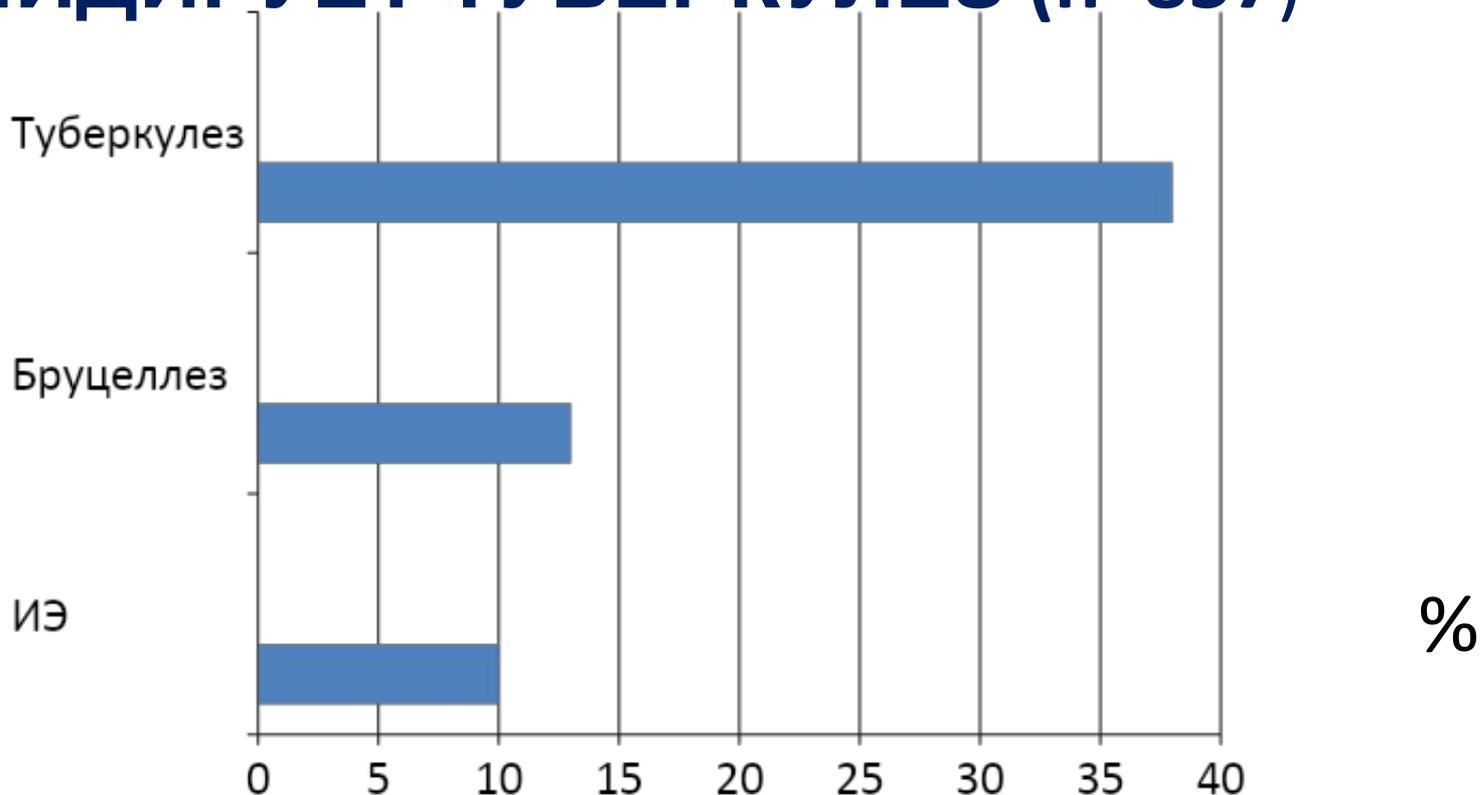
ЛИХОРАДКИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА,

являющиеся наиболее трудными

для диагностики:

- **Инфекции** (в т.ч. ВИЧ-инфекция, инфекционный эндокардит, туберкулез),
- **Паразитарные заболевания,**
- **Аспергиллез, кандидоз, ЦМВ, герпетическая инфекция,**
- **Злокачественные опухоли** (солидные, гемобластозы, лимфомы),
- **Системные заболевания,**
- **Тромбоэмболическая болезнь,**
- **Лекарственная болезнь.**

СРЕДИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРИЧИН ЛИХОРАДКИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА ЛИДИРУЕТ ТУБЕРКУЛЕЗ (n=857)



O.R. Sipani et al., 2007

- **Туберкулез** принадлежит по праву интернисту... и занимает одно из основных мест как причина нераспознанных лихорадок, легочных и гематологических болезней.

Williams, 1971

Особенности течения современного туберкулеза

- Учащение внелегочных форм туберкулеза
- Учащение первичного туберкулеза у взрослых (в т.ч. у пожилых) и длительность его течения
- Частота и многообразие неспецифических (“параспецифических”) реакций
- “Ятрогенный» туберкулез

ПАРАТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ РЕАКЦИИ

- **ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ**
- **СЕРОЗИТЫ**
- **ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ (УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА, ПУРПУРА И ДР.)**
- **ВАСКУЛИТЫ (ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, УЗЕЛКОВЫЙ ПЕРИАРТЕРИИТ)**
- **ПОРАЖЕНИЕ МИОКАРДА, ЭНДОКАРДА, ПОЧЕК, СИСТЕМЫ КРОВИ**
- **АМИЛОИДОЗ**

СУСТАВНОЙ СИНДРОМ ПРИ “РЕВМАТОИДЕ” ПОНСЕ

- **Постепенное развитие**
- **Чаще – полиартрит (лучезапястные, голеностопные, коленные, суставы кистей)**
- **Выраженный артрит**
- **Нарушение подвижности**
- **Необратимые анкилозы, деформации, инвалидизация больного**

Туберкулез: диагностика

- Первичные диагностические ориентиры – анамнестические указания в ближайшем окружении, туберкулиновые пробы, ПЦР на фоне а/б терапии – могут быть отрицательными
- Наиболее характерно – серозиты (перикардит, плеврит), артропатия, высыпания на коже (панникулит, узловатая эритема), анемия, панцитопения, ревматоидный артрит (Понсе), волчаночноподобные реакции.
- Микробиологическая верификация – исследование мокроты, лаважной жидкости, промывные воды желудка, экссудаты, материалы биопсии, включая открытую биопсию легкого.
- Диаскин-тест
- Выявление гранулем и казеозного распада в органах – УЗИ, КТ, МРТ
- Рационально пробное лечение с использованием 2-х тубулостатических препаратов (изониазид и а/б – стрептомицин, цефалоспорины, фторхинолоны).

**ПРИЗНАКИ, УКАЗЫВАЮЩИЕ НА ВЫСОКУЮ
ВЕРОЯТНОСТЬ ИНФЕКЦИОННОГО
ЭНДОКАРДИТА (необходима экстренная
чреспищеводная эхокардиография,
возможно, госпитализация) The European Society**

of Cardiology, 2004)

- Вновь возникший шум или эхокардиографические изменения на сердечном клапане
- •Эмболии неясного происхождения
- •Сепсис
- •Гематурия, признаки гломерулонефрита или предполагаемый инфаркт почки
- •**Лихорадка** плюс:
- протез из искусственных тканей в сердце
- положительная гемокультура
- факторы риска ИЭ
- вновь возникшие желудочковые аритмии или нарушения проводимости
- кожные (узелки Ослера) признаки
- множественные или быстро появляющиеся легочные инфильтраты
- периферические абсцессы (головной мозг, почка, селезенка)
- явные причины бактериемии

***•Благодарю за
внимание!***