

Лихорадка неясного генеза

Определение

- Лихорадка $> 38^{\circ}$
- Длительность лихорадки > 3 недель или периодические подъемы температуры в течение этого срока
- Обследование серологическими, культуральными и лучевыми методами в течение недели не привело к установлению диагноза

Petersdorf and Beeson, 1961

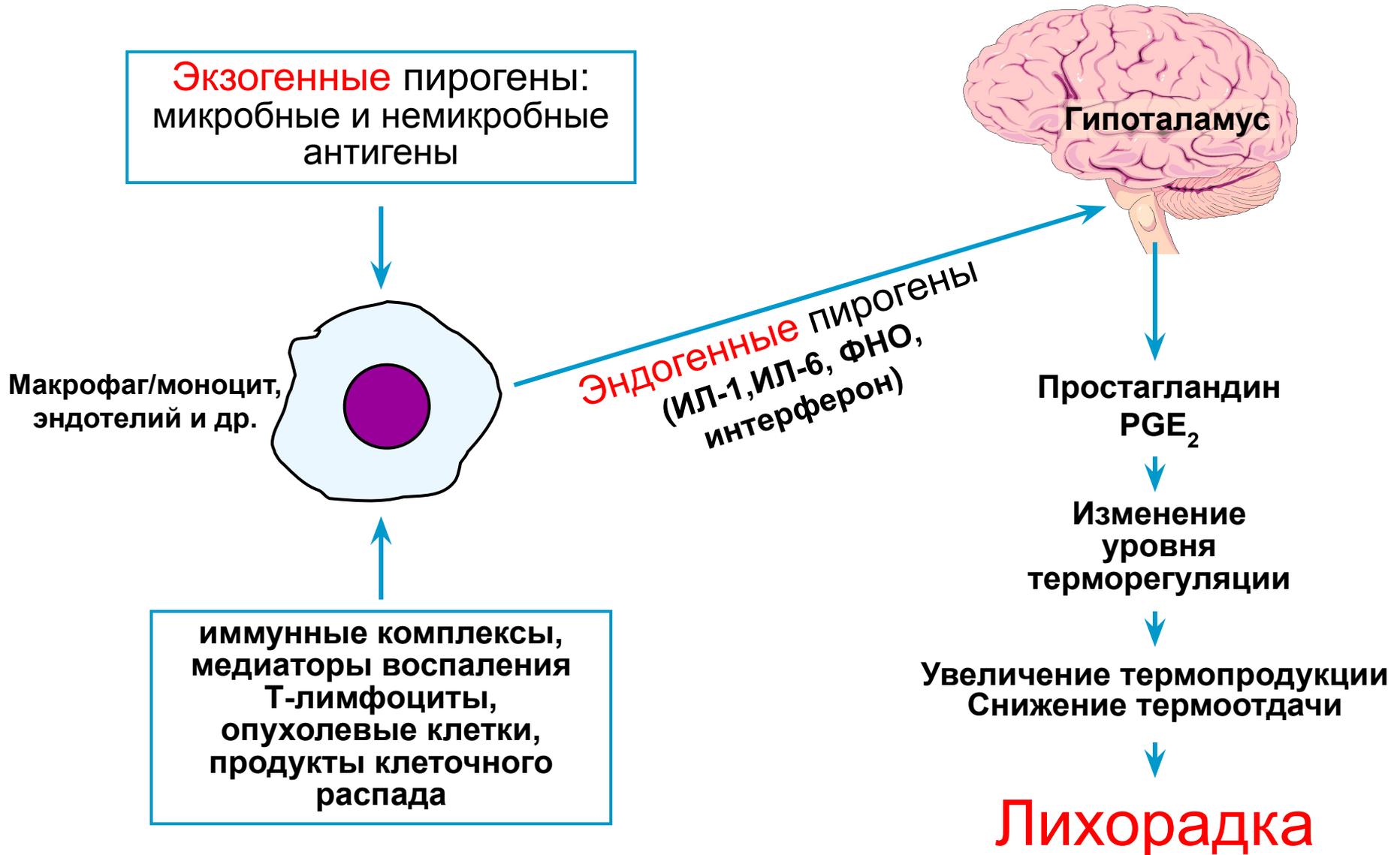
Причины

- Генерализованные или локальные инфекции (30-40%)
- Злокачественные опухоли (20-30%)
- Ревматические болезни (10-20%)
- Остальные (15-20%)
- В 5-15% случаев, несмотря на тщательное обследование, причина лихорадки остается неизвестной.

Если состояние пациента с ЛНГ стабильно, а интенсивное исследование не выявило причину болезни, целесообразно установить наблюдение терапевта и инфекциониста, не продолжая дальнейшее инвазивное исследование.

У большинства больных с неустановленной причиной ЛНГ - хороший прогноз и лихорадка исчезает самостоятельно.

Патогенез лихорадки



Спектр заболеваний, протекающих по типу ЛНГ, зависит от:

Возраста

В молодом возрасте – инфекция, в пожилом – опухоли, височный артериит, туберкулёз

Длительности лихорадки

Чем дольше лихорадка, тем менее вероятна инфекция и более вероятна злокачественная опухоль.

Однако, при длительности $t > 1$ года вероятность опухоли также снижается, наиболее вероятны гранулематозы (саркоидоз, болезнь Крона, височный артериит +ревматическая полимиалгия)

Прогресса в области диагностики

Серологические тесты – снизили значимость ВИЧ-инфекции и ревматических болезней (СКВ, РА, ЮРА)

Методы визуализации (КТ, МРИ, УЗИ) – опухолей, абсцессов.

Других причин

Распространения ВИЧ и цитомегаловирусной и др. оппортунистических инфекций

Снижения значимости ревматической лихорадки

Причины ЛНГ

Инфекции (30-40%)

ТБЦ (особенно внелегочный)

Абсцессы брюшной полости,
малого таза, перидонта

Инфекционный эндокардит

Остеомиелит

Синусит

Простатит

Вирусы: ЦМВ, Эпштейн-Бар,

ВИЧ, гепатита В и С

Болезнь Лайма (боррелиоз)

Грибы

Разные (15-20%)

Лекарственная лихорадка

Осложнения цирроза

Псевдолихорадка

Гепатит (алкогольный,
аутоиммунный)

Тромбоз глубоких вен

Саркоидоз

Ревматические заболевания (10-20%)

Синдром Стилла

Ревматическая полимиалгия

Височный артериит

Ревматоидный артрит

Ревматическая лихорадка

Болезнь Крона, НЯК

Реактивный артрит

СКВ

Васкулиты

Злокачественные опухоли (20-30%)

Хронический лимфолейкоз

Лимфомы

Рак почки, толстой кишки, печени,
поджелудочной железы

Метастазы опухолей

Миелодиспластический синдром

Саркомы

Классификация ЛНГ

1. Классическая
2. Нозокомиальная
3. При иммунодефиците
4. При ВИЧ- инфекции

Классификация ЛНГ

Тип ЛНГ	Критерии	Этиология
Классическая	Лихорадка > 38,3° Продолжительность > 3 недель Безрезультатное обследование в течение ≥ 7 дней	инфекция опухоли ДЗСТ
Нозокоми-альная	Лихорадка > 38,3° Нахождение в госпитале ≥ 24 часов Отсутствие лихорадки до госпитализации	энтероколит (<i>Clostridium difficile</i>), лекарства, ТЭЛА, септический тромбофлебит, синусит
При иммуно-дефиците	Лихорадка > 38,3° Нейтрофилы ≤ 500 в 1 мм ³	бактериальная и оппортунистическая инфекция, аспергиллёз, кандидоз, вирус герпеса
При ВИЧ-инфекции	Лихорадка > 38,3° Продолжительность > 4 недель для амбулаторных и >3 дней для госпитализированных больных Подтвержденная ВИЧ-инфекция	ЦМВ, <i>Mycobacterium avium</i> -комплекс, пневмония (<i>Pneumocystis carinii</i>) лекарства, саркома Капоши, лимфома

Анамнез

Сбор всех жалоб, даже прекратившихся на момент опроса

Тщательный опрос по органам и системам

Информация о перенесенных заболеваниях и операциях

Семейный анамнез

Прививки

Профессиональный анамнез

Сведения о путешествиях

Особенности питания (молочные продукты)

Сведения о принятых лекарствах и пищевых добавках

Сексуальный анамнез

Особенности отдыха

Контакты с животными

Объективное исследование

Измерение t° , исключение манипуляций с термометром (измерение t° в присутствии медперсонала, предпочтение электронным термометрам).

Тип лихорадки не имеет значения для постановки диагноза, за исключением 3- и 4-дневной малярии, которая легко диагностируется до истечения 1 месяца.

Бруцеллёз, боррелиоз, ЛГМ – проявляются возвратной лихорадкой.

Ежедневный физикальный осмотр: сыпь, артрит, появление и динамика сердечных шумов, симптомы раздражения брюшины, увеличение лимфоузлов, изменения на глазном дне, неврологическая симптоматика, пролежни, ягодичные инфильтраты

Сбор анамнеза

Физикальный осмотр

ОАК, ОАМ, рентген гр. клетки,
СРБ, биохимические ан. крови,
кровь на стерильность

УЗИ сердца, почек, забрюшинных л/у,
органов брюшной полости и малого таза

Инфекции

Опухоли

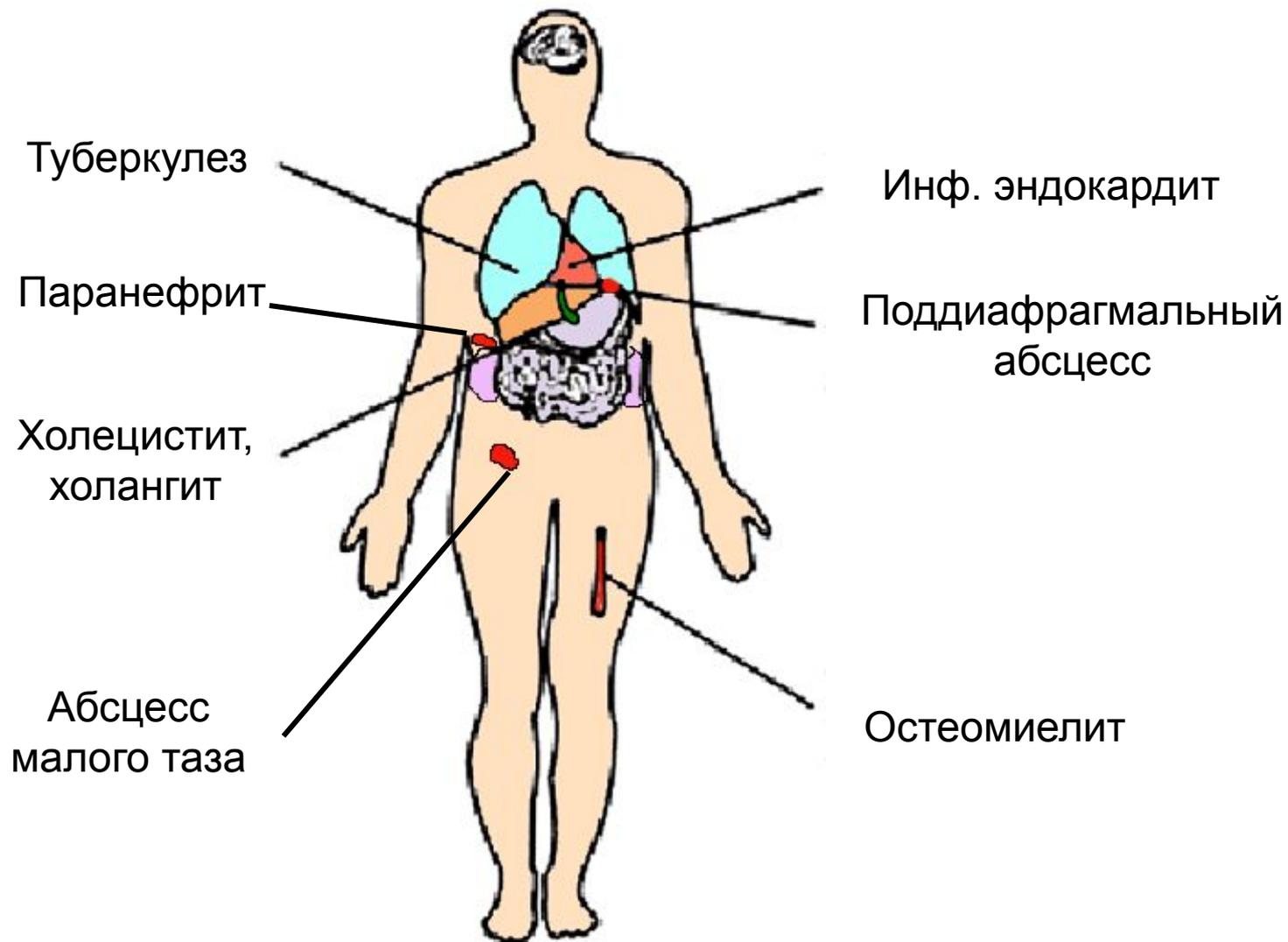
Аутоиммунные
заболевания

Ан. мочи и мокроты на стерильность, проба Манту, ИФА и ПЦР анализы на ЦМВ, вирус Э-Б и ВИЧ, ТЭЭ, R-графия придаточных пазух, люмбальная пункция, скintiграфия с Ga, лапароскопия, КТ органов брюшн. полости и малого таза, ПЭТ

Стернальная пункция, трепанобиопсия, эндоскопия, иммуноэлектрофорез белков крови, остеосцинтиграфия, маммография, лапароскопия, КТ органов гр. клетки, брюшной полости и малого таза, биопсия л/у и образований, скintiграфия с Ga, ПЭТ

Иммунограмма, АНА, РФ, биопсия л/у и височной артерии

Генерализованные и локальные инфекционные заболевания, сопровождающиеся длительной лихорадкой



Туберкулёз

Продолжает оставаться одной из частых причин ЛНГ

Возникновение ТБК часто является следствием реактивации первичных (старых) очагов лёгких

Типичные изменения в легких, анамнестические указания, данные бактериоскопии мокроты могут отсутствовать.

Формы ТБК, проявляющиеся ЛНГ

Милиарный ТБК легких

Внелегочный ТБК –

- лимфатических узлов (периферических, мезентериальных)
- серозных оболочек (перитонит, плеврит, перикардит)
- печени
- селезенки
- урогенитального тракта
- позвоночника.

Диагностика туберкулёза

Рентгенография грудной клетки

Туберкулиновые пробы

Исследование биологических материалов (мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, промывные воды желудка, экссудатов и др.)

Иммунологические исследования крови и др. биологических жидкостей (обнаружение специфических антигенов и антител.)

?

- ПЦР (100% специфичность)
- Фундоскопия для выявления ТБК- хориоретинита.
- Выявление кальцинатов селезенки (свидетельство перенесенного ТБК органов брюшной полости)
- Биопсия лимфоузлов и др.
- Лапароскопия с осмотром печени, брюшины и прицельной биопсией.
- Пробное лечение по меньшей мере двумя туберкулостатическими препаратами с обязательным включением изониазида.

При подозрении на ТБК не рекомендуется назначать глюкокортикоиды из-за опасности активации специфического процесса.

Рентгенография грудной клетки.



Миллиарный процесс в легких.

Туберкулёз почек. Выделительная урография.



Внелегочный туберкулез.

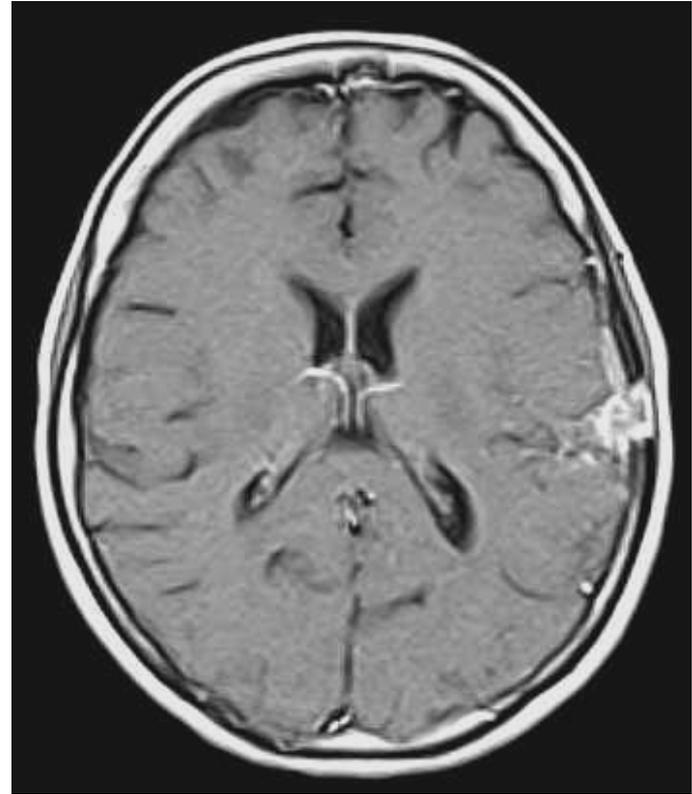
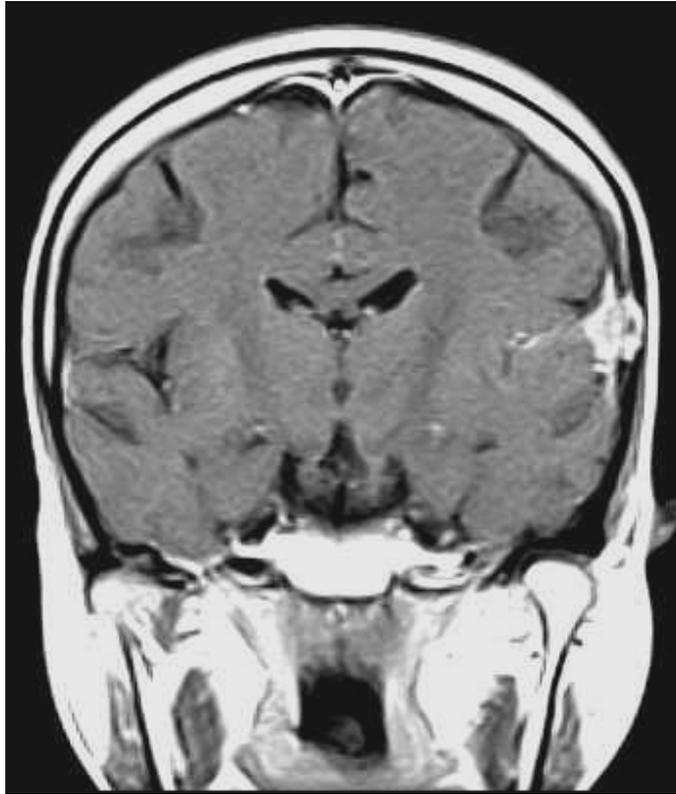


Обзорная рентгенография
брюшной полости.
Множественные кальцинаты.



КТ малого таза. ТБЦ мочевого пузыря.

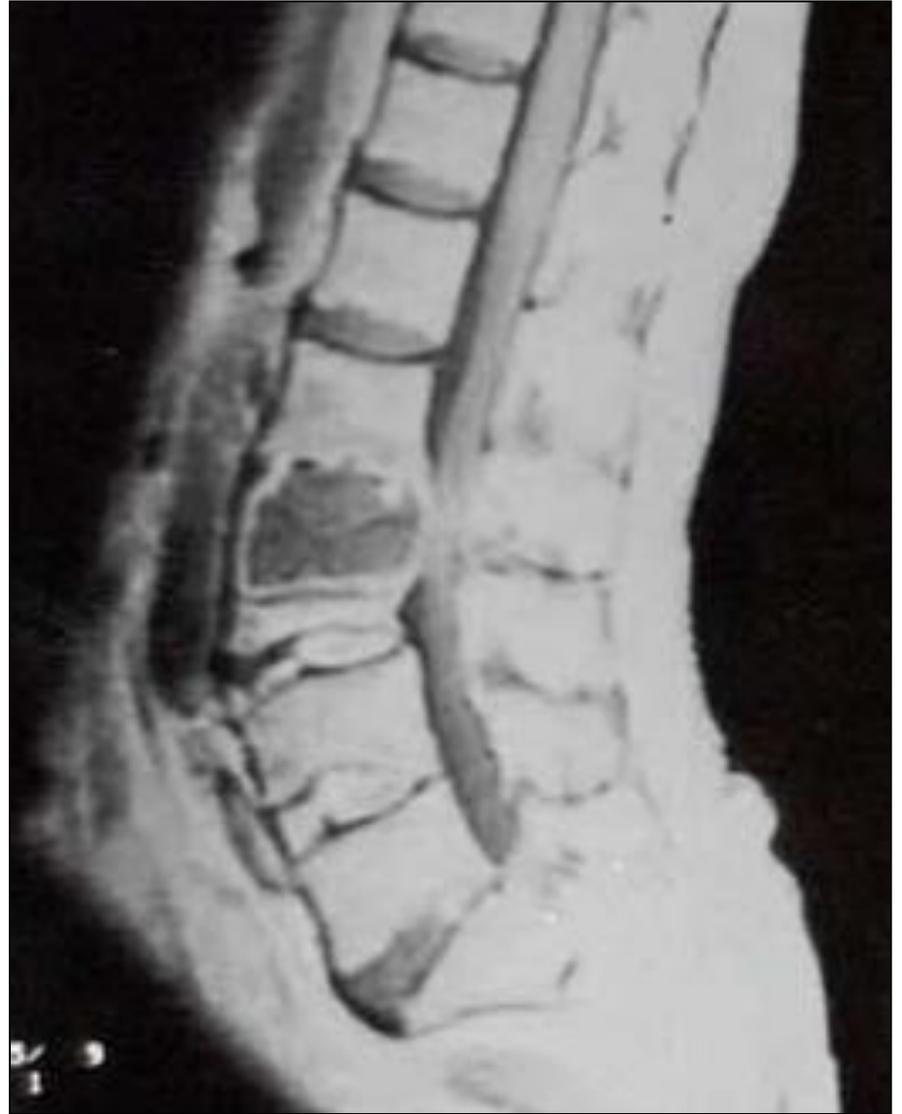
Туберкулезный лептоменингит.
МРТ головного мозга.



Туберкулез позвоночника

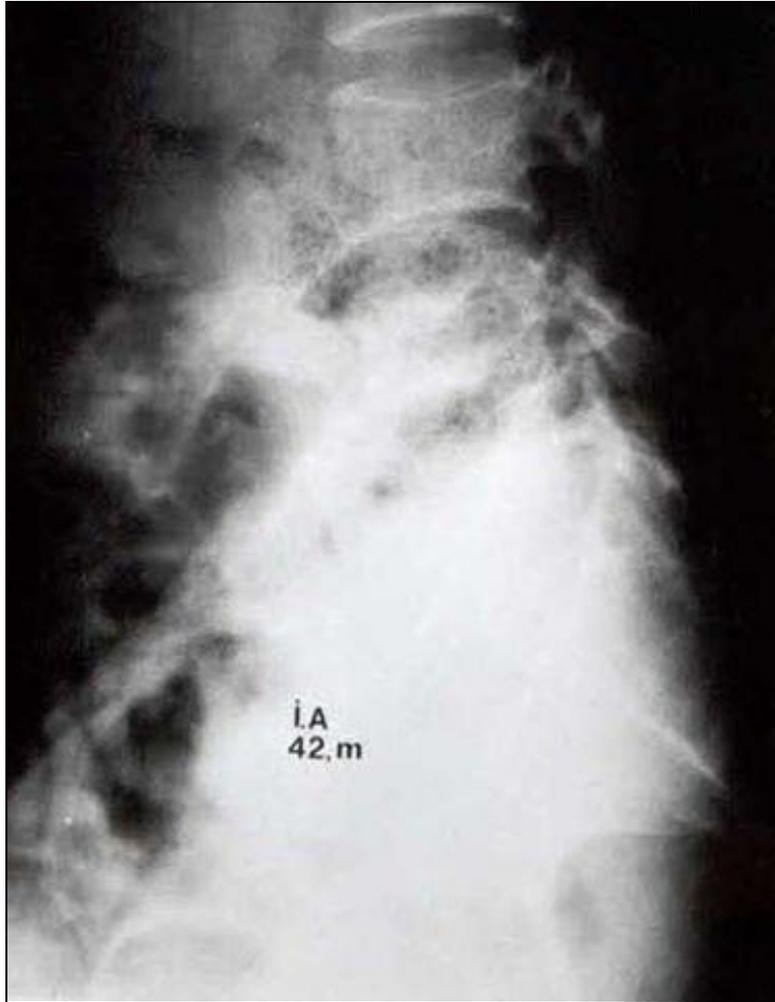


Рентгенография.

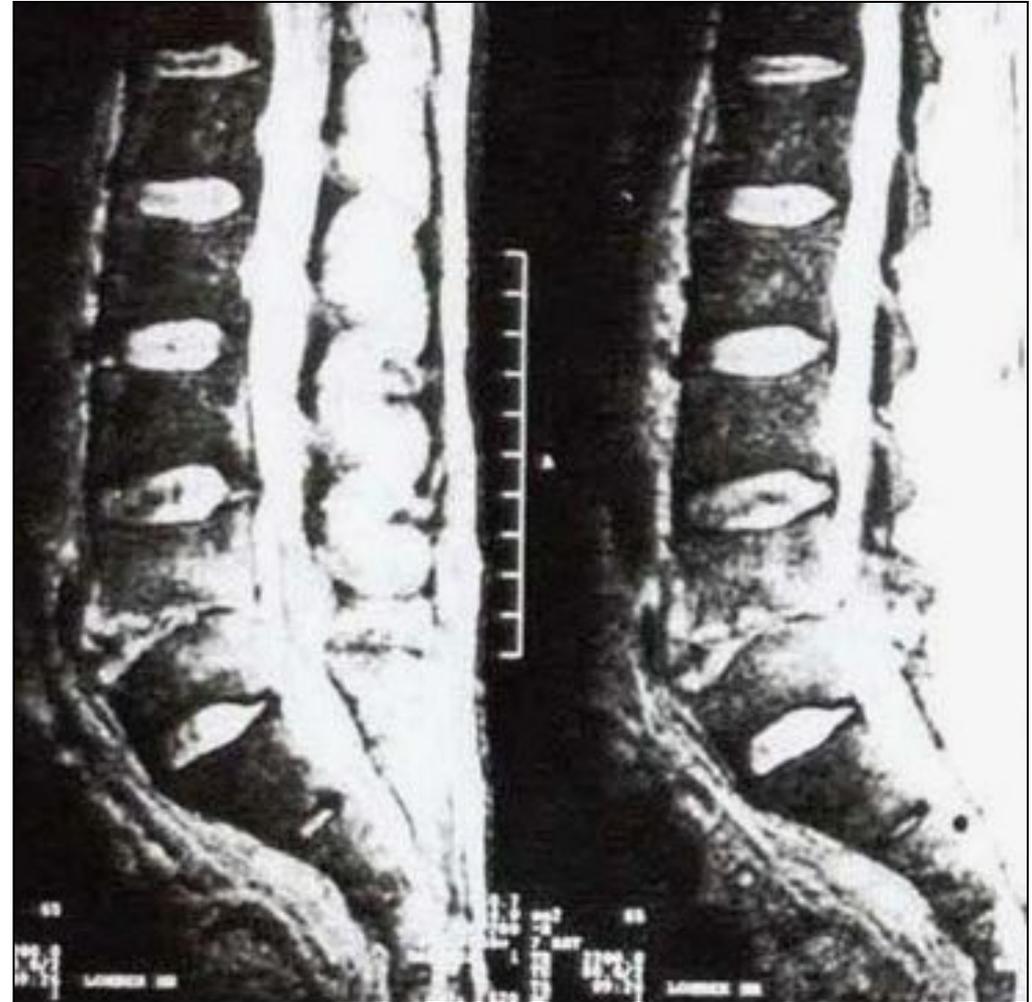


МРТ.

Туберкулез позвоночника

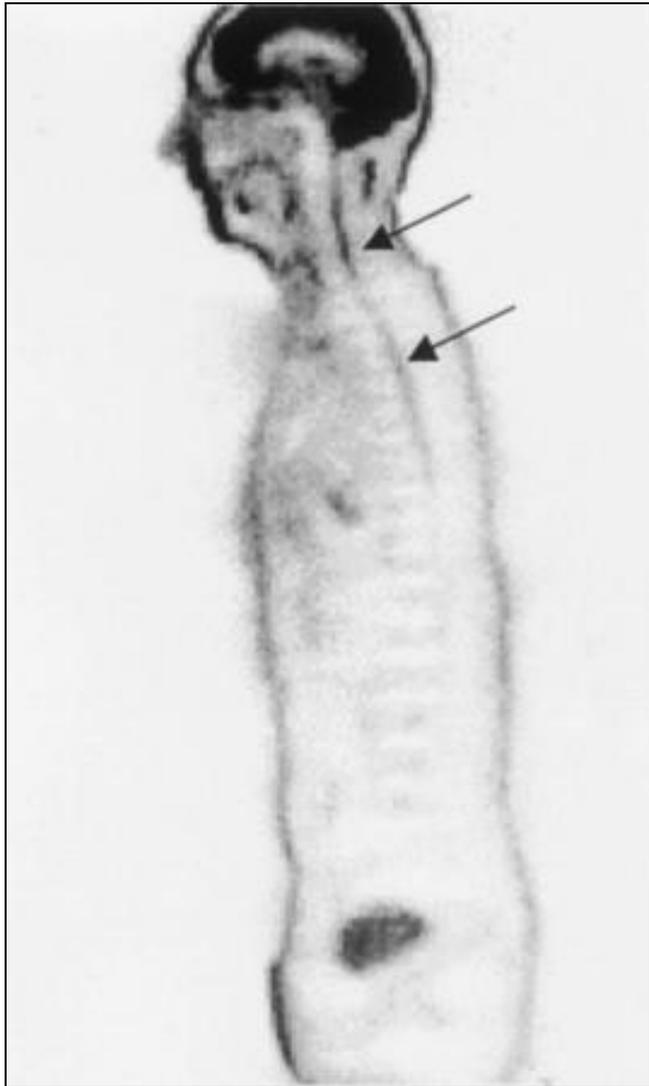


Рентгенография. Умеренное вовлечение тел L4-L5.



МРТ. Передний и задний абсцесс с выходом в эпидуральное пространство.

Туберкулез спинного мозга



Мужчина 51год

Лихорадка при отсутствии др. симптомов

Обследование безрезультатно

Антибактериальная терапия (-)

ПЭТ с ФДГ (см. снимок)

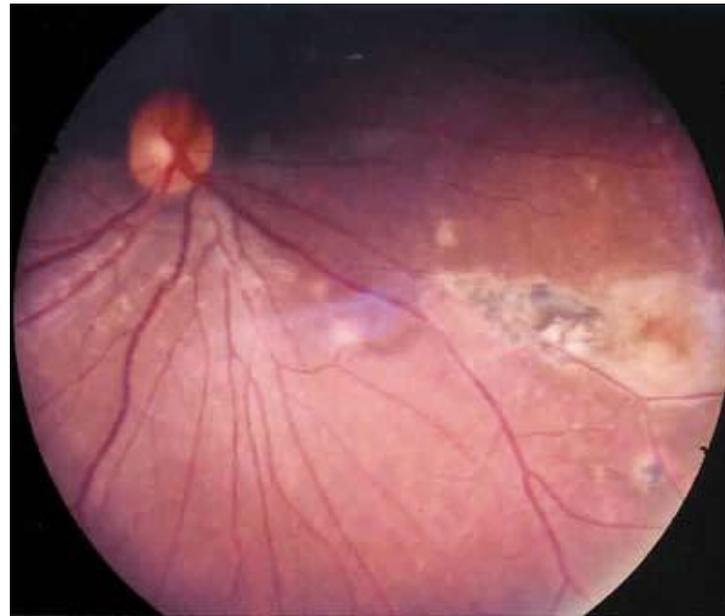
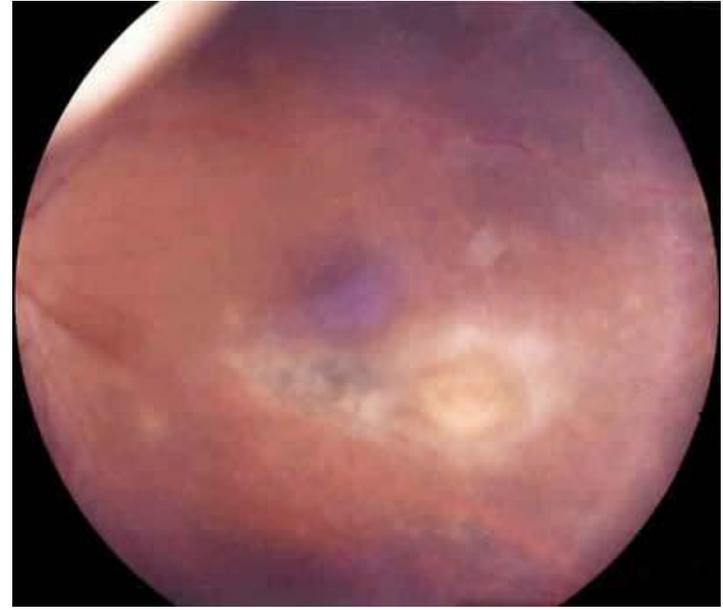
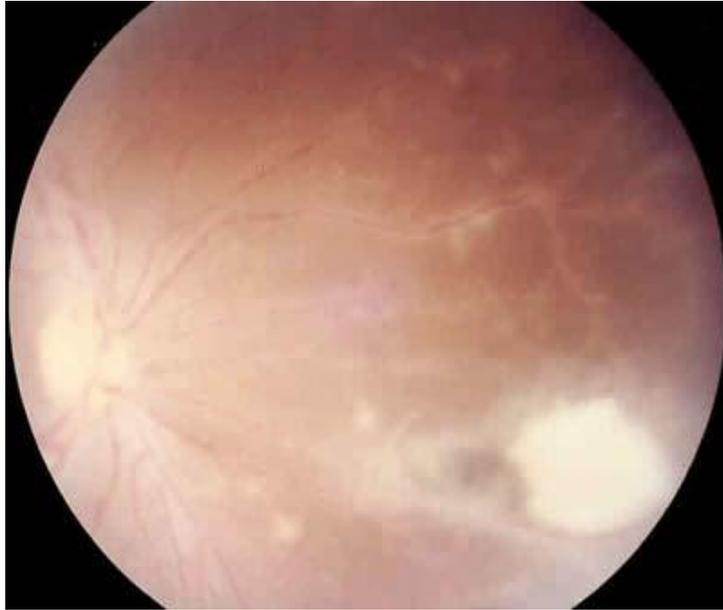
Люмбальная пункция:

Лмф 82%, белок 0,4 г/л, посев на БК (-)

Пункция спинного мозга: гранулемы с кислотоустойчивыми палочками

Терапия 3 противотуберкулезными препаратами (+)

Туберкулезный хориоретинит



Абсцессы

Наиболее частая локализация:

брюшная полость - поддиафрагмальный, подпеченочный, внутripеченочный, межкишечный

забрюшинное пространство - паранефральный абсцесс, апостематозный нефрит

малый таз - тубоовариальный

Предрасполагающие факторы:

Наличие в анамнезе травмы, дивертикулеза, перитонита, перфорации полых органов бр.полости, эндоскопии, гинекологических манипуляций, операций в брюшной полости

Возбудители: *Staph. aureus*, *streptococci*, *E. coli*, анаэробы.

Методы диагностики:

Посевы крови на стерильность

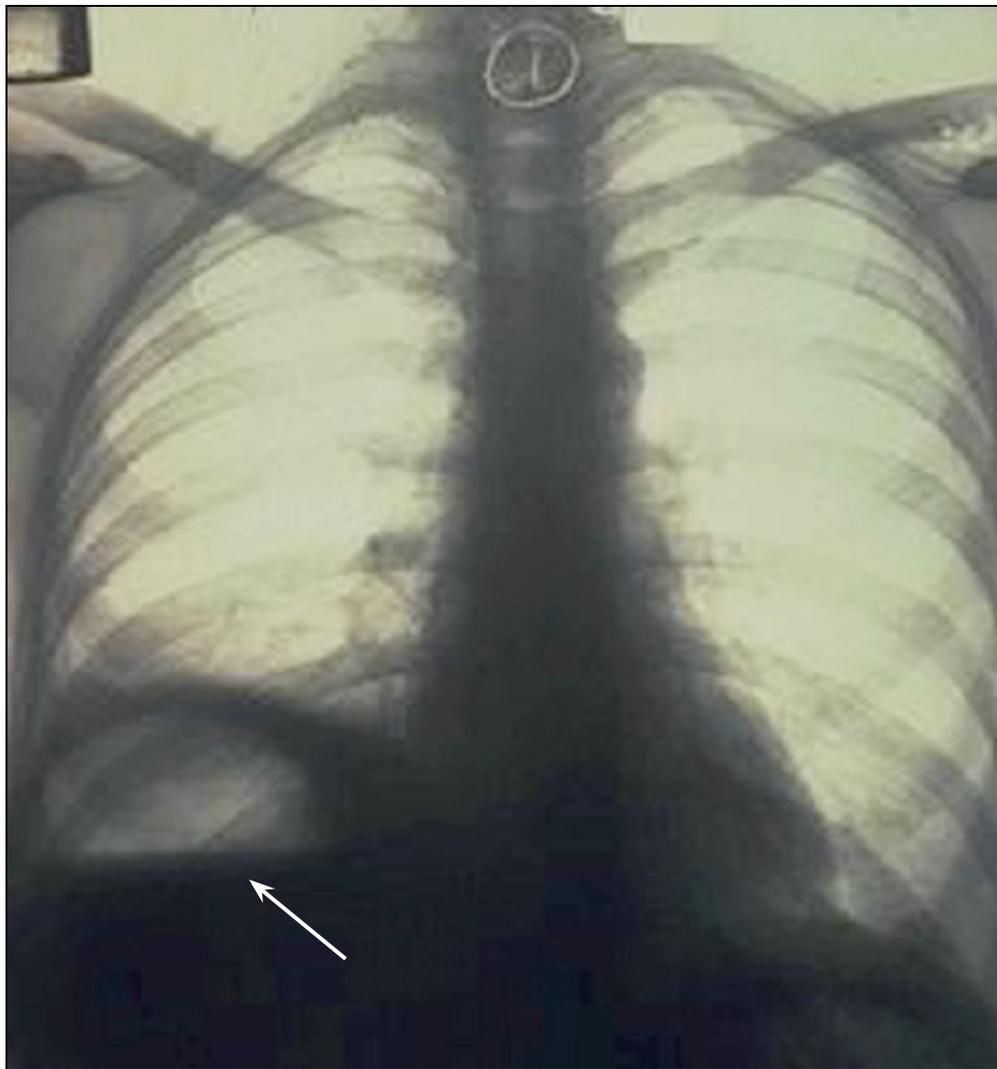
Сцинтиграфия всего тела с аутологичными лейкоцитами, меченными технецием - Tc^{99m} или индием - In^{111}

Сцинтиграфия всего тела с цитратом галлия Ga^{67}

Лапароскопия

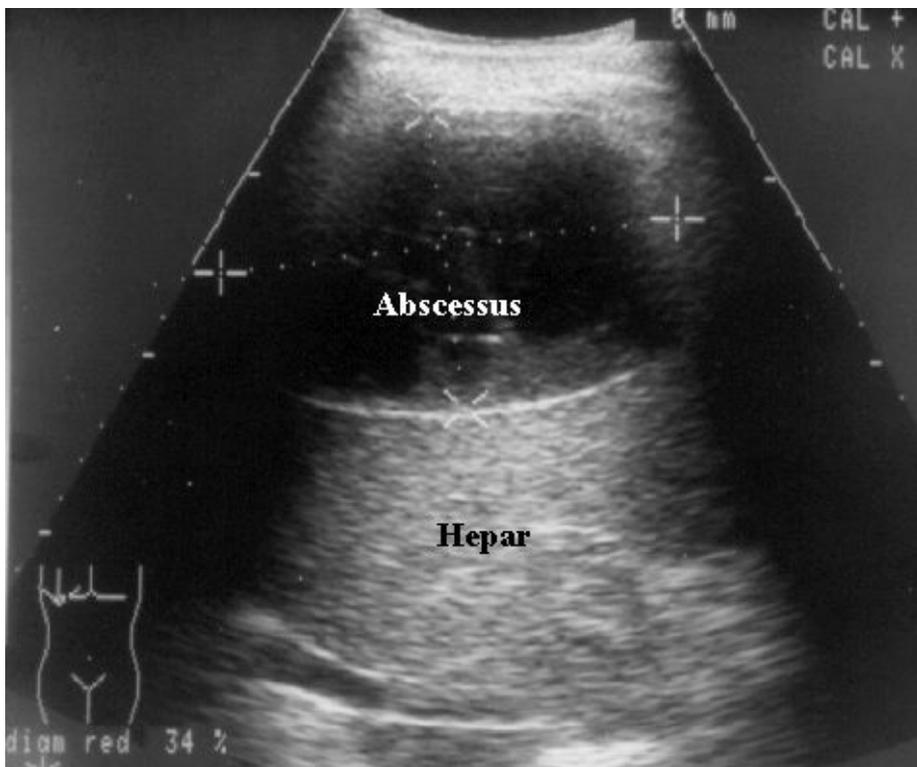
ПЭТ

Поддиафрагмальный абсцесс. Рентгенография грудной клетки.

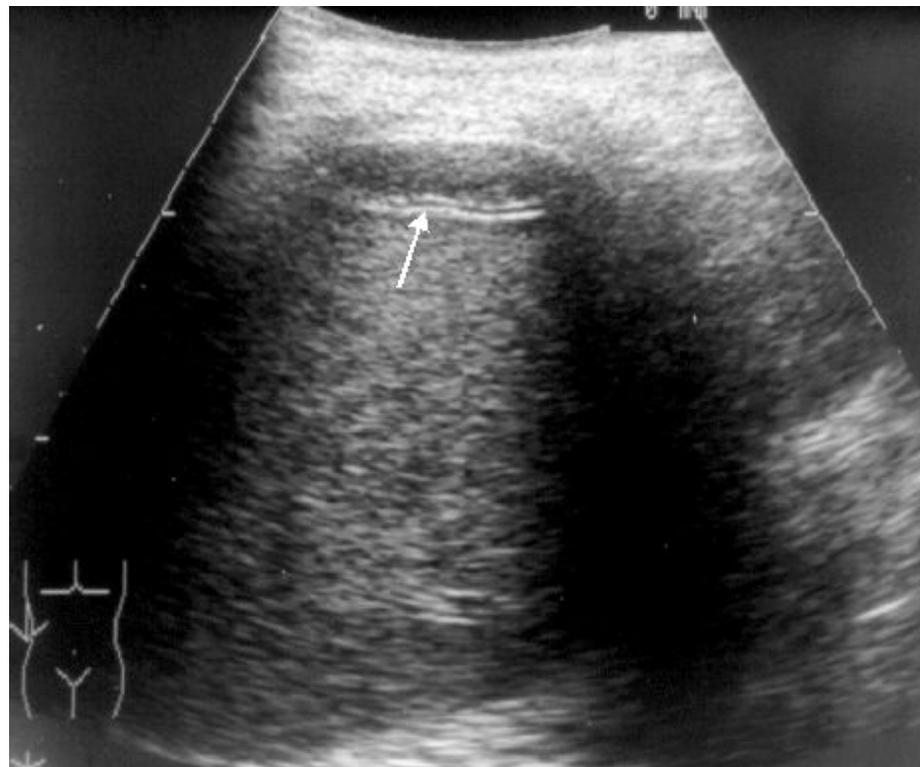


Полость с газом и горизонтальным уровнем жидкости под правой диафрагмой (абсцесс) у больного после пенетрации язвы 12-перстной кишки.

Поддиафрагмальный абсцесс. УЗИ

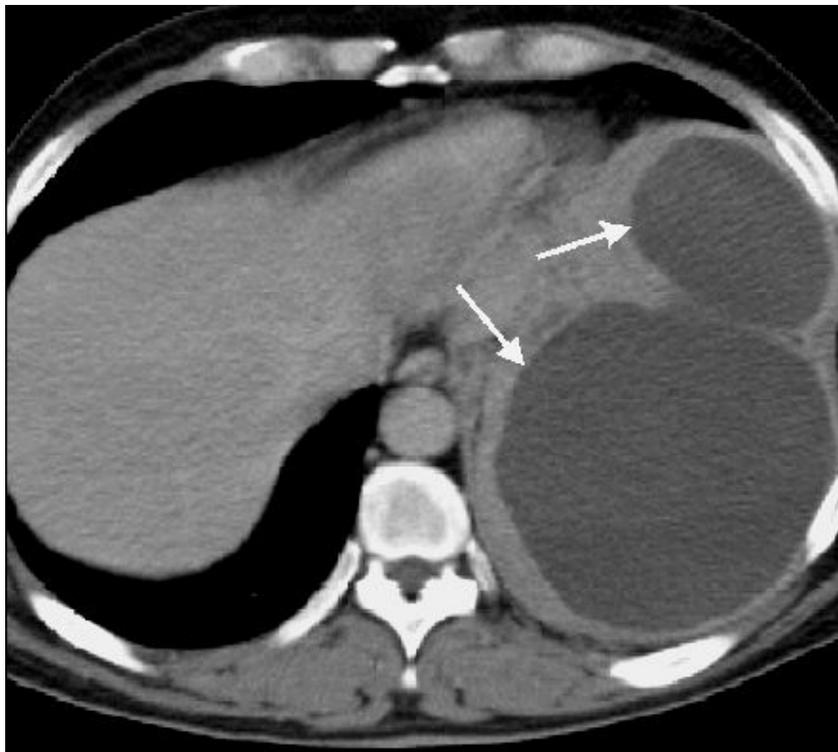


В-режим, косой межреберный доступ. Образование с четкими границами содержащее жидкость (абсцесс) в правом поддиафрагмальном пространстве.



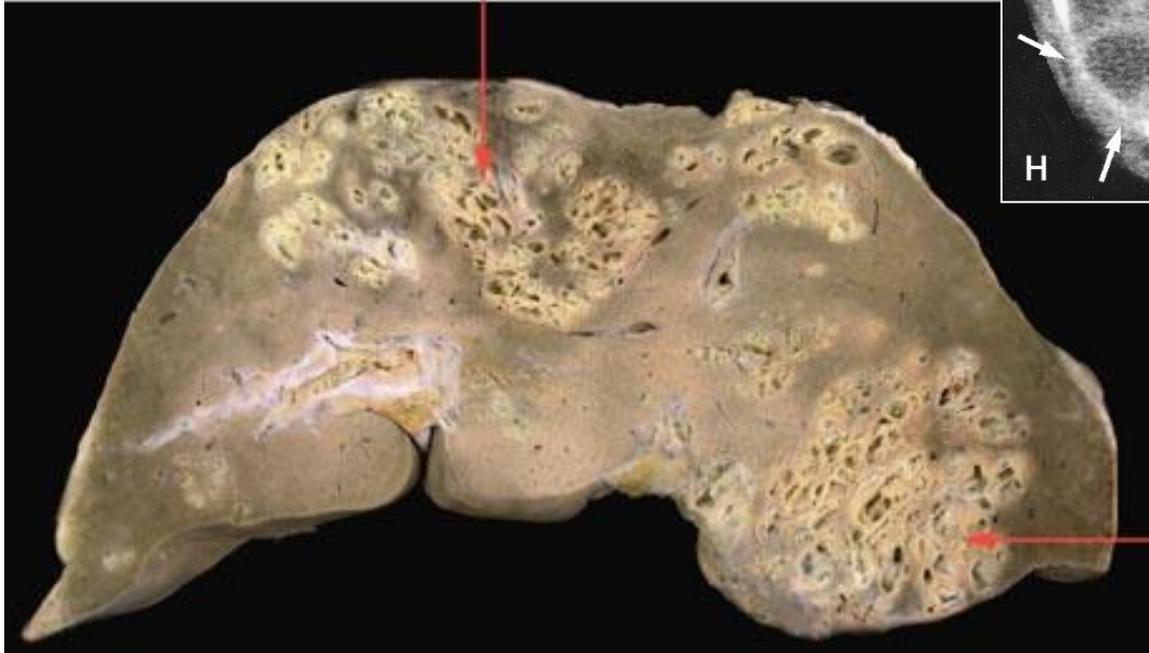
Полость абсцесса исчезла после установки дренажа (стрелка)

КТ. Поддиафрагмальные абсцессы.



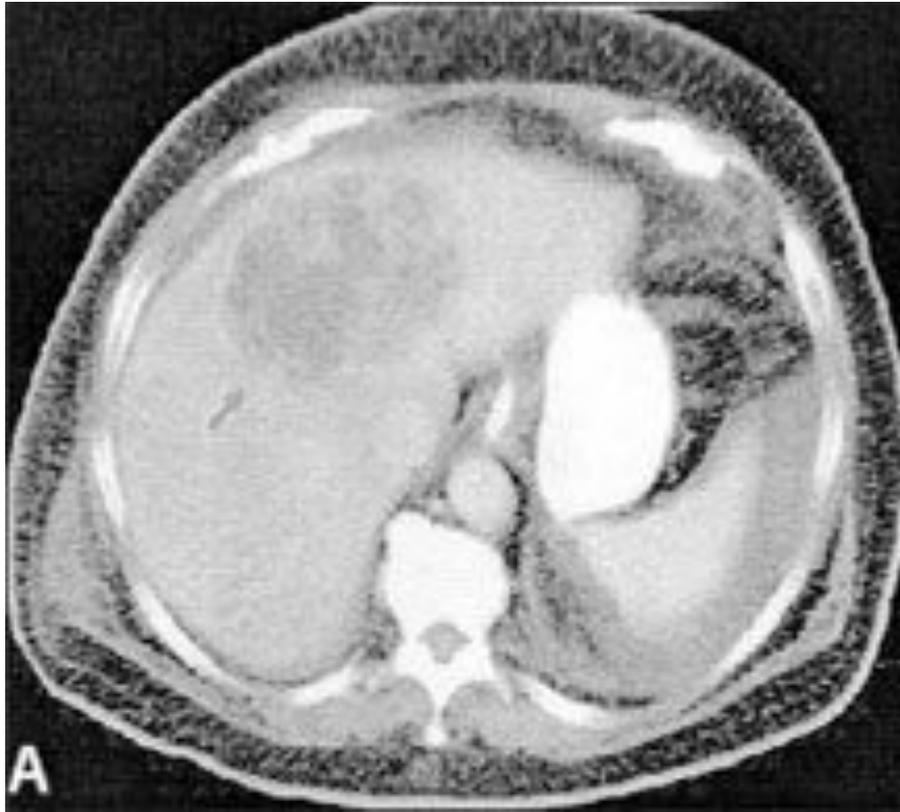
Абсцессы печени. Макропрепарат и КТ.

Некроз в центре с
образованием
полостей по периферии



Множественные
очаги в обеих
долях печени

Абсцессы печени. КТ брюшной полости с контрастированием.



А. Многокамерное образование в IVa сегменте печени размерами 9,4х 6,4см – абсцесс (стрелка).



В. То же после установки дренирующего катетера.

Паранефральные абсцессы (паранефрит)

Критерии:

Лихорадка + боли в пояснице

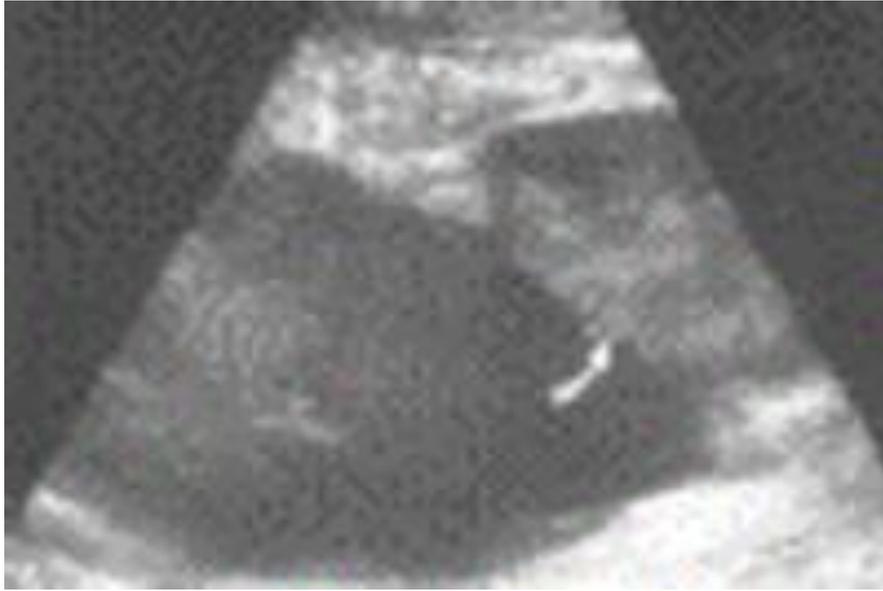
Нормальный анализ мочи

УЗИ часто неинформативна

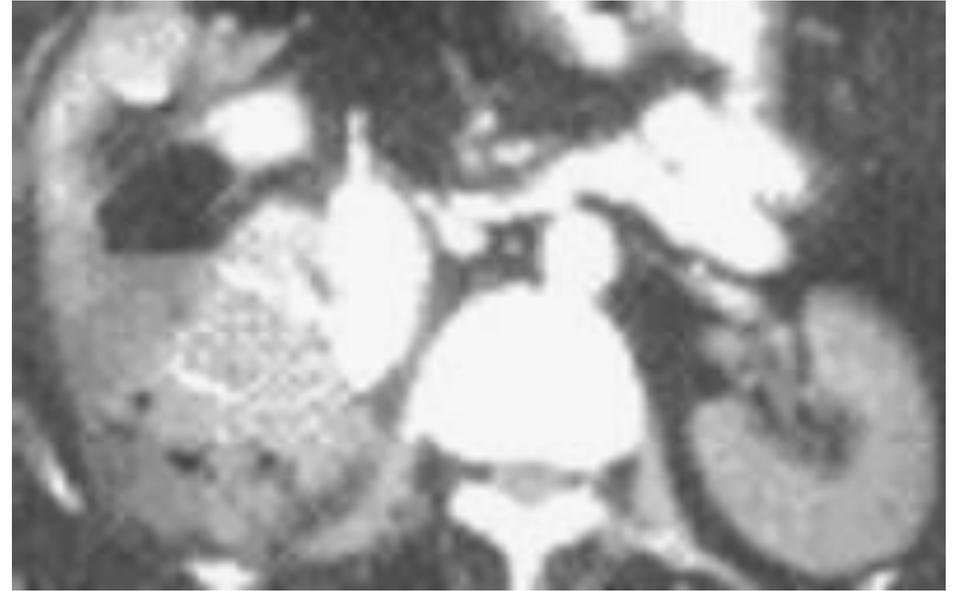
Возбудители:

Staph. aureus

Паранефрит



УЗИ выявляет анэхогенное скопление жидкости в паранефральной области (стрелка).



КТ выявляет паранефральный абсцесс с пузырьками газа.

Абсцессы м. psoas. КТ брюшной полости.



Двусторонние абсцессы м. psoas (стрелки).

Абсцессы малого таза

Предшествующий (месяцы, годы) аппендицит, подвздошный лимфаденит, остеомиелит костей таза.

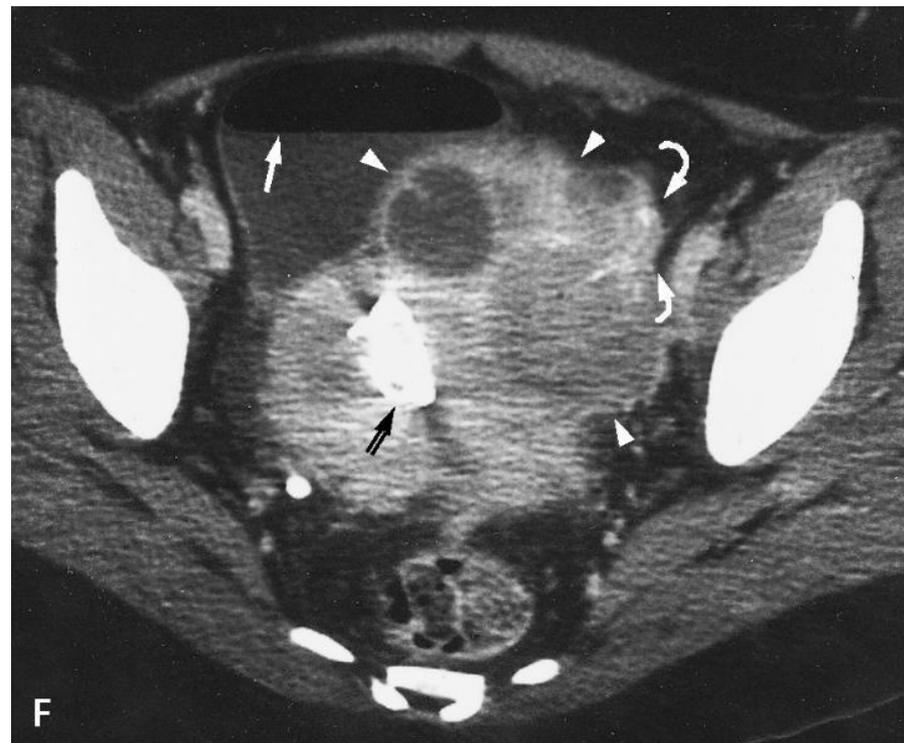
Тромбофлебит малого таза.

Сальмонеллёз кишечника

Возбудители:

Salmonella.

Актиномикоз мочевого пузыря. КТ.



Мочевой пузырь с утолщенными стенками включен в объемное образование в малом тазу, содержащее кальцинаты и газ.

Остеомиелит

Частота - 2 на 10 000

Этиология

staphylococcus aureus,
streptococcus,
pseudomonas aeruginosa
туберкулез, сифилис

Предрасполагающие факторы

Сахарный диабет, травма, в/в инъекции

Локализация: позвоночник, кости таза и стопы

Клиника: боли, ограничение движения

Диагностика

Рентгенография – поздно!

МРТ

остеосцинтиграфия

КТ

посев крови на стерильность

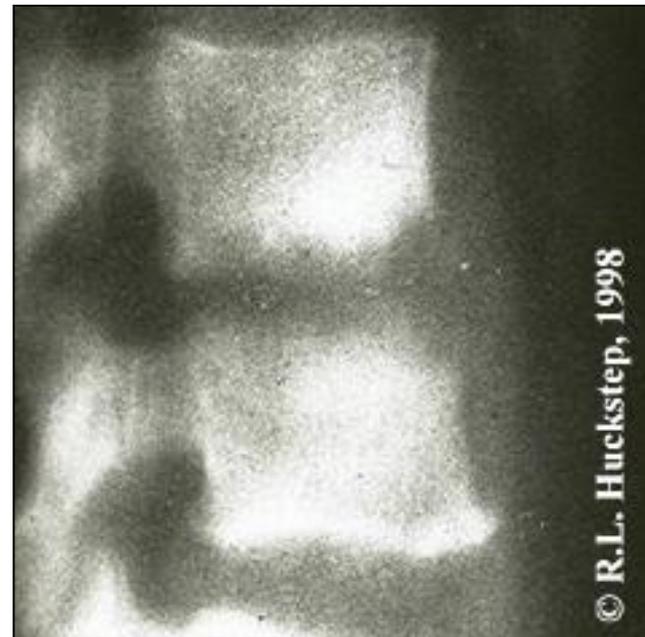
биопсия кости



Остеомиелит. Рентгенография



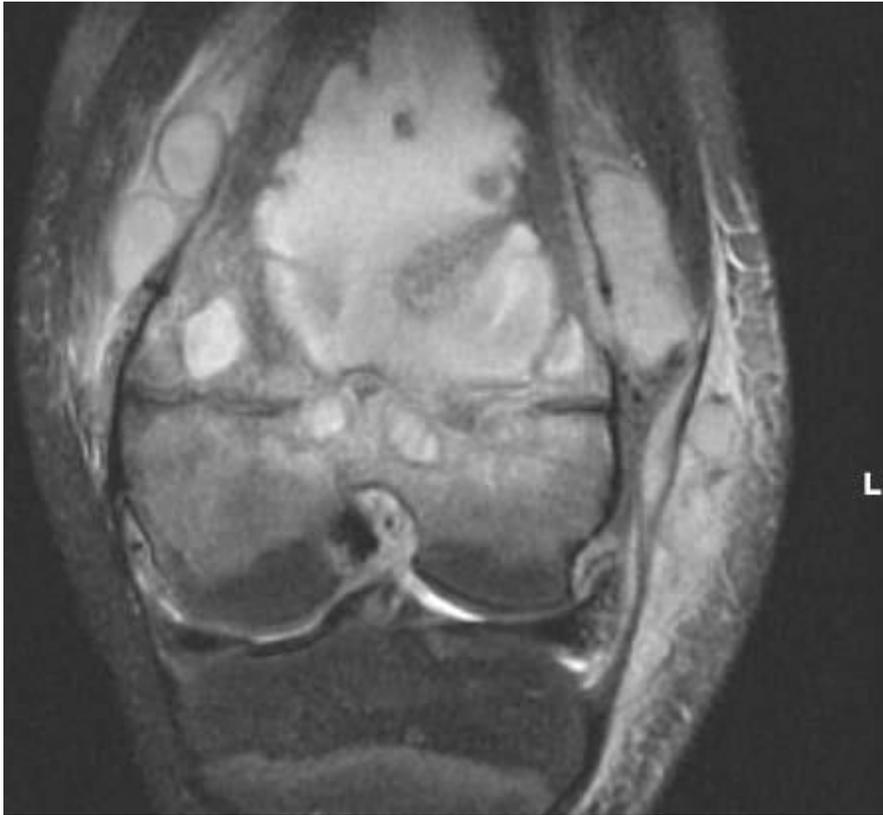
Остемиелит берцовой кости



Гнойный некроз дисков L3/4
после люмбальной пункции
инфицированной иглой.

© R.L. Huckstep, 1998

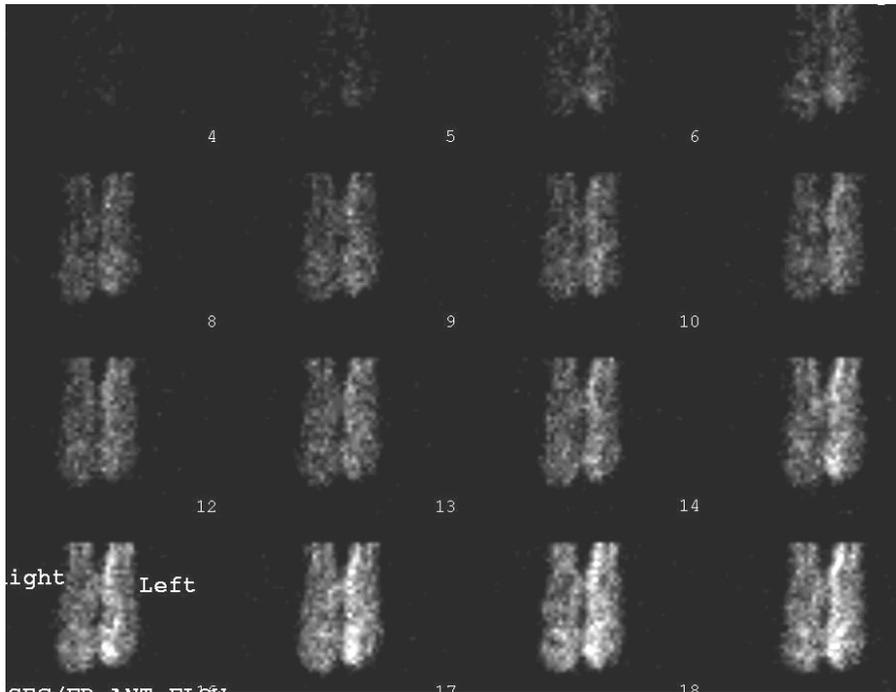
МРТ. Остеомиелит.



Остеомиелит берцовой кости

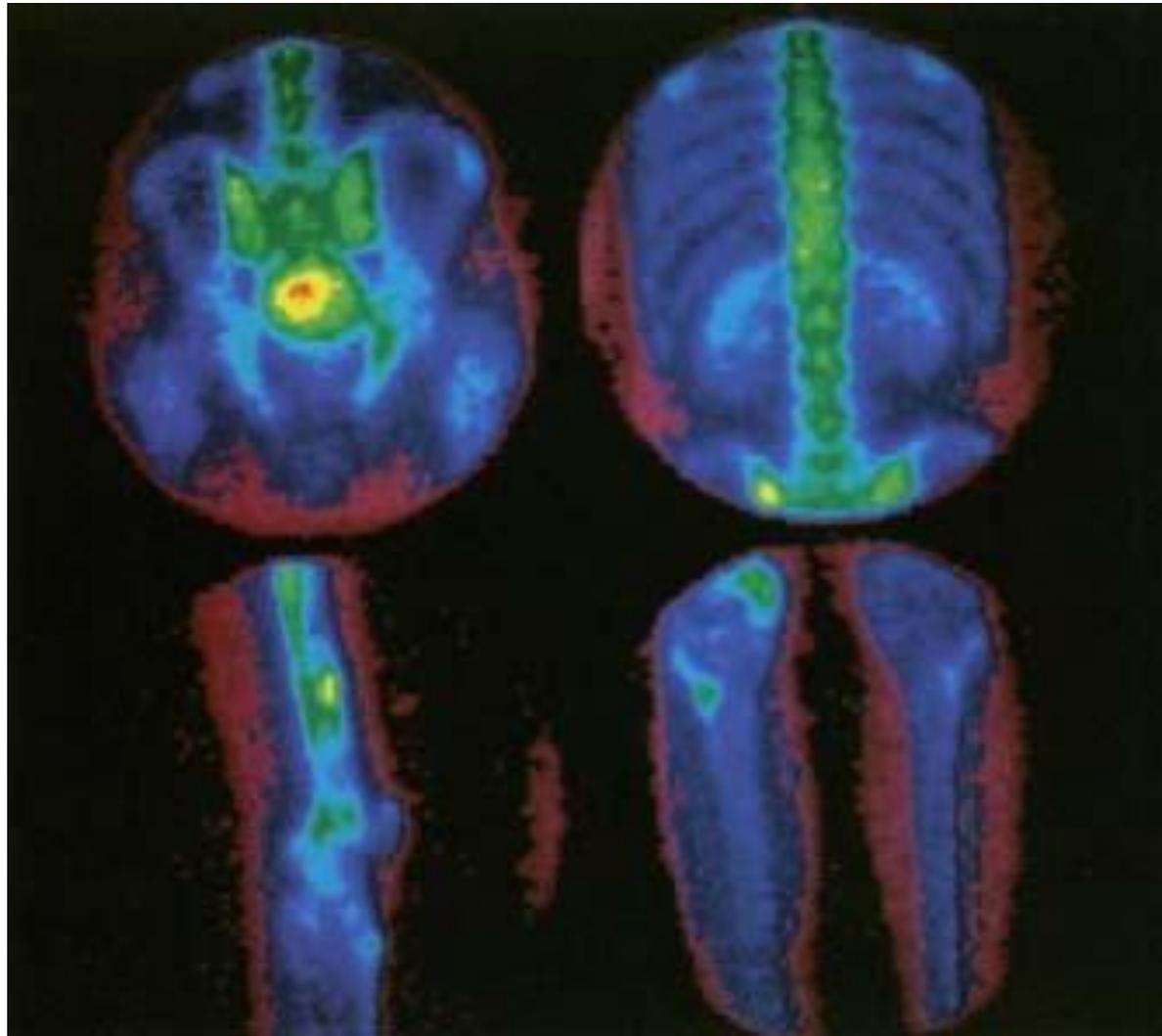


Остеомиелит пяточной кости

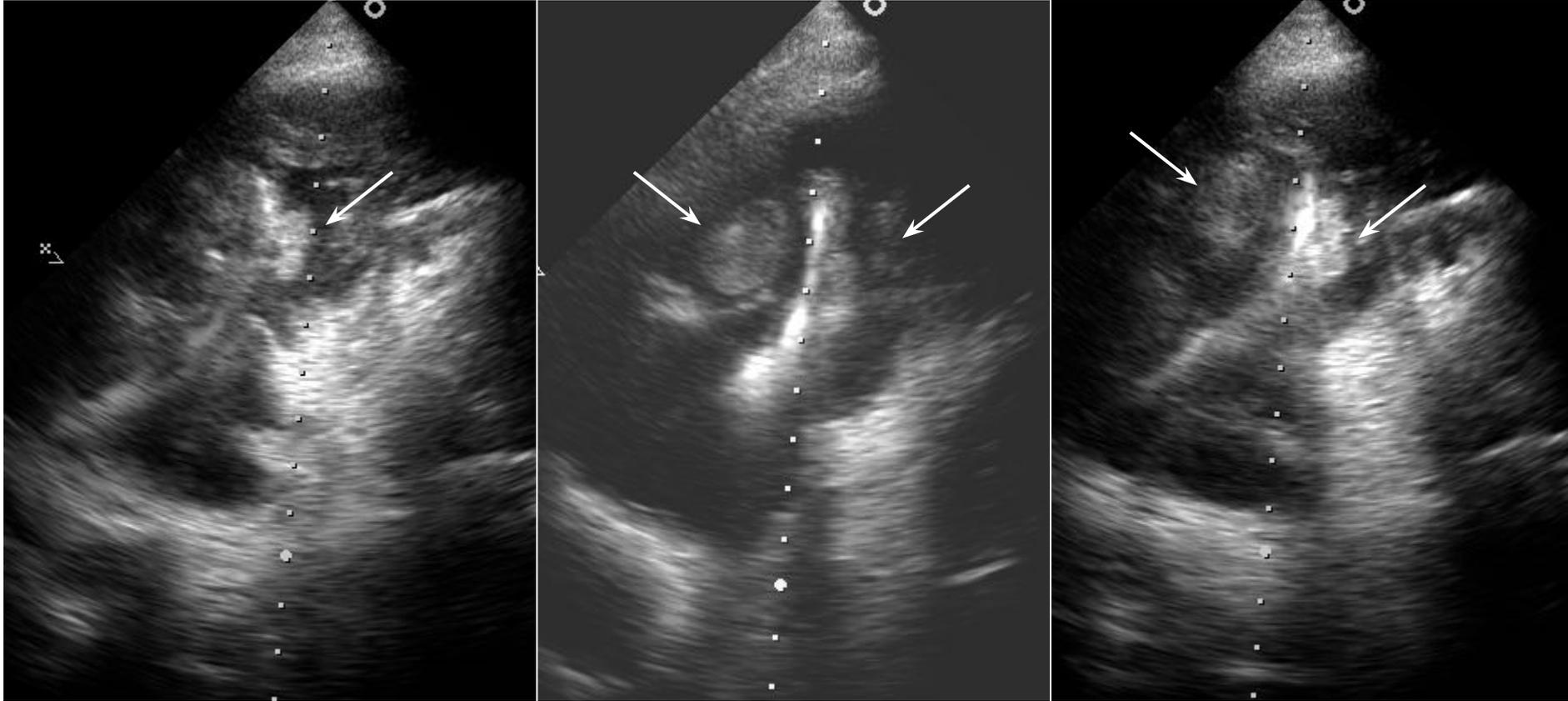


Остеомиелит большого пальца левой ноги у больного с сахарным диабетом

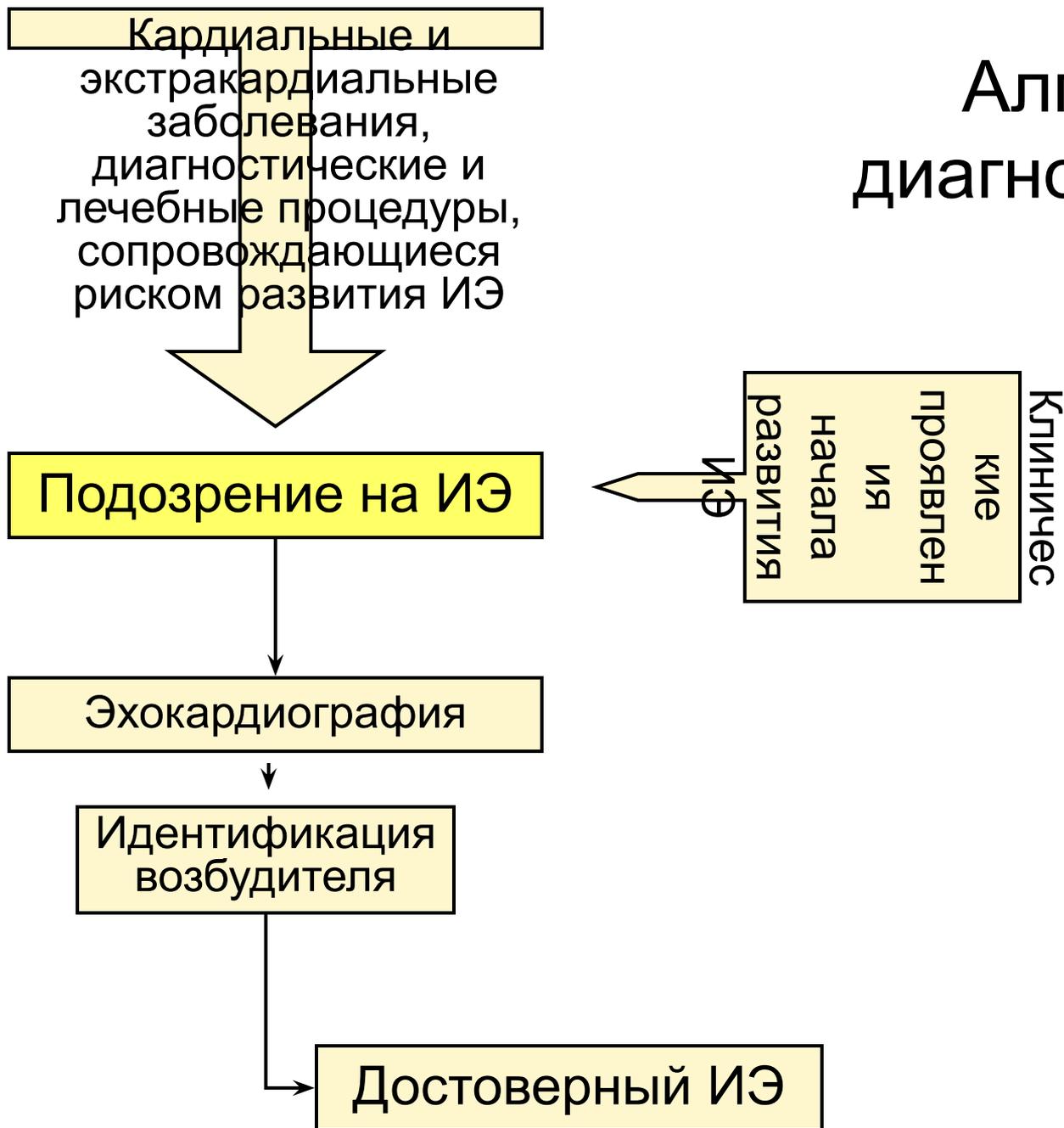
Остеомиелит. ПЭТ



Инфекционный эндокардит ЭКС



Алгоритм диагностики ИЭ



Клинические основания для подозрения на ИЭ

Лихорадка при наличии:

- клапанного протеза, других предрасполагающих состояний,
- недавно выполненные процедуры, сопровождающиеся бактериемией
- впервые выявленный шум регургитации
- тромбоэмболия из неизвестного источника
- гематурия, гломерулонефрит или инфаркт почки
- впервые возникшие желудочковая тахикардия, а-в блокада, СН
- выявление типичного организма при культуральном исследовании,
- узелки Ослера, пятна Рота, Дженуэя,
- мультифокальные летучие легочные инфильтраты (ИЭ правого сердца)

Опухоли

Общие симптомы - слабость, снижение веса и аппетита, лихорадка

ЛНГ характерна для рака почки, печени, ЖКТ, лёгких, молочной железы, миксомы предсердия

Паранеопластические синдромы

Методы визуализации для выявления объёмных образований

Биопсия образований, лимфоузлов, костного мозга

Иммунологические маркеры опухолей

Паранеопластические синдромы

Гематологический синдром	Опухоль
Эритроцитоз	Рак почек, печени, гемангиобластома головн. мозга
Гранулоцитоз	Рак лёгких, ЖКТ, яичников, уrogenитального тракта
Тромбоцитоз	Рак лёгких, ЖКТ, молочной железы, яичников, лимфома
Эозинофилия	Лимфома, лейкемия, лёгких

Эндокринный синдром	Опухоль
Гиперкальциемия	Рак почек, молочной железы, лёгких, мочевого пузыря, миелома.
Несахарный диабет	Рак лёгких.
Синдром Кушинга	Рак лёгких, карциноид.
Акромегалия	Рак лёгких, карциноид, поджелудочной железы.
Гинекомастия	Рак яичек, лёгких, карциноид.
Гипогликемия	Саркомы, рак поджелудочной железы.

Симптом «барабанных палочек»



Бронхогенный рак легких, мезотелиома

Синдром Труссо

Мигрирующий тромбофлебит



Рак лёгких, поджелудочной железы, ЖКТ, яичников, уrogenитального тракта, простаты, молочной железы, лимфома

Паранеопластический дерматомиозит



Одинаково часто при всех раках, у женщин - при раке яичников

Паранеопластический акантоз



Рак желудка

Паранеопластический пемфигус (пузырчатка)



Хронический лимфолейкоз, неходжинские лимфомы

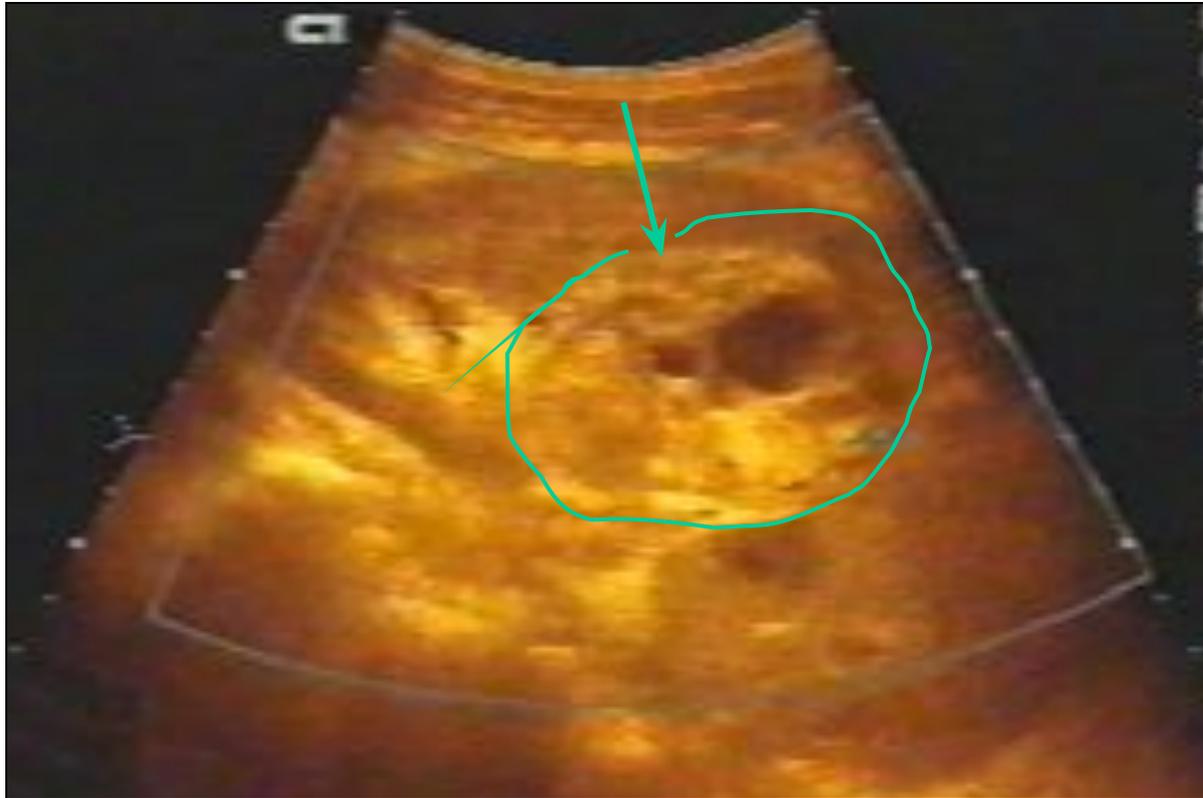
Паранеопластический васкулит



Волосатоклеточный лимфолейкоз

УЗ диагностика опухолей.

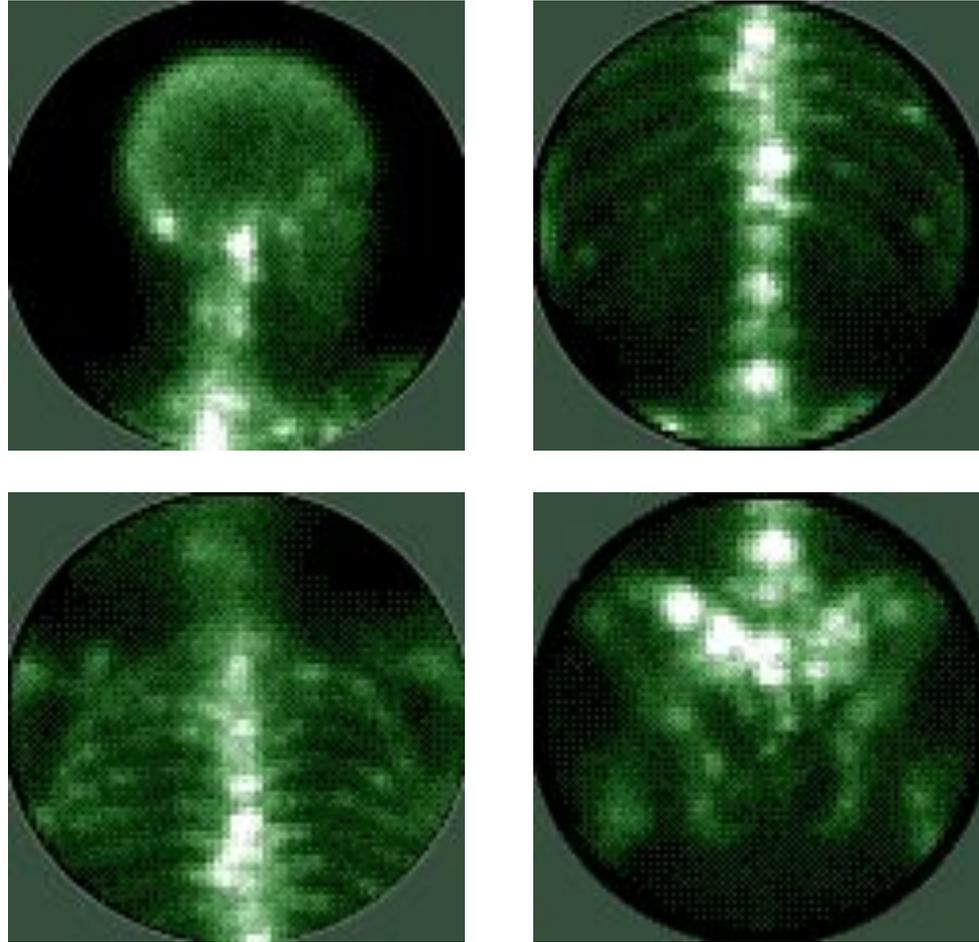
Простота, доступность, безопасность, экономичность, относительная информативность



Опухоль и киста нижнего полюса правой почки

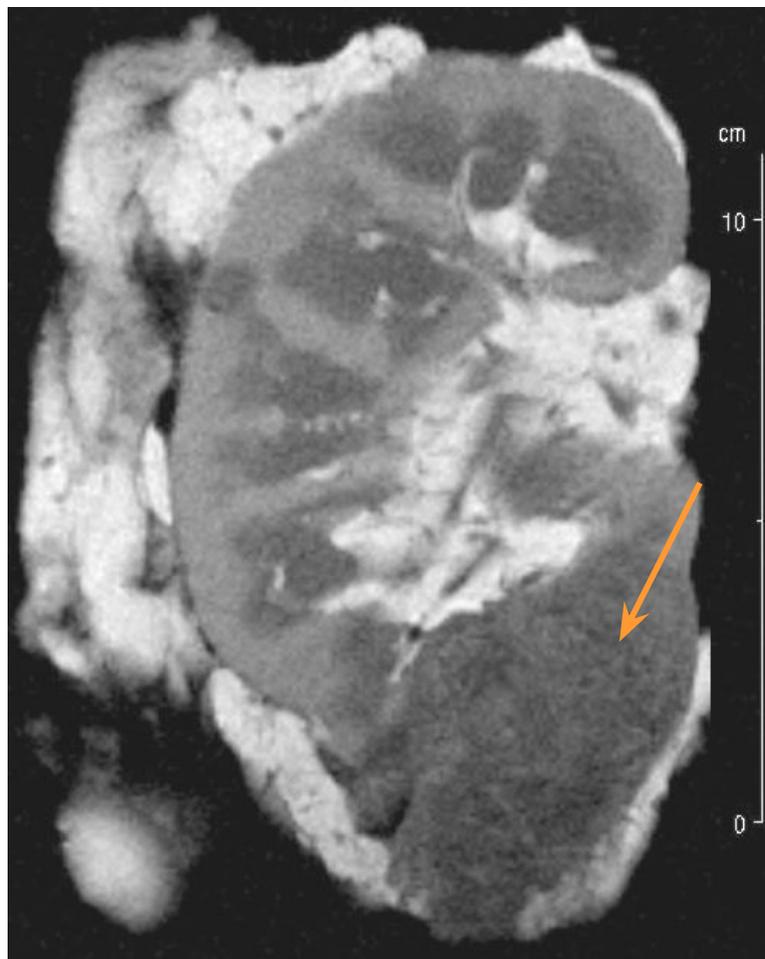
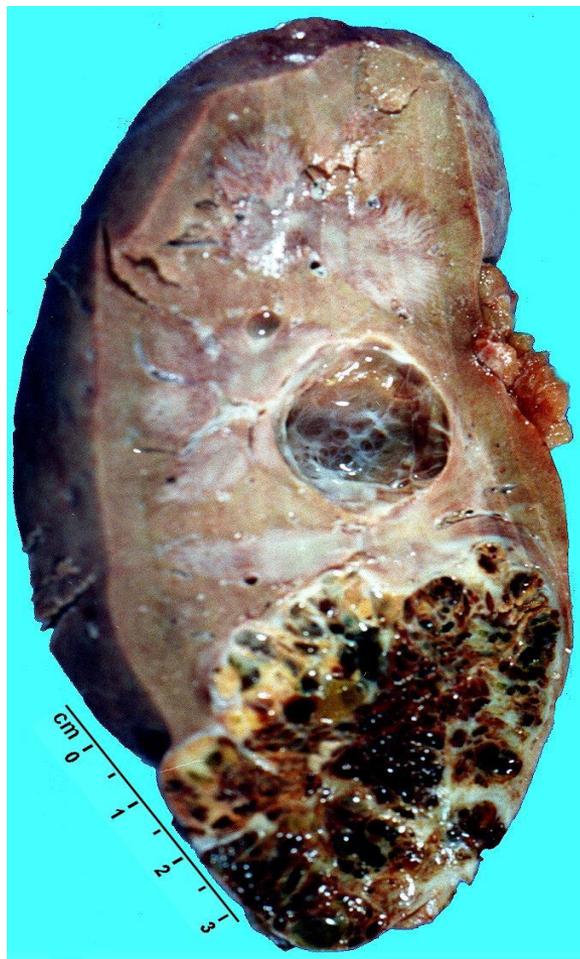
Остеосцинтиграфия.

Диагностика первичных и метастатических опухолей скелета.
Простота выполнения, экономичность, возможность одномоментного исследования всего скелета минимальная лучевая нагрузка.



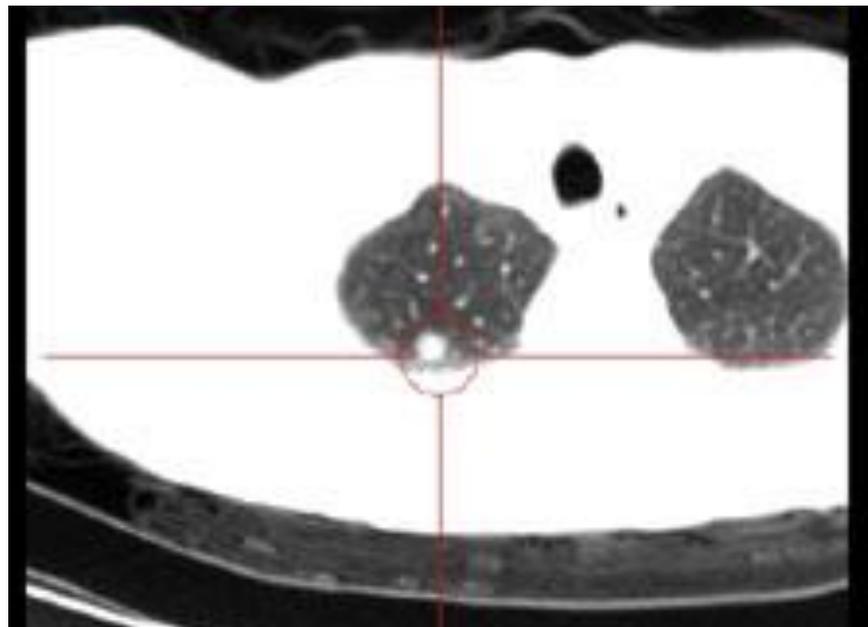
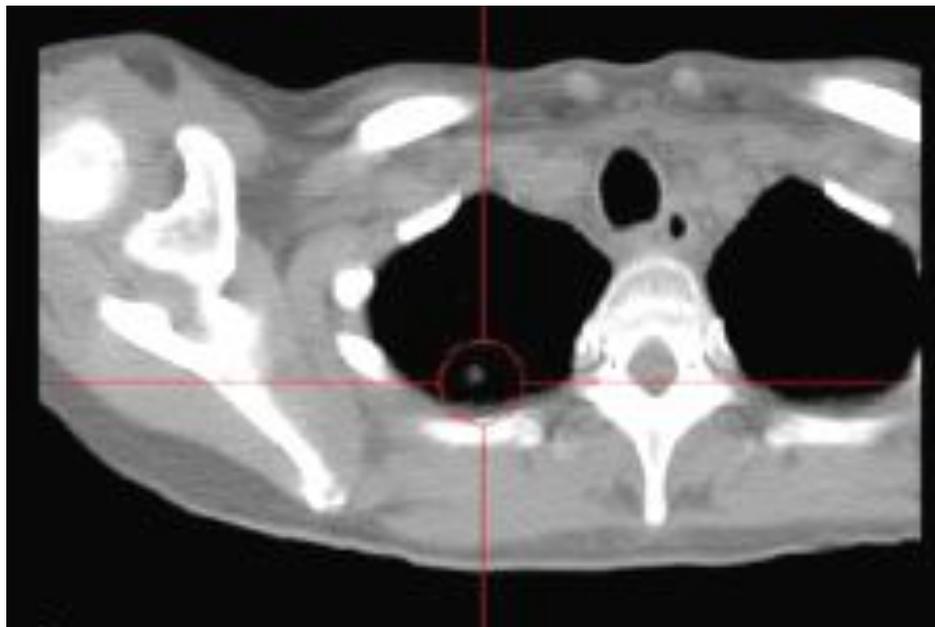
Множественные метастазы рака почки в череп, кости плечевого пояса, позвоночник, ребра, кости таза.

Опухоли. МРТ



МРТ высоко информативна для выявления, морфологической характеристики и оценки распространения опухолевого процесса

Опухоли. КТ



Высокая разрешающая способность

Опухоли. КТ



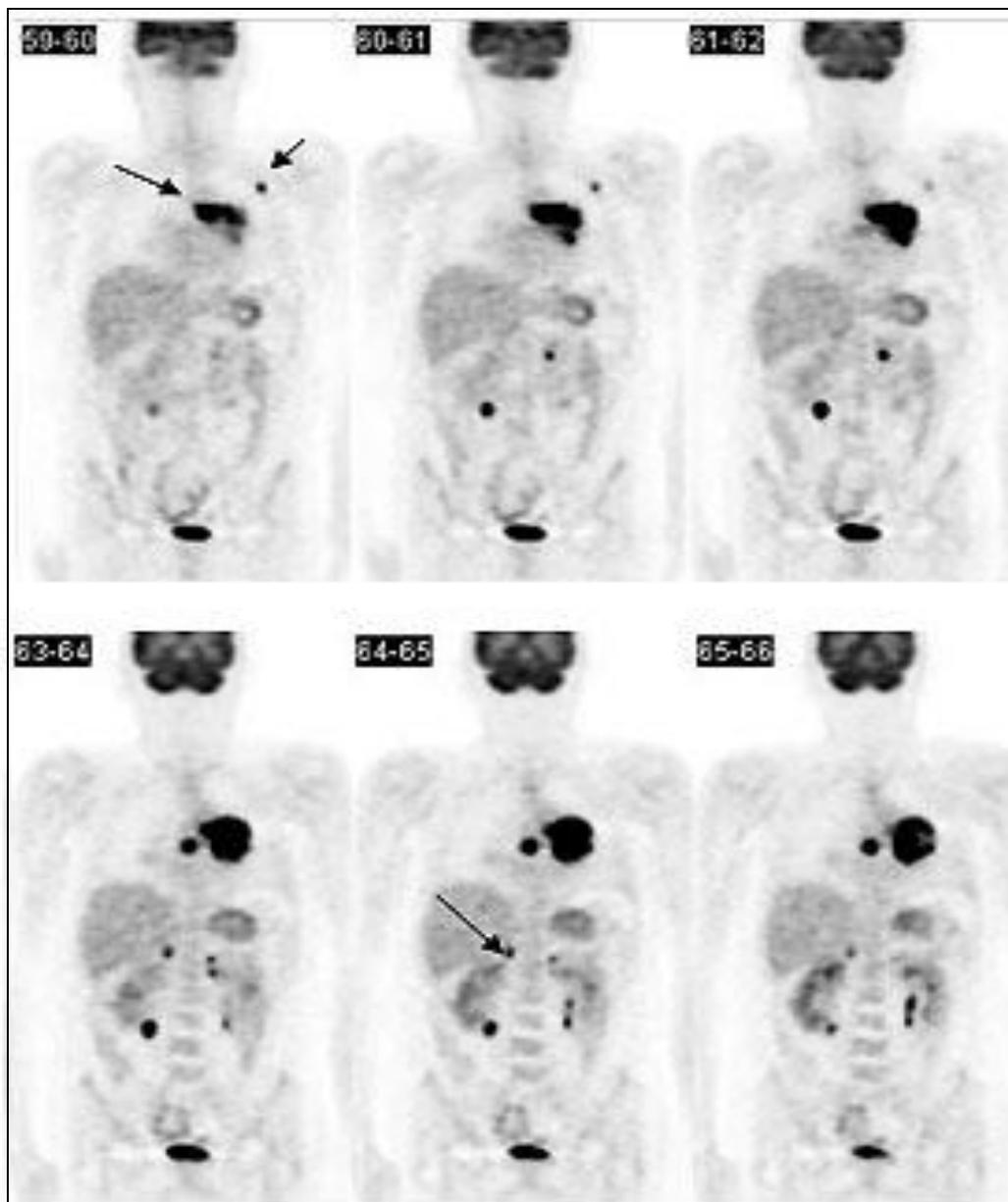
Метастазы опухоли невыясненной локализации в печень

Опухоли. ПЭТ



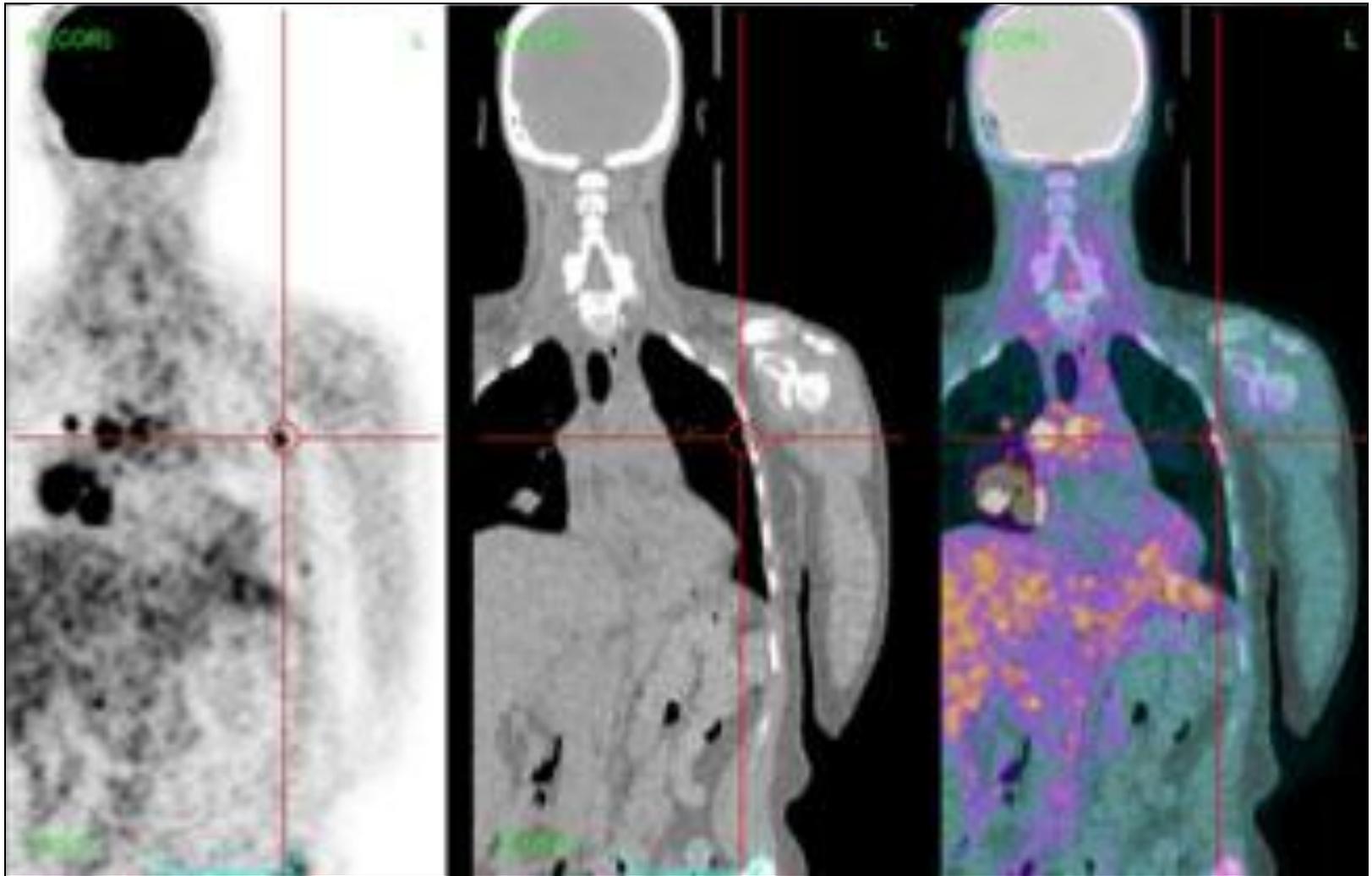
Рак мочевого пузыря. Повышенный захват флуоро [^{18}F]-деоксиглюкозы стенкой мочевого пузыря и забрюшинными л/у справа.

Опухоли. ПЭТ с ФДГ всего тела



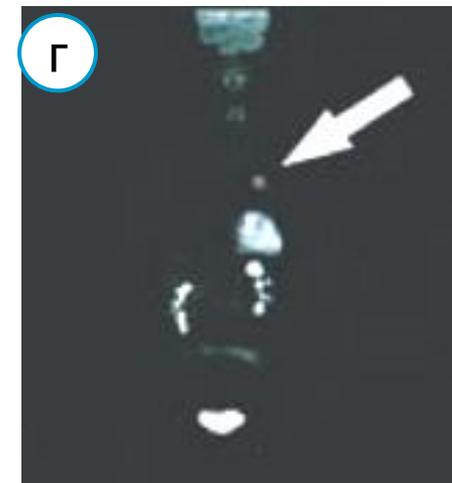
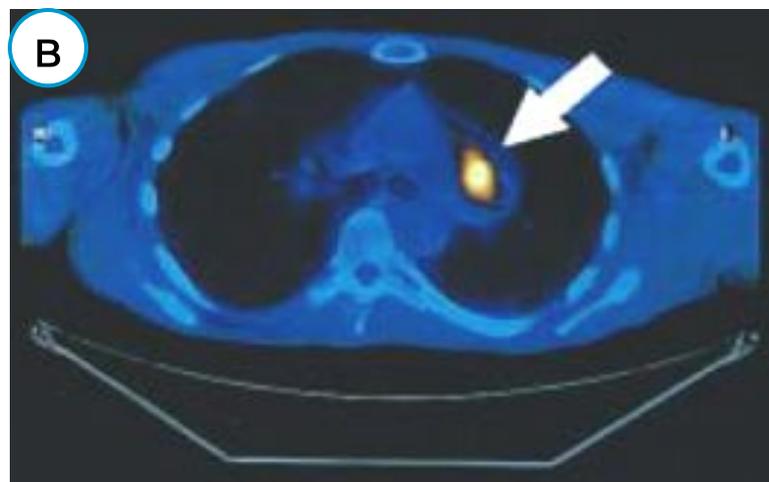
Мужчина, 63 лет,
курильщик.
Опухоль левого легкого с
метастазами в легкое
и супраренальную
область.

Опухоли. КТ + ПЭТ.



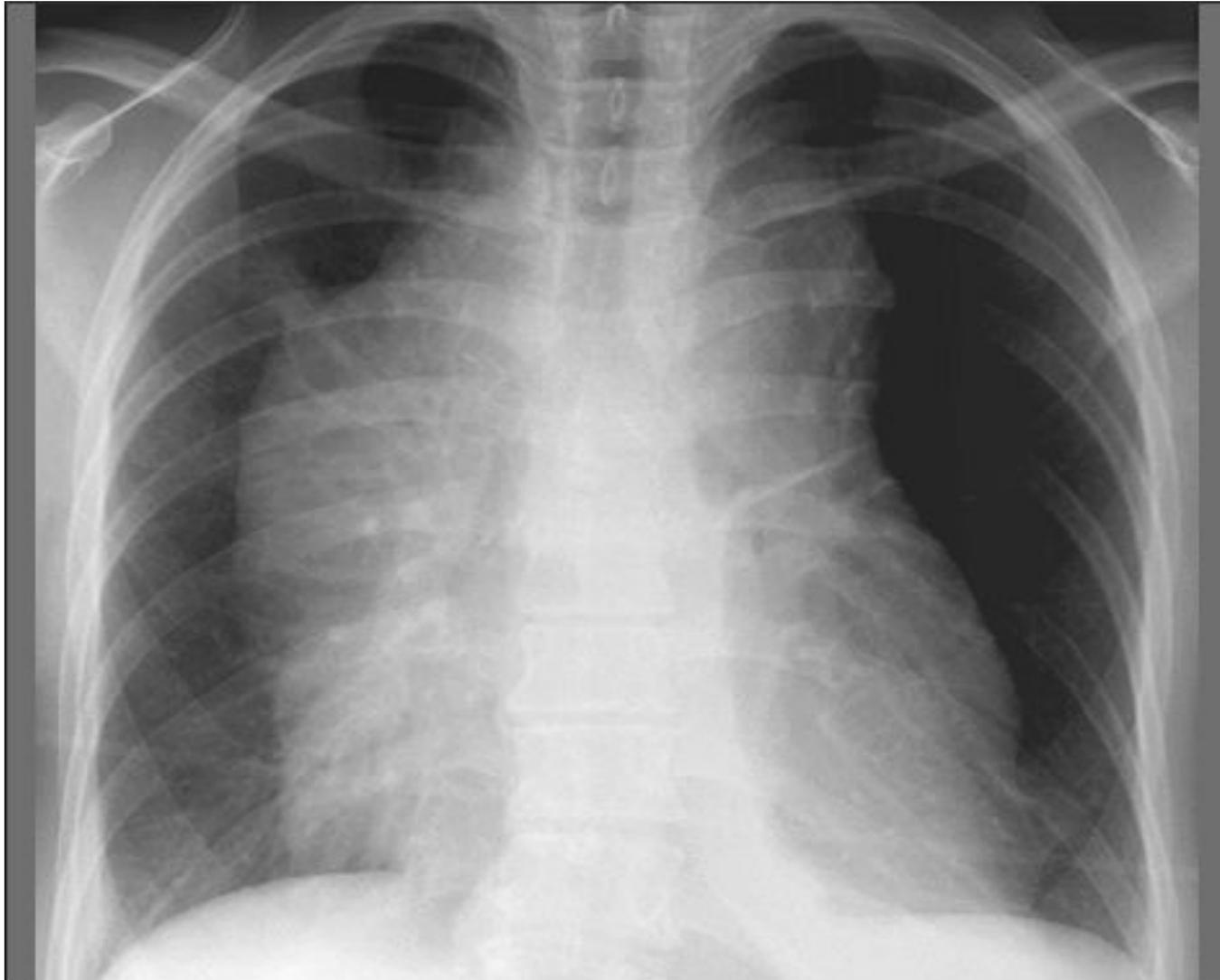
Рак легких с отдаленными метастазами.

Опухоли. КТ + ПЭТ. Однако для идентификации объёмного образования необходима биопсия.

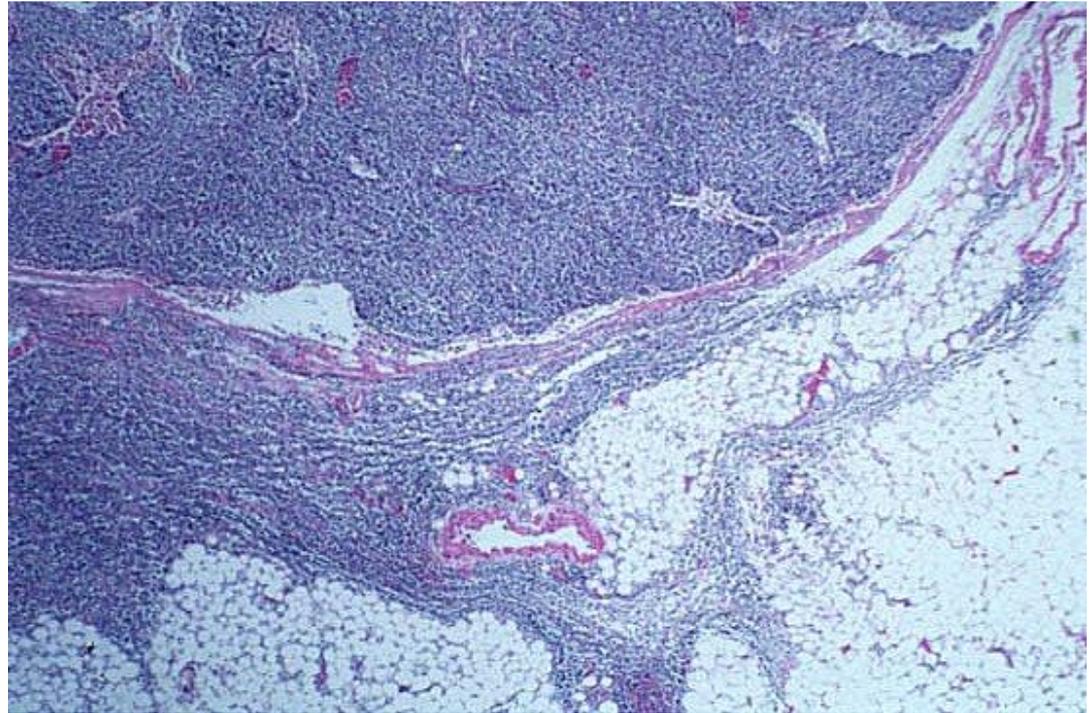


а) КТ; **б)** ПЭТ грудной клетки; **в)** сочетание КТ и ПЭТ; **г)** ПЭТ всего тела.
При медиастинальной видеоскопии с биопсией - метастаз аденокарциномы легкого или верхней части ЖКТ.

Лимфома



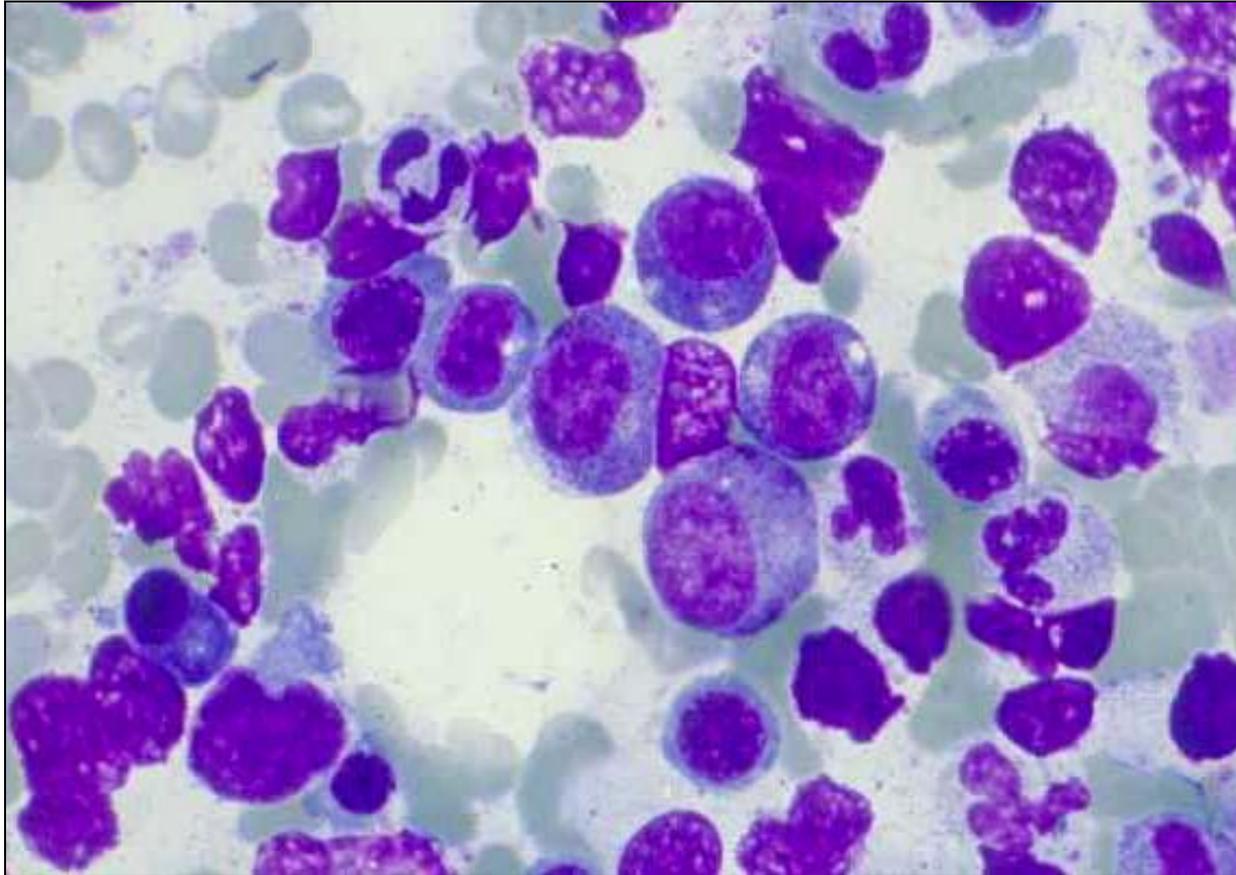
Лимфогранулематоз. ПЭТ с ФДГ.



Больной с ЛНГ.

Повышенный захват ФДГ лимфоузлами средостения и корня легкого.
При биопсии л/у - лимфогранулематоз.

В-лимфома. Стернальная пункция

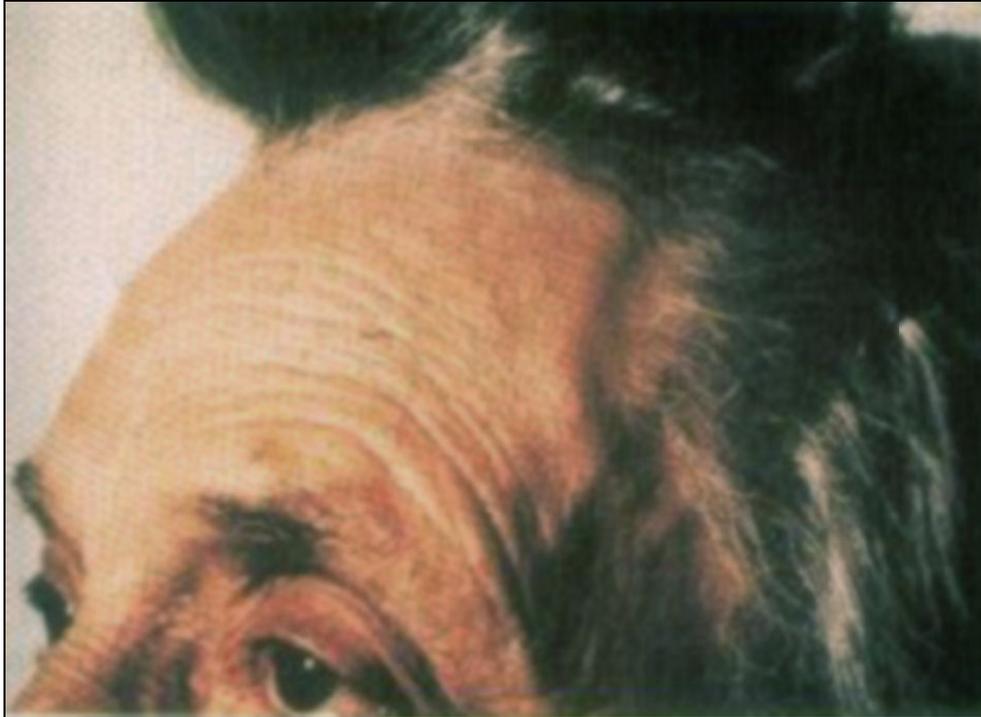


Пунктат костного мозга

Аортит. ПЭТ с ФДГ.



Ревматическая полимиалгия



Височный артериит (васкулит Хортона)

Лихорадка

слабость и боли в мышцах
плечевого и тазового
поясов

Ускорение СОЭ, др.
маркеры воспаления (+)

Анемия

«Драматический»
положительный результат
от кортикостероидов

Лекарственная лихорадка

Перечень лекарственных препаратов, способных вызвать лихорадку

Аллопуринол
Каптоприл
Циметидин
Клофибрат
Эритромицин
Гепарин
Гидралазин
Гидрохлортиазид

Изониазид
Метилдопа
Нифедипин
Нитрофуран
Пенициллин
Фенитоин
Прокаинамид
Хинидин

Table 2. Commonly used medications that can cause fever of unknown origin

Antimicrobial agents

Carbapenems
Cephalosporins
Minocycline HCl
Nitrofurantoin
Penicillins
Rifampin
Sulfonamides

Anticonvulsants

Barbiturates
Carbamazepine
Phenytoin

Antihistamines

Cardiovascular drugs

Hydralazine HCl
Procainamide HCl
Quinidine

Histamine₂ (H₂) blockers

Cimetidine
Ranitidine HCl

Iodides

Herbal remedies

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Ibuprofen
Sulindac

Phenothiazines

Salicylates

Table 100-2. Paraneoplastic Hematologic Syndromes

Table 100-1. Common Paraneoplastic Endocrine Syndromes

Syndrome	Proteins	Tumors Typically Associated with Syndrome
Hypercalcemia of malignancy	Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) Parathyroid hormone (PTH)	Non-small cell lung cancer Breast cancer Renal cell carcinoma Head and neck cancer Bladder cancer Myeloma
Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)	Arginine vasopressin (AVP) Atrial natriuretic peptide	Small cell lung cancer Head and neck cancer Non-small cell lung cancer
Cushing's syndrome	Adrenocorticotropic hormone (ACTH) Corticotropin-releasing hormone (CRH)	Small cell lung cancer Carcinoid tumors
Acromegaly	Growth hormone-releasing hormone (GHRH) Growth hormone (GH)	Carcinoid tumors Small cell lung cancer Pancreatic islet cell tumors
Gynecomastia	Human chorionic gonadotropin (hCG)	Testicular cancer Lung cancer Carcinoid tumors of the lung and gastrointestinal tract
Non-islet cell tumor hypoglycemia	Insulin-like growth factor-2 (IGF-2)	Sarcomas

Syndrome	Proteins	Cancers Typically Associated with Syndrome
Erythrocytosis	Erythropoietin	Renal cancers Hepatocarcinoma Cerebellar hemangioblastomas
Granulocytosis	G-CSF GM-CSF IL-6	Lung cancer Gastrointestinal cancer Ovarian cancer Genitourinary cancer
Thrombocytosis	IL-6	Lung cancer Gastrointestinal cancer Breast cancer Ovarian cancer Lymphoma
Eosinophilia	IL-5	Lymphoma Leukemia Lung cancer
Thrombophlebitis	Unknown	Lung cancer Pancreatic cancer Gastrointestinal cancer Breast cancer Genitourinary cancer Ovarian cancer Prostate cancer Lymphoma

Синдром	Опухоль
Гиперкальциемия	Рак почек, молочной железы, лёгких, мочевого пузыря, миелома.
Несахарный диабет	Рак лёгких.
Синдром Кушинга	Рак лёгких, карциноид.
Акромегалия	Рак лёгких, карциноид, поджелудочной железы.
Гинекомастия	Рак яичек, лёгких, карциноид.
Гипогликемия	Саркомы, рак поджелудочной железы.

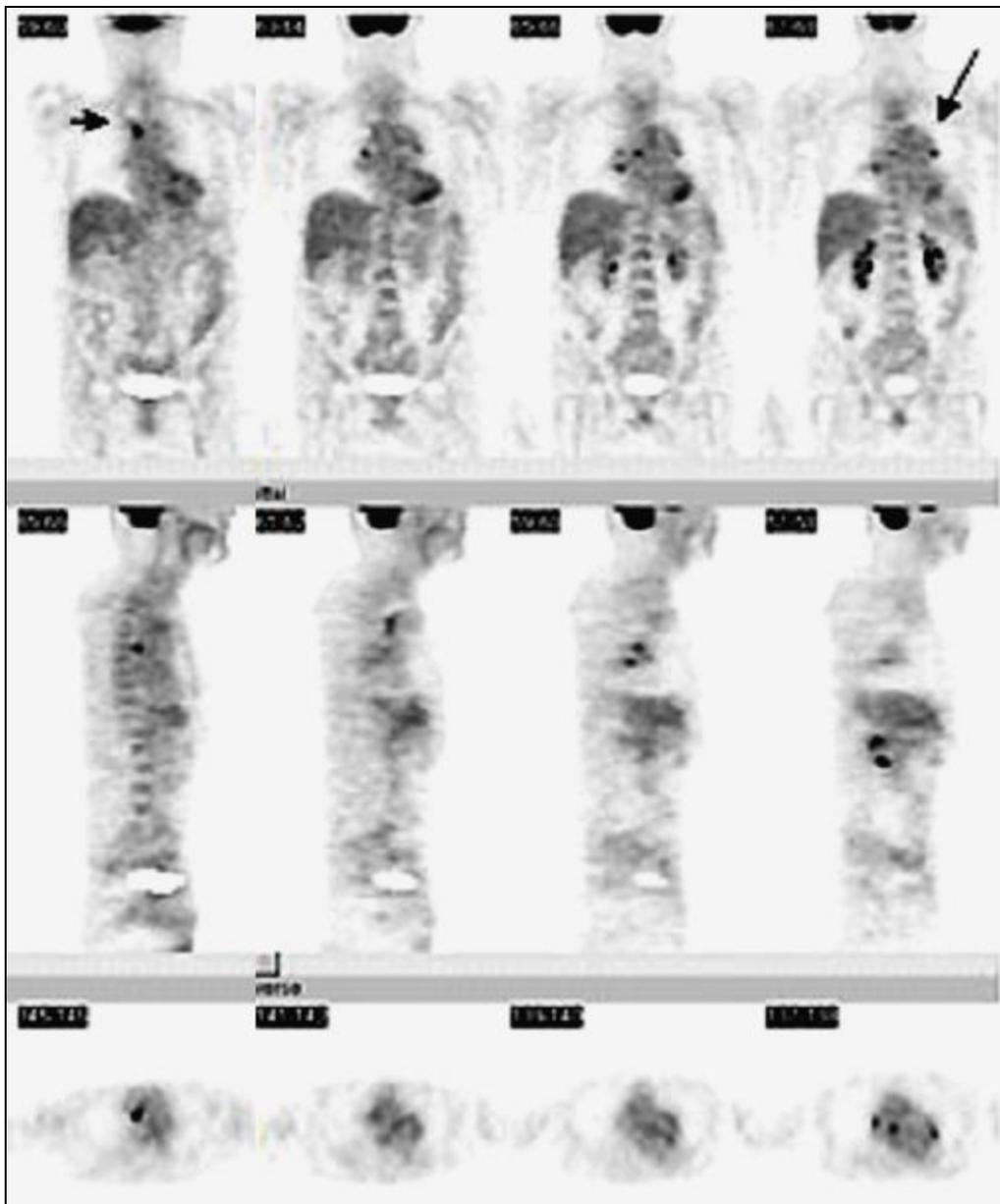
Причины ЛНГ в конце XX века

Исследо- вание	Кол-во больных	Инфек- ции	Опухо- ли	ДЗСТ	Другие	Без диагноза
Petersdorf (1952-1957)	100	36	19	19	19	7
Larson (1970-1980)	105	30	31	17	9	12
Knockaert (1980-1989)	199	25	7	26	21	20
Kazanjan (1984-1990)	86	33	24	26	8	9
DeKleijn (1992-1994)	167	26	13	24	7	30

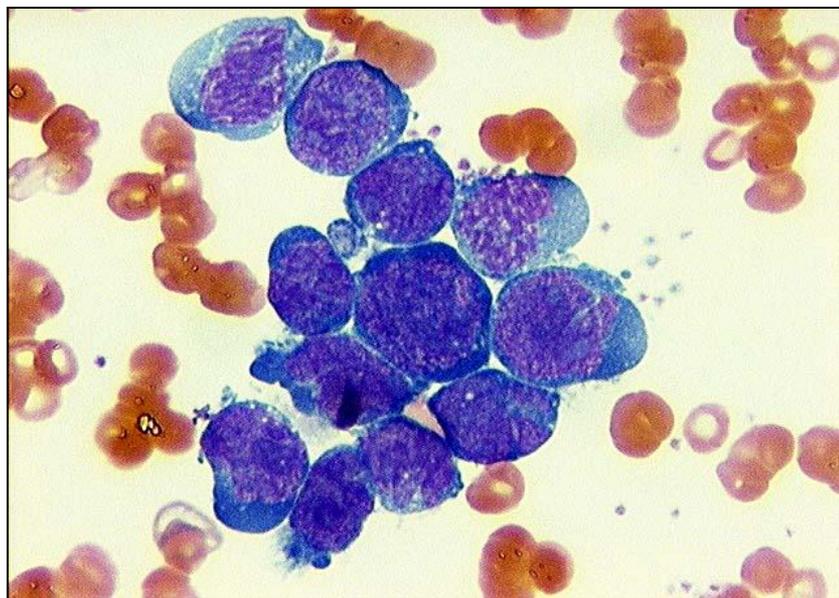
When patients have an illness suggesting a systemic viral disease (especially if a blood smear shows atypical lymphocytes), EBV and CMV immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) antibody assays should be ordered. It is helpful to remember that the presence of IgG antibodies usually reflects only prior disease and does not establish the cause of FUO. HIV antibody tests should be obtained early in a workup for fever, even in patients who deny high-risk behaviors. Often, patients are not willing to share with their physician information about certain risky behaviors. When elevated liver enzyme levels are noted on initial screening tests, antibody assays for hepatitis A, B, and C viruses should be ordered.

For patients who have symptoms that suggest a collagen vascular or granulomatous disease, tests for antinuclear (ANA) and anti-DNA antibodies, complement, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), cryoglobulins, and rheumatoid factor should be performed. Results of thyrotropin (TSH) and free thyroxine (T_4) assays can establish an early diagnosis of hyperthyroidism in a patient who has fever, loose stools, and weight loss. Any patient with a prosthetic device who has an FUO should undergo an imaging procedure to assess the integrity of both the device and the tissues surrounding the device (14), no matter how long the device has been in place.

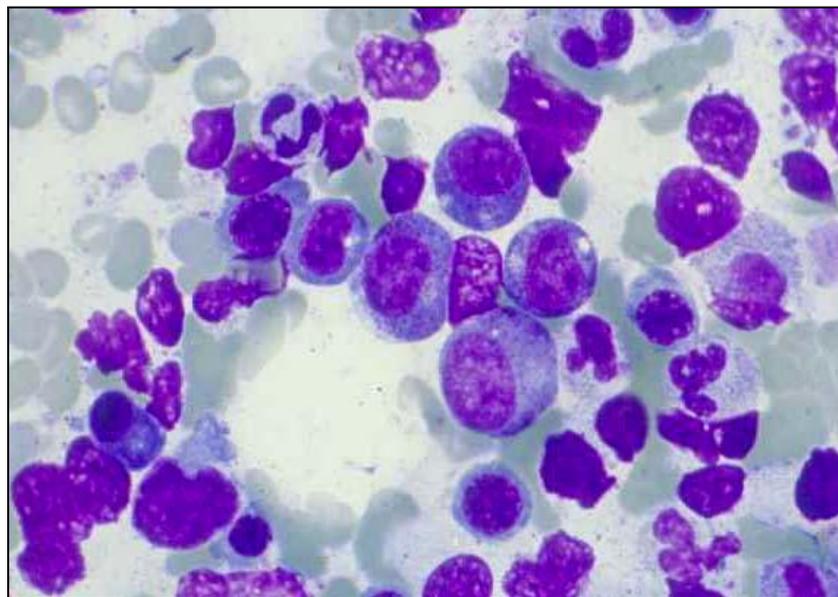
Лимфогранулематоз. ПЭТ с ФДГ



В-лимфома. Стернальная пункция



Периферическая кровь



Пунктат костного мозга