

Дифференциаль ная диагностика лихорадки

ВЫПОЛНИЛА: РАХМЕТОВА Д

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) – клинический диагноз, обозначающий патологическое состояние, основным проявлением которого является лихорадка выше 38°C, длительностью 3 недели и более, причину которой не удастся установить после проведения обследования с помощью общепринятых (рутинных) методов.

Основные причины ЛНГ:

1. Инфекционные болезни – причина ЛНГ в 30-50% случаев (наиболее часто это туберкулез, ИЭ, вызванный медленно растущими микроорганизмами или не подтвержденный высевом гемокультуры, гнойный холецистохолангит, пиелонефрит, абсцессы брюшной полости, септический тромбоз вен таза, ЦМВ инфекция, вирус Эпштейна-Барра, первичная инфекция ВИЧ).
2. Онкологические заболевания – причина ЛНГ в 20-30% случаев (наиболее часто это лимфомы, лейкемия, метастазы рака яичников)
3. Системные заболевания соединительной ткани – причина ЛНГ в 10-20% случаев (СКВ, РА, перемежающийся артериит, ЮРА у взрослых, васкулиты)
4. Другие причины ЛНГ (лекарственная лихорадка, повторные ТЭЛА, энтериты, саркоидоз, симуляция лихорадки и др.)

В настоящее время инфекционные болезни – наиболее частая причина ЛНГ, доля системных васкулитов являются наиболее частой причиной ЛНЭ, доля системных заболеваний соединительной ткани осталась прежней, а онкологических заболеваний уменьшилась. У 10% взрослых причина ЛНГ остается невыясненной.

Принципы диагностики ЛНГ, применяемые после проведенных рутинных методов диагностики:

1. Тщательный анамнез и физикальное обследование:

- характерная сыпь на коже и слизистых может указывать на ИЭ
- увеличение л.у., гепатомегалия требует их биопсии и гистологического исследования
- увеличение объема брюшной полости может свидетельствовать о наличии внутрибрюшных абсцессов
- ректальное и вагинальное исследование позволяет исключить наличие абсцесса или воспалительного процесса органов малого таза
- исследование сердца позволяет выявить предрасполагающие условия для развития ИЭ

Обязательно динамическое наблюдение за появлением новых симптомов (увеличением новых групп л.у., возникновением аускультативных признаков ИЭ, сыпи и др.).

Отдельно следует помнить о симулированной лихорадке, вызываемой искусственно самим пациентом. Ее диагноз должен рассматриваться в любом случае ЛНГ, особенно у молодых женщин или лиц с медицинским образованием, при удовлетворительном состоянии, несоответствии температуры и пульса. При подозрении симуляции лихорадки необходимо обращать внимание на отсутствие суточных колебаний температуры, проводить термометрию в присутствии медсестры или врача, использовать электронный термометр для немедленного получения результатов.

Лабораторные методы исследования:

а) три забора крови для посева (желательно до применения АБ), посев мочи и мокроты

б) определение уровня АТ к ВЭБ и ЦМВ, особенно класса IgM, в парных сыворотках (один образец сыворотки забирается в острой фазе заболевания, замораживается и оставляется для исследования, второй образец сыворотки забирается через 2-4 недели после первого; диагностическое значение имеет нарастание титра АТ в 4 раза и более); лихорадочные агглютинины выявляются в агглютинационных тестах с *Salmonella* spp., *Brucella* spp., *Francisella tularensis* и *Proteus*.

Возможности серологической диагностики ряда инфекций:

- при продолжительности лихорадки > 3 недель большинство вирусных инфекций можно исключить, за исключением ВЭБ и ЦМВ

- токсоплазмоз – диагноз подтверждается обнаружением IgM при РИФ

- риккетсиозы – диагноз подтверждается агглютинационными тестами с одним или несколькими антигенами *Proteus vulgaris*, которые перекрестно реагируют с основными риккетсиями

- ку-лихорадка – выявляется при ИФА (наиболее чувствительна), РИФ, РСК

- легионеллез - подтверждается выделением культуры методом прямой флуоресценции бактерий в мокроте, бронхиальном аспирате, плевральном выпоте или тканях.

- пситтаркоз - диагностируется при четырехкратном увеличением титра АТ в РСК

в) исследование антинуклеарных и др. АТ для выявления коллагенозов

г) исследование СОЭ: часто повышено при эндокардите, злокачественных новообразованиях; при очень высокой СОЭ (> 100 мм/ч) у пожилых необходимо исключить артериит височных артерий (характерны головные боли, нарушения зрения, миалгии, напряженные при пальпации височные артерии, диагноз подтверждается двусторонней биопсией височных артерий)

- ▶ Инструментальные
- ▶ а) биопсия л.у. (проводится при увеличении л.у. для исключения злокачественных и гранулематозных заболеваний), печени (проводится при гепатомегалии для выявления гранулематозного гепатита), кожи (узелки на коже и сыпь могут наблюдаться при метастатических процессах или васкулитах), артерий (для исключения артериита височных артерий и др.)
- ▶ б) рентгенологические исследования с контрастированием (экскреторная урография для выявления гипернефромы, абсцессов и туберкулеза почек, выявить до 93% случаев туберкулеза почек, обзорная рентгенография органов брюшной полости для выявления межкишечных абсцессов, ирригоскопия и др.)
- ▶ в) радиоизотопные исследования (сканирование с изотопами галлия, индия и др.) для выявления ряда опухолей
- ▶ г) УЗИ: Эхо-КГ - обнаружение вегетаций при ИЭ, миксом сердца, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – выявление абсцессов и опухолей, расслаивающейся аневризмы брюшного отдела аорты
- ▶ д) КТ – эффективный и чувствительный метод диагностики абсцессов головного мозга, брюшной полости и грудной клетки, МРТ – применяется для диагностики токсоплазмозного энцефалита, гнойного эпидурита и сложных случаев остеомиелита.
- ▶ е) диагностическая лапароскопия – проводится по строгим показаниям при обнаружении клинических или лабораторно-инструментальных признаков заболевания органов брюшной полости для уточнения диагноза или с целью лечения
- ▶ В настоящее время на первый план в диагностике выходят детальный сбор анамнеза, выявление лабораторных маркеров воспаления признаков и применение методов прямой визуализации (УЗИ, КТ, МРТ); актуальность рентгеноконтрастных и изотопных методов снижается. методы исследования:



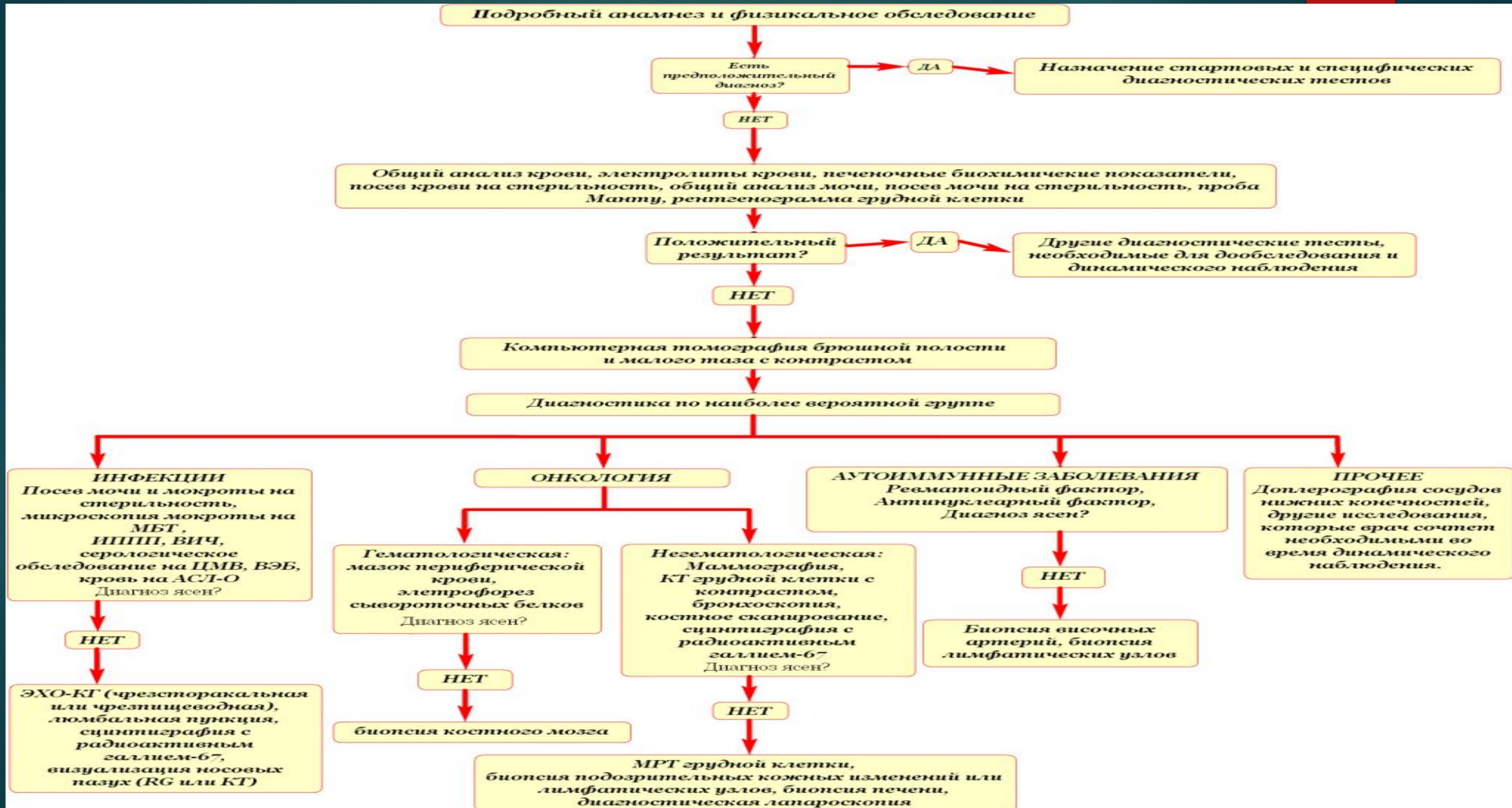
- ▶ Пробное лечение – предпринимается ТОЛЬКО после всестороннего обследования, проведения посевов, при наличии клинических и лабораторных данных, указывающих на вероятную причину заболевания, при отсутствии определенного диагноза (при подозрении на ТБ – 2-3-х недельный курс противотуберкулезной терапии с последующей оценкой эффективности, при подозрении на ИЭ – АБ по жизненным показаниям, желательно пенициллины + аминогликозиды, при подозрении на ЛНГ опухолевого генеза температура снижается индометацином и др.)
- ▶ В настоящее время принято выделять 4 основных варианта ЛНГ:
 - ▶ 1) "классический" вариант ЛНГ
 - ▶ 2) ЛНГ на фоне нейтропений
 - ▶ 3) нозокомиальные ЛНГ
 - ▶ 4) ЛНГ, связанные с ВИЧ-инфекцией (микробактериозы, ЦМВ инфекция, криптококкоз, гистоплазмоз)

- ▶ Основные заболевания 1-ой группы, проявляющиеся ЛНГ:
- ▶ 1) инфекционно-воспалительные заболевания
- ▶ а) туберкулез– одна из самых частых причин ЛНГ; трудность диагностики обусловлена патоморфозом ТБ, атипичностью течения, увеличением частоты разнообразных неспецифических проявлений (лихорадка, суставной синдром, узловая эритема и др.), нередкой внелегочной локализацией; иногда лихорадка является единственным признаком заболевания, особенно при милиарном ТБ, диссеминированном ТБ с наличием различных внелегочных поражений (мезентериальных л.у., серозных оболочек и др.); для постановки диагноза необходимо тщательное исследование различных биологических материалов (мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, промывание воды желудка, полостные экссудаты и др.), ПЦР, биопсия л.у., печени (обязательно поражается при гематогенно-диссеминированном ТБ) и др., проведение пробной туберкулостатической терапии (минимум 2 препарата, один из которых – изониазид) с оценкой эффекта через 2-3 недели
- ▶ б) нагноительные заболевания брюшной полости(абсцессы брюшной полости и таза - поддиафрагмальный, подпеченочный, внутripеченочный, межкишечный, внутрикишечный, tuboовариальный, паранефральный, абсцесс предстательной железы, холангиты, апостематозные нефриты) – симптоматика со стороны органов брюшной полости может быть невыраженной или вообще отсутствовать (особенно у пожилых); факторы риска в анамнезе (операции, травмы живота, заболевания кишечника типа дивертикулеза, ЯК, болезни Крона), желчевыводящих путей (холелитиаз, стриктуры протоков) и др.; для верификации диагноза используют УЗИ, КТ, диагностическую лапароскопию и лапаротомию
- ▶ в) ИЭ– чаще всего в основе ЛНГ первичный эндокардит у пожилых больных; факторы риска в анамнезе (наркомания, пороки сердца, операции на клапанах); на ИЭ могут указывать нарушения мозгового кровообращения, рецидивирующая ТЭЛА, появлении признаков СН; для верификации диагноза - многократное микробиологическое исследование крови, тщательная Эхо-КГ
- ▶ г) остеомиелит(чаще в позвоночнике, костях таза, стоп) – лихорадочный синдром часто единственное проявление в дебюте заболевания; ориентирами, позволяющими предположить остеомиелит, могут быть указания в анамнезе на травмы скелета, занятия спортом, балетом и др.; для верификации диагноза обязательны рентгенологическое исследование соответствующих участков скелета, КТ, радиоизотопное сканирование костей с помощью ⁹⁹Tc и других изотопов, биопсия кости

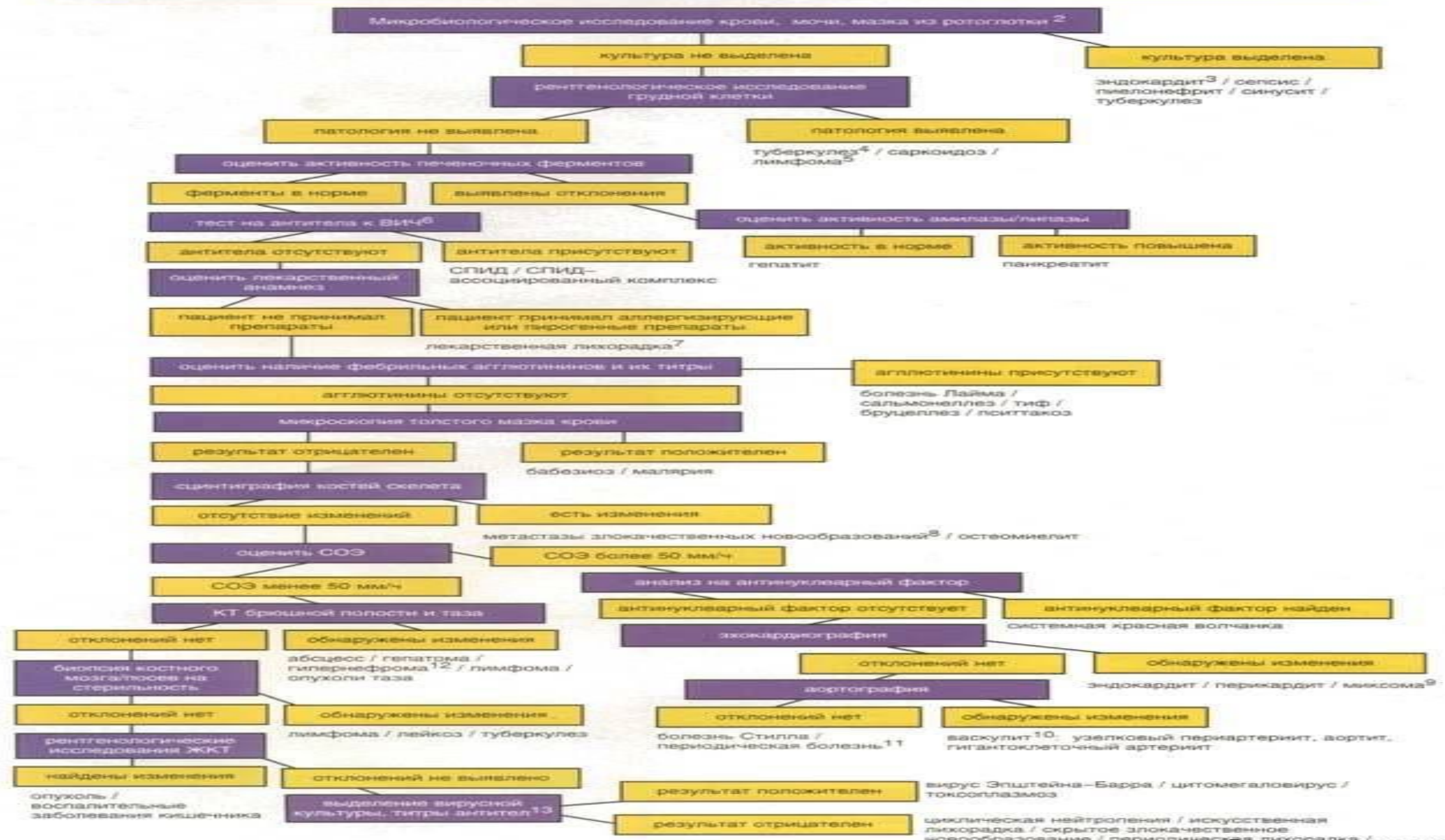
- ▶ опухолевые заболевания - с учетом вероятности наличия при ЛНГ опухоли любой локализации онкологический поиск должен быть нацелен не только на самые уязвимые "опухолевые мишени", но и на другие органы, особенно учитывая минимальные местные проявления заболевания в начальных стадиях; на опухоль могут указывать ряд неспецифических симптомов (рецидивирующая эритема, гипертрофическая остеоартропатия, мигрирующий тромбофлебит и др. паранеопластические проявления); онкопоиск у больных с ЛНГ должен включать неинвазивные методы обследования (УЗИ, КТ, МРТ), радиоизотопное сканирование л.у., скелета, органов брюшной полости, пункционные биопсии, эндоскопические методы, в том числе лапароскопию, иммунологические методы исследования для выявления некоторых специфических опухолевых маркеров (α-фетопротеина при первичном раке печени, СА 19-9 при раке поджелудочной железы, СЕА при раке толстой кишки, PSA при раке предстательной железы и др.

- ▶ системные заболевания – лихорадка часто предшествует суставным или системным поражениям; важно правильно оценить все симптомы, даже если они кажутся неспецифическими и связываются с самой лихорадкой (миалгии, мышечная слабость, головная боль и др. могут указывать на дерматомиозит, ревматическую полимиалгию, височный артериит и др.); при высокой вероятности системного заболевания возможно пробное лечение ГКС в малых дозах (15–20 мг/сут).

- ▶ прочие заболевания
 - а) тромбофлебит глубоких вен конечностей, таза, рецидивирующие ТЭЛА – в анамнезе недавние роды, костные переломы, операции, МА, СН; лихорадка купируется гепарином в течение 48-72 ч
 - б) лекарственные лихорадки (АБ, цитостатики, хинидин, карбамазепин, галоперидол, ибупрофен, аллопуринол и др.) – может возникать через различные промежутки времени (дни, недели) после назначения ЛС, исчезает после отмены препарата в течение нескольких дней



Лихорадка неясного генеза ¹



9. Лекарственная болезнь

- Чаще лекарственная лихорадка наблюдается при лечении **антибиотиками и сульфаниламидами, хинидином, барбитуратами, новокаиномидом, допегитом**. Возможно повышение температуры тела до 39–40 °С. Интоксикация обычно не выражена. Характерна хорошая переносимость высокой лихорадки. Иногда при лечении **апрессинном (гидралазином)** присоединяются кожные аллергические проявления – волчаночноподобные синдромы.
- **В крови** - лейкоцитоз, эозинофилию. Наиболее убедительное доказательство лекарственного генеза лихорадки – быстрая (обычно за ближайшие 48 ч) нормализация температуры тела после отмены препарата.

7. Хронический гепатит

- Может протекать с гипертермией в качестве ведущего симптома, иногда – и без существенного увеличения печени. Поэтому в план обследования больных с лихорадкой неясного генеза должны быть включены **функциональные пробы печени, ее сканирование**. В сомнительных случаях производятся **лапароскопия и биопсия печени**. Оценка состояния печени обязательна, если по поводу лихорадки неясного генеза делается **пробная диагностическая лапаротомия**.

1. Инфекционные заболевания

1.1. Брюшной тиф и паратифы

- **Ступенеобразное повышение температуры тела в первые 5–7 суток (так называемое разогревание).** Период разгара - 2–3 недели, затем 1–2 недели нормальная температура тела, затем - рецидивы лихорадки, упорная и ранняя бессонница, выраженная и нарастающая головная боль.
- **Объективно:** заторможенность и депрессия, бледность лица, сухость кожи, относительная брадикардия, реже – дикротия пульса. Гепато - и спленомегалию с 5–7-х суток. Язык утолщен, обложен белым налетом, края и кончик его ярко-красные. Вздутие живота, урчание и болезненность в правой подвздошной области, там же – притупление перкуторного звука (симптом Падалки). С 8–9-х суток необильная бледно-розовая розеолезная сыпь, преимущественно на животе.

2.10. Сепсис

- **Диагностика:** выделение возбудителя из крови. При соблюдении правил:
- **взятие крови на посев на высоте озноба или за час до предполагаемого повышения температуры тела**
- исследование не на фоне антибактериальной терапии, многократность исследования (не менее 5 раз), учет 2-3 положительных результатов с выделением одного и того же возбудителя
- **достаточно большой объем крови (20–25 мл)**
- **параллельное выделение флоры из инфекционного очага, если он имеется**
- применение специальных методик культивирования для выделения анаэробной флоры, посев артериальной крови, полученной путем пункции бедренной артерии (при этом значительно повышается частота высева микрофлоры: более 90 %).

| Клинические признаки | Критерии дифференциального диагноза/дифференцируемые заболевания | | | | |
|---|---|--|-----------------------|--|--------------------|
| | Лептоспироз | ГЛПС | Грипп | Сыпной тиф | Острый пиелонефрит |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Начало | Острое, бурное | Острое, бурное | Острое | Острое, подострое | Острое |
| Лихорадка 38 °С и более | Характерна | Характерна | Характерна | Характерна | Характерна |
| Озноб | Сильный | Характерен | В первый день болезни | Познабливание в первые 2-3 дня | Характерен |
| Мышечные боли | Выраженные миалгии, резкие в икроножных мышцах | Ощущение разбитости | Ломота в мышцах | Не характерны или незначительны | Не характерны |
| Боли в пояснице | Характерны | Сильные | Не характерны | Не характерны | Сильные |
| Гиперемия лица, инъекция сосудов склер, склерит | Характерны | Выражены | Умеренно выражены | Выражены | Не характерны |
| Катаральные явления | Не характерны | Не характерны | Характерны | Не характерны | Не характерны |
| Сыпь на теле | Может наблюдаться эфемерная пятнисто-папулезная с 3-5 дня болезни | Может наблюдаться петехиальная, необильная на груди, в подмышечн | Не характерна | Обильная, розеолезно - петехиальная с 4-6 дня болезни. | Не характерна |

Бруцеллез

- ▶ Основное отличие бруцеллёза — удовлетворительное самочувствие больных при температуре 39–40 °С, хотя при некоторых болезнях (лимфогранулематоз, туберкулёз) самочувствие также может оставаться удовлетворительным при высокой температуре. Для этих болезней характерны органические поражения: значительное увеличение какой-либо группы лимфатических узлов, изменения в лёгких.

Малярия

- ▶ Заболевание может начинаться остро или с непродолжительных продромальных явлений - недомогания, субфебрилитета, головной боли. В течение первых дней лихорадка носит ремиттирующий характер, в дальнейшем становится интермиттирующей. Типичный пароксизм малярии развивается на 3-5-й сутки и характеризуется последовательной сменой фаз: озноба, жара и пота. Приступ начинается обычно в первой половине дня с потрясающего озноба и нарастания температуры тела, которые вынуждают больного лечь в постель. В эту фазу отмечается тошнота, головные и мышечные боли. Кожа становится бледной, «гусиной», конечности холодными; появляется акроцианоз.
- ▶ Через 1-2 часа фаза озноба сменяется жаром, что совпадает с повышением температуры тела до 40-41 °С. Возникают гиперемия, гипертермия, сухость кожи, инъекция склер, жажда, увеличение печени и селезенки. Может отмечаться возбуждение, бред, судороги, потеря сознания. На высоком уровне температура может удерживаться до 5-8 и более часов, после чего происходит профузное потоотделение, резкое снижение температуры тела до нормального уровня, что знаменует собой окончание приступа лихорадки при малярии. При трехдневной малярии приступы повторяются каждый 3-й день, при четырехдневной – каждый 4-й день и т. д. К 2-3-й неделе развивается гемолитическая анемия, появляется субиктеричность кожи и склер при нормальной окраске мочи и кала.

ХОЛАНГИТ

Острая форма заболевания имеет несколько другую симптоматику. Точнее она обладает более острым течением. В большинстве случаев человека донимают диспепсические расстройства, которые протекают без лихорадки и желтухи. Болевой синдром отсутствует. В промежутках между обострениями, симптоматика способна полностью отсутствовать. Если поражена еще и печень, то ко всем признакам прибавляются еще и те, которые соответствуют паренхиматозной желтухе.

Порой болезнь может начаться подобно сепсису. Так, человека донимают чередующийся между собой озноб и лихорадка. Тяжелая форма сопровождается септическим шоком и почечной недостаточностью. Периодичность лихорадки зависит от возбудителя, который спровоцировал заболевание. Крайне сложно проходят пневмококковые холангиты. Как только желчная гипертензия снижается, симптоматика исчезает. Во время обострения печень способна увеличиваться в размерах.

При хроническом течении все сопровождается тупыми болями, чувством давления, зудом, легкой желтушностью слизистых оболочек. Часто проявляет себя немотивированный субфебрилитетом. У пожилых людей наблюдается выраженный астенический синдром. Для него характерна лихорадка и боли.

Тиреотоксикоз

- ▶ Субфебрильная температура является почти правилом, но повышения температуры до 40° наблюдаются только при тиреотоксическом кризе, при котором усиливаются все симптомы. Явления хорошо поддаются лечению йодом (люголевский раствор в дозе 50—200 мг).

Болезнь Крона

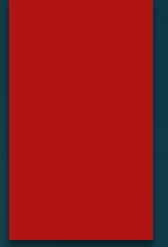
- ▶ Общего типа симптомы этого заболевания возникают на фоне актуальных расстройств в работе иммунной системы, а также на фоне интоксикации. Соответственно, к отмеченным выше симптомам можно также добавить лихорадку, общее недомогание и слабость. Лихорадка в частности нередко провоцируется уже гнойными осложнениями, образовавшимися в результате самой болезни Крона, температура при ней может достигать 40°C.

Подпеченочный абсцесс

- ▶ Температура сильно повышена, присутствуют симптомы общей интоксикации: слабость, тошнота и рвота. Также может наблюдаться желтушность склер и слизистых, которая увеличивается со временем.

- ▶ Повышение температуры тела – характерный симптом обострения при бронхоэктатической болезни. Чаще всего он указывает на вовлечение в воспалительный процесс паренхимы легкого (альвеолярных мешочков) и параллельное развитие пневмонии. Данный симптом возникает из-за попадания в кровь токсичных веществ. Эти вещества частично выделяются микробами в очаге инфекции, частично проникают в кровоток в процессе рассасывания гноя.
- ▶ Обычно температура держится на субфебрильном уровне (37 – 38 градусов) в течение нескольких дней или недель. Она реагирует на прием жаропонижающих средств, но до нормы снижается редко. Иногда быстрое накопление гноя ведет к повышению температуры до 39 градусов. Она спадает после откашливания большого количества гноя. Это характерно именно для бронхоэктатической болезни, но наблюдается далеко не у всех пациентов.

ОРЛ



- ▶ Повышение температуры
- ▶ Как только антитела начинают поступать в кровь, они взаимодействуют со стрептококками и с антигенами соединительной ткани организма хозяина, вызывая системный воспалительный процесс. В очаг воспаления мигрируют лейкоциты (нейтрофилы, моноциты, базофилы), которые выделяют биологически активные вещества (главным образом серотонин и гистамин), что и обуславливает повышение температуры.
- ▶ Чем сильнее больной человек сенсibilизирован к инфекции, тем быстрее будет развиваться воспалительный процесс и тем выраженнее будет температурная реакция организма. В тяжелых случаях температура тела может повышаться до 38 - 39°C и выше, сопровождаясь обильным потоотделением, общей слабостью, сонливостью, головными и мышечными болями.
- ▶
- ▶ Стоит отметить, что у взрослых людей данный симптом менее выражен, а у пожилых может и вовсе отсутствовать, что связано с уменьшением активности иммунной системы в старческом возрасте.

Литература:

- ▶ Брызгунов И. Инфекционные и неинфекционные гипертермии. — «Медицинская газета», 2001, № 89 и 90.
- ▶ 2. <http://cito.medcity.ru/sreports.html>
- ▶ 3. Померанцев В.П. Острые лихорадочные состояния неясного происхождения в амбулаторной практике. — ж. Терапевтический архив, 1993, № 6, стр. 77-80.
- ▶ 4. Марино П. Интенсивная терапия. / пер. с англ. дополненный. / гл. ред. А.И.Мартынов. — М.: «ГЭОТАР-Медицина», 1998. — 640 с.
- ▶ 6. <http://www.spruce.ru/symptoms/febris/03.html>
- ▶ 7. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: Справочное руководство для врачей. — М.: «Медицина», 1987. — 592 с.
- ▶ 8. Мадьяр И. Дифференциальная диагностика заболеваний внутренних органов. В 2-х томах. Пер. с венгр. — Будапешт: Изд-во академии наук Венгрии, 1987.
- ▶ 9. Мёрта Дж. Справочник врача общей практики. Пер. с англ. — М.: «Практика», 1998. — 1230 с.