

Л.И.Дворецкий

# ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

*Вечная клиническая интрига*

*Третье издание*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2019

УДК 616.92/.93  
ББК 52.5  
Д24

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Автор и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

**Дворецкий, Леонид Иванович.**

Д24 Лихорадка неясного генеза. Вечная клиническая интрига / Л.И.Дворецкий. – 3-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2019. – 176 с. : ил.  
ISBN 978-5-00030-686-4

Книга посвящена актуальной проблеме клинической медицины – диагностике и ведению больных с наличием неясной лихорадки. Подробно обсуждаются особенности основных заболеваний, при которых лихорадка может быть на протяжении определенного срока основным или даже единственным симптомом. Приводятся алгоритмы диагностического поиска с целью расшифровки причин длительной лихорадки, а также тактика ведения данной категории пациентов.

Книга предназначена для практикующих врачей, прежде всего интернистов, но может быть полезной и для врачей различных специальностей с учетом клинической междисциплинарности данной проблемы.

УДК 616.92/.93  
ББК 52.5

ISBN 978-5-00030-686-4

© Дворецкий Л.И., 2016  
© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2016

---

## СОДЕРЖАНИЕ

---

<b>Список сокращений</b> .....	6
<b>1. Приглашение в страну по имени «Лихорадка»</b> .....	7
1.1. Исторические аспекты .....	7
1.2. Эволюция представлений о неясных лихорадках .....	10
Литература .....	14
<b>2. Патофизиология лихорадки</b> .....	15
Литература .....	20
<b>3. Классический вариант лихорадки неясного генеза</b> .....	21
3.1. Эпидемиология, основные причины .....	21
3.2. Инфекционно-воспалительные заболевания .....	26
3.2.1. Туберкулез .....	26
3.2.2. Нагноительные заболевания брюшной полости .....	28
3.2.3. Инфекционный эндокардит .....	31
3.2.4. Остеомиелит .....	35
3.2.5. Другие заболевания инфекционной природы .....	37
3.3. Злокачественные опухоли .....	38
3.4. Неинфекционные воспалительные заболевания .....	40
3.4.1. Ревматическая полимиалгия и височный артериит .....	41
3.4.2. Ревматоидный артрит .....	42
3.4.3. Болезнь Стилла у взрослых .....	42
3.4.4. Узелковый периартериит .....	48
3.4.5. Болезнь Крона .....	49
3.5. Прочие заболевания .....	55
3.5.1. Венозные тромбозы .....	55
3.5.2. Тиреоидит .....	55
3.5.3. Заболевания печени .....	56
3.5.4. Лекарственная лихорадка .....	57
3.5.5. Искусственные лихорадки .....	62
3.5.6. Периодические лихорадки .....	66
3.5.7. Заболевания как вероятные причины ЛНГ .....	70
3.6. Нерасшифрованные лихорадки .....	71
Литература .....	75

<b>4. Нозокомиальная лихорадка</b> .....	82
4.1. Дефиниция, критерии, эпидемиология .....	82
4.2. Основные причины и факторы риска нозокомиальной лихорадки .....	85
4.3. Инфекции – основная причина нозокомиальной лихорадки ..	87
4.3.1. Селективные факторы риска инфекционной этиологии НЛ .....	87
4.3.2. Инфекция мочевыводящих путей .....	88
4.3.3. Нозокомиальная пневмония .....	88
4.3.4. Антибиотик-ассоциированная диарея .....	89
4.3.5. Инфекции мягких тканей .....	90
4.3.6. Пролежни .....	91
4.3.7. Инфекции, связанные с сосудистыми катетерами .....	92
4.4. Неинфекционные причины нозокомиальной лихорадки .....	92
4.5. Нозокомиальная лихорадка у послеоперационных больных ..	93
4.6. Нозокомиальная лихорадка в отделениях реанимации и интенсивной терапии .....	96
Литература .....	98
<b>5. Лихорадка неясного генеза у больных пожилого и старческого возраста</b> .....	101
5.1. Возрастные особенности лихорадки и нозологической структуры причин лихорадки неясного генеза .....	102
5.2. Инфекционно-воспалительные заболевания .....	104
5.2.1. Туберкулез .....	104
5.2.2. Нагноительные заболевания органов брюшной полости .....	112
5.2.3. Инфекционный эндокардит .....	113
5.2.4. Остеомиелит .....	117
5.3. Злокачественные опухоли .....	119
5.4. Неинфекционные воспалительные (ревматические) заболевания .....	120
5.5. Прочие заболевания .....	122
5.5.1. Венозные тромбозы .....	123
5.5.2. Лекарственные лихорадки .....	124
5.6. Нозокомиальная лихорадка у стариков. Есть ли особенности? .....	125
Литература .....	130
<b>6. Диагностический поиск у больных с лихорадкой неясного генеза</b> .....	134
6.1. Алгоритмы диагностического поиска при лихорадке неясного генеза .....	135

6.2. Схема диагностического поиска у больных с лихорадкой неясного генеза .....	138
6.2.1. Первый этап диагностического поиска: выявление дополнительного признака (признаков) .....	138
6.2.2. Второй этап диагностического поиска: предварительная диагностическая гипотеза .....	141
6.2.3. Третий этап диагностического поиска: назначение наиболее информативных методов обследования .....	143
6.2.4. Четвертый этап диагностического поиска: трактовка результатов обследования и их диагностическое значение .....	149
6.3. Лихорадка неясного генеза: инфекция или опухоль? .....	151
6.4. Диагностический поиск при нозокомиальной лихорадке ....	153
6.5. Сроки установления диагноза и прогноз у больных с лихорадкой неясного генеза .....	155
Литература .....	157
<b>7. Ведение больных с лихорадкой неясного генеза .....</b>	<b>160</b>
7.1. Негативные эффекты лихорадки .....	160
7.2. Оправданно ли применение жаропонижающих средств? ....	161
7.2.1. История жаропонижающих средств .....	162
7.2.2. Лекарственные средства с жаропонижающим эффектом .....	164
7.2.3. Тактика применения жаропонижающих средств .....	166
7.3. Тактика ведения больных с лихорадкой неясного генеза. Лечить или не лечить? .....	168
7.3.1. Принятие решения о назначении антибактериальных средств больным с ЛНГ .....	171
7.3.2. Основные рекомендации по ведению больных с ЛНГ ..	173
Литература .....	174

---

# 1. ПРИГЛАШЕНИЕ В СТРАНУ ПО ИМЕНИ «ЛИХОРАДКА»

---

Укоренившийся столь прочно среди нас термин «лихорадка», употребляющийся, кстати, не только для обозначения «болезненного состояния, сопровождающегося жаром и ознобом» (словарь С.И.Ожегова), имеет свою историю и этимологию. Название «лихорадка» происходит от слов «лихо радеть», т.е. действовать во вред кому-нибудь, «заботиться» о ком-нибудь со злым намерением, с лихостью. Другие общеупотребительные названия: лиходейка, лихоманка («манья» – привидение, «манить» – лгать, обманывать).

## 1.1. Исторические аспекты

В славянской мифологии лихорадка – дух в облике женщины, поселяющийся в кого-нибудь и вызывающий болезнь. Согласно легенде христианских времен, лихорадками считались девять или двенадцать крылатых сестер, дочерей царя Ирода и царицы Жупелы. Обитающие в мрачных подземельях ада, они представлялись злыми и безобразными девами, чахлыми и заморенными, иногда даже слепыми и безрукими, постоянно чувствующими голод. Старшая из них повелевает своими сестрами и посылает их на землю мучить людской род: «Тело жечь и знобить, белы кости крушить». Старшая, и злейшая, из сестер-лихорадок прикована к железному стулу двенадцатью цепями и в правой руке держит косу, как сама Смерть. Если вдруг она сорвется с цепей и овладеет человеком, то он непременно умрет. Сбрасывая с себя оковы, лихорадки прилетают на землю, вселяются в людей, начинают их трясти, расслаблять у них суставы и ломить кости. Измучив одного, лихорадка переходит в другого. При своем полете она целует избранных жертв, которые немедленно заболевают от прикосновения ее уст. О том же, у кого в результате болезни оказываются обметанными губы, говорили: «Его поцеловала лихоманка».

Каждая из сестер-лихорадок имеет свое имя, описывающее те муки, которыми она терзает свою жертву. Действительно, в самих именах (Трясея, Огня, Озноба и др.) как бы воплощается образ больного с лихорадкой, испытывающего разнообразные ощущения физического и психологического дискомфорта.

Страх, тревога и ужас от лихорадки нашли свое отражение и в поэтических строках:

...Ты бы шторку опустила...  
Дай-ка книгу... Не хочу...  
Ты намедни говорила,  
Лихорадка... я шучу...

– Что за шутки спозаранок!  
Уж поверь моим словам:  
Сестры, девять лихоманок,  
Часто ходят по ночам.

Вишь, нелегкая их носит  
Сонных в губы целовать!  
Всякой болести напросит  
И пойдет тебя трепать.

– Верю, няня!.. Нет ли шубы?  
Хоть всего не помню сна,  
Целовала крепко в губы –  
Лихорадка ли она?

*Афанасий Фет*

С древнейших времен лихорадка считалась проявлением различных заболеваний, которые часто так и называли – «лихорадка». О лихорадке у людей упоминалось в самаритянских клинописных текстах и в трудах античных врачей школы Гиппократов. Из дошедших до наших дней известнейших письменных источников самое раннее упоминание о лихорадке содержится в вавилонско-ассирийских клинописных надписях (VI в. до н.э.).

Природу лихорадки начали пытаться объяснять лишь при Гиппократе, когда повышение температуры тела стали связывать с нарушением равновесия четырех жидкостей организма – крови, флегмы, черной желчи и желтой желчи. Затем появилась теория (1760 г.), согласно которой движение крови по сосудам и процессы ферментации (гниение в кишечнике) являлись составными факторами, поддерживающими определенную температуру тела. И только после появления работ французского физиолога Клода Бернара (1813–1878) источником температуры тела были признаны продукты метаболических процессов в тканях теплокровных организмов.

Долгое время оценить количественно выраженность лихорадки, а следовательно, как полагали, и тяжесть заболевания, не представлялось возможным, хотя уже в 1592 г. Галилео Галилей изобрел и построил примитивный воздушный термометр, а в XVII в. Санторио сконструировал прибор для измерения температуры тела. И все же более точная термометрия стала реальной в начале XVIII столетия, что связано с именем голландского инструментального мастера Габриэля Фаренгейта, именем которого стали обозначать количественную меру температуры, в том числе и температуру тела. Но окончательно и основательно термометрия тела вошла в клиническую практику только после 1868 г., благодаря исследованиям немецкого вра-

ча Карла Вундерлиха (рис. 1.1), одного из основоположников физиологического направления в европейской клинической медицине, профессора Тюбингенского (с 1843 г.) и Лейпцигского (с 1850 г.) университетов, автора трудов по патологии крови, истории медицины, фундаментального руководства по патологии и терапии (1846–1854). Им был описан синдром околопочечной гематомы, названный впоследствии его именем. К.Вундерлих научно обосновал учение о лихорадках, выявил типичные температурные кривые, что способствовало широкому внедрению термометрии во врачебную практику.



Рис. 1.1. Карл Вундерлих (1815–1877).

В 1871 г. К.Вундерлих опубликовал свой труд «О температуре и болезнях», в котором на основании проведенной термометрии у 25 000 больных выявил типичные температурные кривые и обсудил варианты температурных реакций при 32 различных патологических состояниях (Wunderlich С.А., 1871). Своим исследованием он внес весомый вклад в учение о лихорадках на совершенно новом клиническом уровне. А врачи получили возможность оценивать состояние здоровья своих пациентов с помощью измерения температуры тела, показатели которой могли быть как симптомом заболевания, так и признаком выздоровления. Для современников К.Вундерлиха термометр оказался гораздо более важным, чем для нынешнего поколения врачей стал появившийся спустя почти столетие компьютерный томограф.

После работы К.Вундерлиха термометрия стала одним из немногих простых методов объективизации и количественной оценки заболевания. С введением в клиническую практику термометрии стало уже не принято говорить о том, что больной страдает «лихорадкой». Отныне задача врача заключалась в установлении причины этой лихорадки, т.е. диагностике заболевания, лежащего в основе лихорадки. Однако уровень медицинских технологий прошлого не всегда позволял достоверно определить причину лихорадочных состояний, особенно длительных. Многие клиницисты прошлого, опиравшиеся в диагностике лишь на личный опыт и интуицию, снискали себе высокую врачебную репутацию именно благодаря успешной диагностике «лихорадочных заболеваний». По мере совершенствования старых и появления новых диагностических методов наметился прогресс в расшифровке причин многих случаев лихорадок. И все же у врачей лихорадка по-прежнему



ассоциируется с наличием различной патологии, которую не у всех больных удается своевременно и правильно диагностировать.

## 1.2. Эволюция представлений о неясных лихорадках

Особую клиническую проблему представляют длительные, необъяснимые с точки зрения их причин лихорадки. Вероятно, каждому клиницисту не раз приходилось наблюдать больных с длительной лихорадкой, являющейся основным, а в ряде случаев единственным признаком заболевания, диагноз которого оставался неясным после проведения не только рутинного, но и дополнительного обследования. Такие ситуации порождают целый ряд дополнительных проблем, связанных не только с неясностью диагноза и задержкой лечения на неопределенный срок, но и с более длительным пребыванием больного в стационаре, большим объемом обследования, нередко дорогостоящего, утратой доверия больного к врачу.

В 1907 г. врач Массачусетской многопрофильной больницы Ричард Кабо (рис. 1.2) опубликовал статью под названием «Три продолжительные лихорадки Нового Света (Новой Англии)» (Sabot R.C., 1907). В этой статье автор, проанализировав истории болезни, материалы аутопсий, целый ряд случаев из собственной врачебной практики, выделил в особую группу 784 пациента с повышенной температурой тела (выше 99°F, или 37,8°C), которая сохранялась свыше 2 нед. Было установлено, что у 91% пациентов диагностировалась одна из трех инфекций, в том числе тифоидная лихорадка

(75%), туберкулез (7%), сепсис (пиогенные бактериальные инфекции – абсцессы, эндокардит) (9%). У остальных 9% больных лихорадка была проявлением других инфекций (менингит, инфлуэнца, сифилис, гонорея).

Примечательно, что Р.Кабо ввел клиничко-анатомические конференции как одну из важных форм медико-образовательной деятельности врача.

В 1930 г. появляется первое сообщение, в котором был проведен анализ 173 больных, наблюдавшихся в одной из американских больниц (Peter Bent Brigham Hospital) с 1913 г. и выписанных с диагнозом «лихорадка неясного генеза» (ЛНГ) (Alt H.L., Barker M.H., 1930). Значение опубликованного клинического

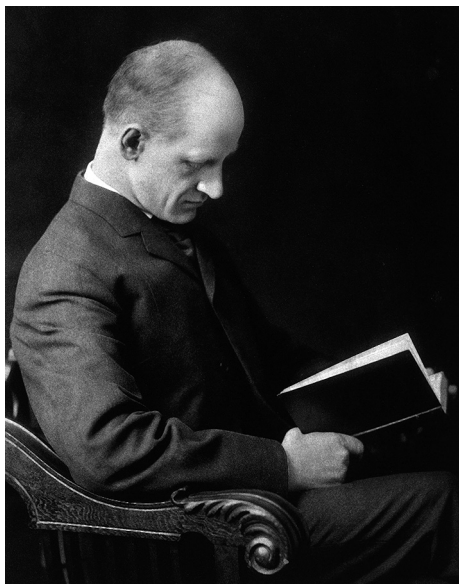


Рис. 1.2. Ричард Кабо (1868–1939).

Со стороны внутренних органов без изменений. В крови нормохромная анемия (гемоглобин 90 г/л). При рентгенологическом исследовании инфильтративных и очаговых изменений в легких не выявлено. Костные повреждения также отсутствовали. Клиническая картина заболевания (лихорадка, болевой синдром), анамнестические указания (падение с велосипеда), снижение показателей гемоглобина давали основание предполагать остеомиелит костей бедра, таза. С учетом отсутствия изменений при рентгенологическом исследовании костей было решено провести радионуклидное исследование скелета с  $^{99m}\text{Tc}$ , при котором было выявлено повышенное накопление радиоактивного изотопа в правой подвздошной кости (рис. 3.8). Трепанобиопсия с последующим гистологическим исследованием подтвердила диагноз остеомиелита. Клинический эффект был достигнут после назначения больному линкомицина.



**Рис. 3.8.** Радионуклидное исследование костей с  $^{99m}\text{Tc}$  у больного М. Повышенное накопление радиоактивного изотопа в правой подвздошной кости (стрелка).

### 3.2.5. Другие заболевания инфекционной природы

При диагностическом поиске у больных с ЛНГ врач должен помнить и о некоторых других

заболеваниях инфекционного происхождения. Так, в основе ЛНГ могут лежать такие бактериальные инфекционные заболевания, как сальмонеллез, иерсиниоз, бруцеллез, а также вирусные инфекции (гепатиты В и С, инфекции, вызванные цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр), грибковые поражения (актиномикоз, кандидоз, кокцидиомикоз), боррелиоз (лаймская болезнь). Эти заболевания имеют меньший удельный вес в структуре инфекционно-воспалительных процессов, являющихся причинами ЛНГ (Zenone Th., 2006). Диагностика указанных заболеваний базируется главным образом на микробиологических и серологических методах исследования.

Бактериальная инфекция может локализоваться в чашечно-лоханочной системе почек, причем трудности диагностики обусловлены минимальными изменениями в моче, не позволяющими ассоциировать лихорадку

с пиелонефритом. Известны случаи холангита, при которых лихорадка была основным или единственным симптомом заболевания, а болевой синдром и желтуха нередко отсутствовали. Температура тела может снижаться на несколько дней спонтанно или под влиянием антибиотиков. Ключом к расшифровке природы лихорадки может стать повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), что требует тщательного УЗИ для исключения обтурационного характера холангита (холедохолитиаз!). Последний выявляется в ряде случаев лишь при проведении ретроградной холангиопанкреатографии. Некоторые бактериальные инфекции, лежащие в основе ЛНГ, могут протекать по типу септицемии без четкой локализации инфекционного очага (сальмонеллезный сепсис у одного из наблюдаемых нами больных). Среди вирусных инфекций, выявляемых в случаях ЛНГ, сообщается о вирусных гепатитах В и С (на определенных этапах заболевания возможна изолированная лихорадка), вирусных энцефалитах, инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом (Пономарева Е.Ю., 2013; Schafu Ch., Kirsh W., 1994). Цитомегаловирусная инфекция является причиной ЛНГ приблизительно у половины больных после трансплантации почки. Вызванный цитомегаловирусом инфекционный мононуклеоз может протекать атипично и принимать затяжное течение при отсутствии лимфаденопатии и измененных лимфоцитов в крови. Подобное течение дало основание выделять так называемый хронический мононуклеозный синдром (Schafu Ch., Kirsh W., 1994). Высокой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления вируса обладает метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Особую группу инфекционной патологии в случаях ЛНГ представляет ВИЧ-инфекция, распространение которой за последние десятилетия во многих странах изменило структуру причин ЛНГ. В связи с этим диагностический поиск при ЛНГ должен обязательно включать обследование на наличие не только ВИЧ-инфекции, но и тех инфекций, которые часто ассоциируются со СПИДом (микобактериозы, кокцидиомикоз, гистоплазмоз и др.).

### **3.3. Злокачественные опухоли**

Одно из важных мест (после инфекционно-воспалительных заболеваний) в структуре причин ЛНГ занимают злокачественные опухоли различной локализации, доля которых, по некоторым данным, достигает 37% (Larson E.V. et al., 1982). Наиболее часто диагностируются лимфопролиферативные опухоли (лимфогранулематоз, лимфосаркома), рак почки, опухоли печени (первичные и метастатические). Среди других опухолей выявляются бронхогенный рак, рак толстой кишки, поджелудочной железы, желудка и некоторых других локализаций (Виноградова О.М. и др., 1985). При анализе серии статей, включающих 857 пациентов с ЛНГ (Sipahi O.R. et al., 2007), наиболее частыми опухолевыми заболеваниями были гемобластозы, в частности лимфогранулематоз (25,3%), и неходжкинские лимфомы (25,3%). По имеющимся в литературе данным, в случаях лихорадки опухолевой природы возможно выявление опухоли любой локализации. Поэтому онкологический поиск

Таблица 3.2

**Основные причины лихорадки у онкологических больных**

Причина	Примеры
Паранеопластическая лихорадка	Гиперпродукция цитокинов опухолевыми клетками
Инфекции	Бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные
Побочные эффекты химиотерапии	Блеомицин, даунорубицин, цисплатин, аспарагиназа, интерферон
Трансфузионные реакции	Переливание компонентов крови или кровезаменителей
Лекарственные препараты	Лекарственная лихорадка
Метастатическое поражение ЦНС	Поражение гипоталамуса, карциноматоз мозговых оболочек, нейролейкоз
Лучевая терапия	Лучевой пневмонит, перикардит
Адреналовые кризы	Стероид-индуцированная надпочечниковая недостаточность

у больных с такой лихорадкой должен быть нацелен не только на самые уязвимые «опухолевые мишени», но и на другие органы и ткани. В таблице 3.2 приводятся основные причины лихорадки у онкологических больных (Chang J.C., 1989).

Основные трудности своевременного распознавания опухолевого процесса у больных с ЛНГ обычно обусловлены минимальными местными проявлениями или их отсутствием. Кроме того, онкологический поиск нередко запаздывает в силу сложившегося взгляда врачей на лихорадку как на проявление главным образом инфекционного процесса, в связи с чем последовательно назначаются антибактериальные препараты, не влияющие на температуру тела. В ряде случаев на мысль об опухоли при ЛНГ могут наводить такие неспецифические синдромы, как узловатая эритема (особенно рецидивирующая), гипертрофическая остеоартропатия (симптом барабанных палочек), мигрирующий тромбофлебит, тромбоцитоз и некоторые другие. К сожалению, эти признаки не всегда правильно оцениваются и трактуются как паранеопластические лишь ретроспективно. Механизм возникновения лихорадки при опухолевых процессах связан, вероятно, с продукцией опухолевой тканью различных пирогенных субстанций (ИЛ-1 и др.), а не с распадом или перифокальным воспалением. Одним из первых признаков эффективности лечения цитостатическими препаратами некоторых гемобластозов, например лимфогранулематоза, или хирургического удаления опухоли является нормализация температуры. Не исключена также продукция лимфокинов с пирогенными свойствами лимфоцитами, активирующимися в ответ на развитие опухолевого процесса. Лихорадка не зависит от размеров опухоли и может наблюдаться как при распространенном опухолевом процессе, так и у больных с наличием одного опухолевого узла небольшого размера. В связи с этим уместно упомянуть о случае ЛНГ у наблюдаемой

нами больной с феохромоцитомой, которую выявили лишь при посмертном гистологическом исследовании надпочечника (Дворецкий Л.И. и др., 1998). В то же время при обсуждении причин лихорадки у больных злокачественными опухолями следует привести результаты наблюдения и обследования 23 больных с опухолями кишечника, отвечающих критериям ЛНГ. В 45% случаях у этих пациентов в крови были выявлены различные микроорганизмы, главным образом коагулазаотрицательный стафилококк. Авторы считают, что лихорадка при злокачественных опухолях наблюдается у больных с бактериемией (García M.V. et al., 2013).

Онкологический поиск у больных с ЛНГ должен включать неинвазивные методы обследования (УЗИ, КТ, магнитно-резонансную томографию – МРТ), радиоизотопное сканирование лимфоузлов, скелета, органов брюшной полости, пункционные биопсии, эндоскопические методы, в том числе лапароскопию, а при необходимости и диагностическую лапаротомию. Следует использовать иммунологические методы исследования для выявления некоторых специфических опухолевых маркеров, в частности,  $\alpha$ -фетопротеина (первичный рак печени), СА 19–9 (рак поджелудочной железы), раково-эмбрионального антигена (рак толстой кишки), простатического специфического антигена (рак предстательной железы). Выявление вышеуказанных маркеров позволит проводить более целенаправленный диагностический поиск для исключения опухолевого заболевания.

### 3.4. Неинфекционные воспалительные заболевания

Данная группа заболеваний по частоте занимает третье место среди причин ЛНГ и диагностируется в 14,8–39% случаев (см. табл. 3.1). Для этой группы заболеваний, как одной из причин ЛНГ, предложены различные названия (ревматические заболевания, системные заболевания, коллагеновые болезни, системные васкулиты, аутоиммунные заболевания). В качестве альтернативы предложен принятый большинством термин «неинфекционные воспалительные заболевания» (De Kleijn E.M.H.A. et al., 1997), позволяющий расширить данную группу нозологий, включающую гранулематозные болезни (саркоидоз), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, болезнь Уиппла). Впрочем, термин «неинфекционные воспалительные заболевания» также не является совершенным, поскольку к этой группе могут принадлежать такие заболевания, как подострый тиреоидит, первичный склерозирующий холангит, которые обычно принято относить к «прочим» причинам ЛНГ.

В группу неинфекционных воспалительных заболеваний включают главным образом такие нозологические формы, как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, болезнь Стилла у взрослых, различные формы системных васкулитов (узелковый периартериит, височный артериит и др.), так называемые перекрестные синдромы (overlap syndroms). Среди достаточно большой когорты больных с ЛНГ, включающей 449 человек, ревматические заболевания были выявлены у 76 (17%). Наиболее часто

диагностировались болезнь Стилла (34,2%), СКВ (18,4%) и различные васкулиты (13,2%) (Ma X.J. et al., 2004). В другом исследовании ревматические болезни, объединенные в группу неинфекционных воспалительных заболеваний, были основной причиной ЛНГ, составляя 35,4%, что превышало частоту этиологической роли инфекций и злокачественных опухолей (Vanderschueren S. et al., 2003).

Привычные диагностические признаки вышеуказанных заболеваний могут быть недостаточно выражены или отсутствовать при лихорадочных дебютах СКВ и других системных васкулитов, когда лихорадка опережает появление суставного синдрома или других системных проявлений. В подобных ситуациях подозрение на системную патологию, определяющее направление диагностического поиска, может возникать при динамическом наблюдении за больными после выявления других клинико-лабораторных признаков. В то же время важна правильная оценка всех симптомов, кажущихся неспецифическими или связывающихся обычно с самой лихорадкой (миалгии, мышечная слабость, головная боль и др.). Так, сочетание указанных признаков с лихорадкой, особенно при повышении скорости оседания эритроцитов (СОЭ), дает основание заподозрить такие заболевания, как ревматическая полимиалгия, височный артериит, дерматомиозит (полимиозит).

### **3.4.1. Ревматическая полимиалгия и височный артериит**

Ревматическая полимиалгия может на начальных этапах проявляться лихорадкой в сочетании с болями в проксимальных отделах плечевого и тазового пояса. Следует обращать внимание на пожилую и старческий возраст больных, резкое увеличение СОЭ. Ревматическая полимиалгия нередко сочетается с височным артериитом, характеризующимся появлением локализованных головных болей, утолщением височных артерий с ослаблением или отсутствием их пульсации. Верификация диагноза возможна с помощью биопсии так называемого височного комплекса, при получении которого удастся исследовать кожу, мышечную ткань, височную артерию. При высокой вероятности заболевания возможно пробное лечение глюкокортикоидами в малых дозах (15–20 мг/сут.), эффективность которого при данной патологии настолько специфична, что может иметь диагностическое значение. В то же время следует избегать назначения глюкокортикоидов в качестве пробного лечения без достаточно обоснованного подозрения на наличие системного заболевания.

Основные трудности и связанные с ними причины поздней диагностики вышеуказанных заболеваний заключаются в том, что лихорадка на протяжении определенного периода времени может быть единственным симптомом. В подобных ситуациях, несмотря на тщательное обследование больных, выявить причину ЛНГ не удастся, и только спустя некоторое время клиническая картина претерпевает изменения и становится более специфичной для конкретных заболеваний. Так, описан 60-летний больной с ЛНГ, который после всестороннего обследования был выписан с диагнозом «иммунодефи-

цит», поставленным на основании снижения содержания иммуноглобулинов в крови. Через 2 нед. появились признаки височного артериита, который был подтвержден морфологически, и больному была назначена глюкокортикоидная терапия, имевшая эффект (Jauch A. et al., 2012).

### 3.4.2. Ревматоидный артрит

Лихорадка является одним из системных признаков ревматоидного артрита наряду с другими внесуставными проявлениями заболевания (ревматоидные узелки, дигитальный артериит, потеря массы тела, тромбоцитоз и др.). У некоторых пациентов лихорадка может опережать суставной синдром, что затрудняет своевременное распознавание ревматоидного артрита. В других ситуациях, которые трактуются как ЛНГ, лихорадка может быть преобладающим клиническим симптомом у больных с верифицированным ревматоидным артритом. Клиницисты прошлого описывали и выделяли так называемую септическую форму ревматоидного артрита. Под нашим наблюдением находился больной с ЛНГ, у которого наряду с лихорадкой, устойчивой к антибактериальным препаратам, отмечался гипертромбоцитоз ( $1\ 200\ 000 \cdot 10^9/\text{л}$ ), что давало основания подозревать миелопролиферативное заболевание. Однако диагноз не подтвердился, и больной был выписан по собственному желанию. По данным катамнеза, в связи с продолжающейся лихорадкой и появлением болей в коленных суставах пациент был госпитализирован в другое учреждение, где диагностирован ревматоидный артрит, назначено лечение метотрексатом и достигнут положительный эффект в виде стойкой нормализации температуры тела. При анализе этого случая следует подчеркнуть, что во время первой госпитализации больного в круг диагностического поиска следовало включить также и ревматоидный артрит с учетом наличия тромбоцитоза – характерного лабораторного признака заболевания.

### 3.4.3. Болезнь Стилла у взрослых

В качестве одной из причин ЛНГ все чаще стала диагностироваться болезнь Стилла у взрослых – заболевание с менее очерченными нозологическими рамками и не имеющее специфических лабораторных признаков. Среди группы ревматических заболеваний у больных с ЛНГ болезнь Стилла диагностируется в 20–56% случаев (Bleeker-Rovers C.P. et al., 2007; Kucukardali Y. et al., 2008; Mert A. et al., 2003).

В 1897 г. английский педиатр Джордж Фредерик Стилл, считающийся отцом английских педиатров (рис. 3.9), описал «особую форму болезни суставов у детей», отличающуюся от ревматоидного артрита. Работа основывалась на личном опыте автора, наблюдавшего 22 ребенка, у которых поражение суставов отличалось от ревматоидного артрита взрослых. Наряду с суставным синдромом характерными признаками были лихорадка, лимфаденопатия, спленомегалия, полисерозит, анемия (Still G., 1897).

Заболевание стали обозначать как «ювенильный ревматоидный артрит». Подобная хроническая артропатия с острым началом, сопровождавшаяся лихорадкой, лимфаденопатией, спленомегалией, была описана годом раньше у взрослых G.A.Bannatyne и соавт. (1896) и A.Chauffard и F.Ramond (1896). Некоторое время заболевание обозначалось как болезнь Стилла–Шоффара, однако в последующем прочно закрепился эпоним «болезнь Стилла». В 1933 г. O.Moltke опубликовал статью под названием «Болезнь Стилла у взрослых», в которой расширил возрастной критерий ювенильного артрита и болезни Стилла до 35 лет. Им были описаны четверо молодых мужчин в возрасте от 15 до 28 лет с острым полиартритом, лихорадкой, профузным потоотделением, лимфаденопатией, воспаленным горлом, мышечной атрофией, анемией и увеличением СОЭ. А спустя 40 лет E.G.Vuwaters и J.S.Vujak и соавт. представили две большие серии наблюдений, продемонстрировавших явную экспансию «ювенильности» на взрослый возраст (Vujak J.S. et al., 1973). В дальнейшем это заболевание перестало быть только уделом педиатров, и все случаи, выходящие за рамки детского и юношеского возраста, стали обозначаться как «болезнь Стилла у взрослых» что нашло свое отражение в МКБ-10 в рубрике «Другие ревматоидные артриты» под кодом M06.1 «Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых». В то же время в рубрике «Юношеский артрит» занимает место «Юношеский артрит с системным началом» под кодом M08.2.

Заболеваемость болезнью Стилла составляет 1,5:100 000 и имеет два возрастных пика: первый – у лиц в возрасте 15–25 лет, второй – у лиц 36–45 лет (Вахеванос G. et al., 2012). На протяжении длительного времени с момента описания первых случаев заболевания у детей диагноз болезни Стилла у взрослых вызывал значительные трудности и ставился относительно редко. Поскольку основными проявлениями заболевания была лихорадка в сочетании с другими признаками (суставной синдром, лимфаденопатия, лейкоцитоз и др.) основные усилия клиницистов была направлены на исключение инфекционной и опухолевой патологии, что требовало немало времени и значительных финансовых затрат. Ведь наряду с использованием

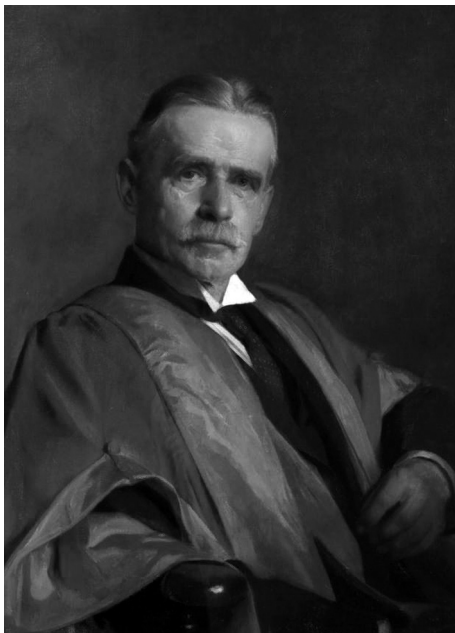


Рис. 3.9. Джорж Фредерик Стилл (1868–1941).



- множественные мононевриты;
- миалгии, болезненность мышц при пальпации;
- сетчатое ливедо;
- боль в яичках и их чувствительность при пальпации;
- поражение почек (повышение уровня мочевины и креатинина в крови);
- снижение массы тела на 4 кг и более;
- повышение диастолического АД выше 90 мм рт.ст.;
- наличие НВsAg;
- наличие малых и больших аневризм по данным ангиографии и сужения сосудов между дилатированными участками;
- лейкоцитарная инфильтрация в биоптатах сосудов мелкого и среднего калибра;
- эозинофилия крови (ключевой признак узелкового периартериита).

### 3.4.5. Болезнь Крона

Среди неинфекционных воспалительных (системных) заболеваний в структуре причин ЛНГ определенное место занимают болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, болезнь Уиппла. Основанием для включения в данную группу вышеуказанных воспалительных заболеваний кишечника служат нередко встречающиеся при них внекишечные системные проявления (поражение кожи, глаз, суставной синдром и др.), которые затрудняют своевременную диагностику. Одним из таких внекишечных проявлений является лихорадка, которая в ряде случаев может быть ведущей в клинической картине заболевания.

Наибольший клинический интерес представляет заболевание, которое впервые было описано американским гастроэнтерологом Баррилом Кроном вместе с хирургами Леоном Гинзбургом и Гордоном Д. Оппенгеймером под названием «регионарный илеит» (Crohn V.B. et al., 1932), но впоследствии стало обозначаться именем Крона (рис. 3.10).

Болезнь Крона (терминальный илеит), для которой характерны многочисленные внекишечные проявления, распро-



Рис. 3.10. Баррил Бернارد Крон (1884–1983).

странена в разных странах мира с частотой 50–150 на 100 000. В основе заболевания, по современным представлениям, лежит взаимодействие между множеством генов и компонентами нестерильного содержимого кишечника (Levine A.D., Fiocchi C., 2000) на фоне нарушений в системе инфламмасом (особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, который приводит к запуску воспалительной реакции). Морфологическим субстратом болезни Крона служит неказеозная гранулема. Наиболее частыми кишечными осложнениями являются необратимые изменения в виде сужения кишечных сегментов, образования свищей, язв. Первые проявления заболевания, как правило, появляются в молодом возрасте (15–35 лет), причем это могут быть как кишечные, так и внекишечные симптомы. К внекишечным проявлениям болезни Крона относятся:

- лихорадка (устойчивая к антибиотикам);
- кожные проявления (узловатая эритема);
- спондилоартрит;
- остеопороз;
- воспалительные заболевания глаз (увеит);
- анемия;
- амилоидоз.

На наличие при данном заболевании лихорадки наряду с кишечной симптоматикой указали еще Б.Крон с соавторами при первом описании 14 больных. В последующем, по мере накопления клинического опыта в отношении течения и диагностики заболевания, стали появляться описания случаев болезни Крона, которая пополнила список заболеваний, лежащих в основе ЛНГ. У 27-летнего пациента описан случай болезни Крона, проявляющийся длительной лихорадкой без каких-либо выраженных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), без диареи и патологических изменений при эндоскопическом исследовании кишечника. Однако при ирригоскопии были выявлены стриктуры тощей кишки, при еюноскопии – линейные изъязвления, а при гистологическом исследовании кишечного биоптата верифицирован диагноз болезни Крона. Назначение глюкокортикоидов купировало лихорадку. Подчеркивается редкость болезни Крона, проявляющейся изолированной лихорадкой в отсутствие кишечной симптоматики у взрослых и встречающейся не более чем в 1% случаев, значительно реже, чем в детском и подростковом возрасте (Lonardo A. et al., 1998).

Представляет интерес описание случая болезни Крона у 20-летней женщины. Болезнь манифестировала лихорадкой, устойчивой к антибиотикам и купирующейся глюкокортикоидами, и умеренными болями в левой половине живота (Ramirez G.A. et al., 2013). Диагноз болезни Крона был подтвержден морфологически. При генетическом исследовании у больной выявлена одна из мутаций (R202Q) гена семейной средиземноморской лихорадки (*MEFV*), играющего ключевую роль в регуляции и контроле системы воспаления. Полагают, что мутация R202Q гена *MEFV* может ассоциироваться с системными проявлениями болезни Крона, в частности с фебрильной манифестацией заболевания. У больной был отмечен выраженный клинический

эффект на фоне лечения колхицином, известным регулятором инфламмасом, и потому успешно контролирующим проявления системного воспаления при болезни Крона. Это подтверждается сообщениями о клинической эффективности колхицина у пациентов с болезнью Крона не только в отношении лихорадки, но и при таких системных проявлениях заболевания, как гангренозная пиодермия (O.Paolini et al., 1995; Guardiola-Arevalo A. et al., 2011).

Трудности диагностики болезни Крона иллюстрирует следующее наблюдение.

Больная А., 24 лет, поступила в ГКБ №7 22.08.13 с жалобами на ежедневное повышение температуры тела до 38–39°C, ноющие боли по всему животу, вздутие, урчание в животе, отеки нижних конечностей, снижение массы тела.

По данным анамнеза, с декабря 2006 г. стала отмечать повышение температуры тела до 38,5°C без катаральных явлений, устойчивое к антибактериальной терапии, кроме того, появились боли в правой половине живота. В 2007 г. госпитализировалась в хирургическое отделение с подозрением на кишечную непроходимость. При рентгенологическом обследовании выявлено сужение терминального отдела тонкой кишки, однако колоноскопия с осмотром подвздошной кишки органической патологии не обнаружила. В связи с неясностью диагноза обследовалась в Институте гастроэнтерологии, где выявлены замедленное опорожнение тонкой кишки, изменения терминального участка подвздошной кишки, расцененные как возможно функциональные или связанные с нарушением функции баугиниевой заслонки. Данных за болезнь Крона не получено. Вместе с тем, у больной отмечались лихорадка, «летучие» боли в костях, снижение массы тела, а в крови – нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ до 53 мм/ч. Заподозрено лимфопролиферативное заболевание, которое при обследовании не было подтверждено. В дальнейшем наблюдались фебрильная лихорадка, временно купирующаяся антибиотиками, периодические боли в животе, похудание. При повторных обследованиях в различных стационарах окончательный диагноз не был установлен. В марте 2013 г. обследовалась в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М.Тареева. Обсуждались диагнозы: болезнь Крона, болезнь Уиппла, лимфома кишечника, целиакия, но окончательный диагноз верифицировать не удалось. В июле 2013 г. находилась в отделении патологии кишечника Центрального НИИ гастроэнтерологии. Проведена видеокапсульная эндоскопия, двухбаллонная энтероскопия, после которых высказано подозрение на лимфому тонкой кишки. Консультация в Гематологическом научном центре Министерства здравоохранения РФ не подтвердила наличие лимфолиферативного заболевания. Выписана с диагнозом «лимфаденопатия в форме мезаденита. Лимфангиоэктазия тонкой кишки с синдромом экссудативной энтеропатии: гипопротеинемические отеки, анемия, дефицит массы тела. Долихоколон».

При поступлении в ГКБ №7 состояние средней тяжести. Температура тела 38–39°C. Кожные покровы бледные. Подкожная жировая клетчатка развита слабо. Отеки голеней и стоп. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 90–100 уд./мин, АД 110/70 мм рт.ст. В легких хрипы не прослушиваются. Живот вздут. При пальпации мягкий, умеренно болезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Стул – склонность к запорам.

Общий анализ крови: гемоглобин – 89 г/л, эритроциты –  $2,99 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $3,8 \cdot 10^9/л$ , палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 49%, лимфоциты – 50%, тромбоциты –  $424 \cdot 10^9/л$  с последующим нарастанием количества до  $1153 \cdot 10^9/л$ .

Общий анализ мочи: относительная плотность – 1025, белок – 0,3 г/л, лейкоциты – 3–5 в п.з., эритроциты – 1–3 в п.з., бактерии – умеренное количество.

Биохимический анализ крови: общий белок – 44 г/л, альбумин – 22 г/л, глобулин – 24 г/л, билирубин общий – 4,1 мкмоль/л, мочевины – 6,1 ммоль/л, креатинин – 0,062 мкмоль/л, калий – 3,6 ммоль/л, креатинфосфокиназа – 20 МЕ/л, АСТ – 14 МЕ/л, АЛТ – 16 МЕ/л, ЩФ – 179 МЕ/л,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза – 16 МЕ/л.

Микробиологическое исследование крови и мочи: роста нет.

Эхокардиография (ЭхоКГ): размеры полостей сердца в пределах нормы, створки клапанов подвижны, патологические структуры в полостях сердца не визуализируются, сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная.

УЗИ органов брюшной полости: без клинически значимых патологических изменений.

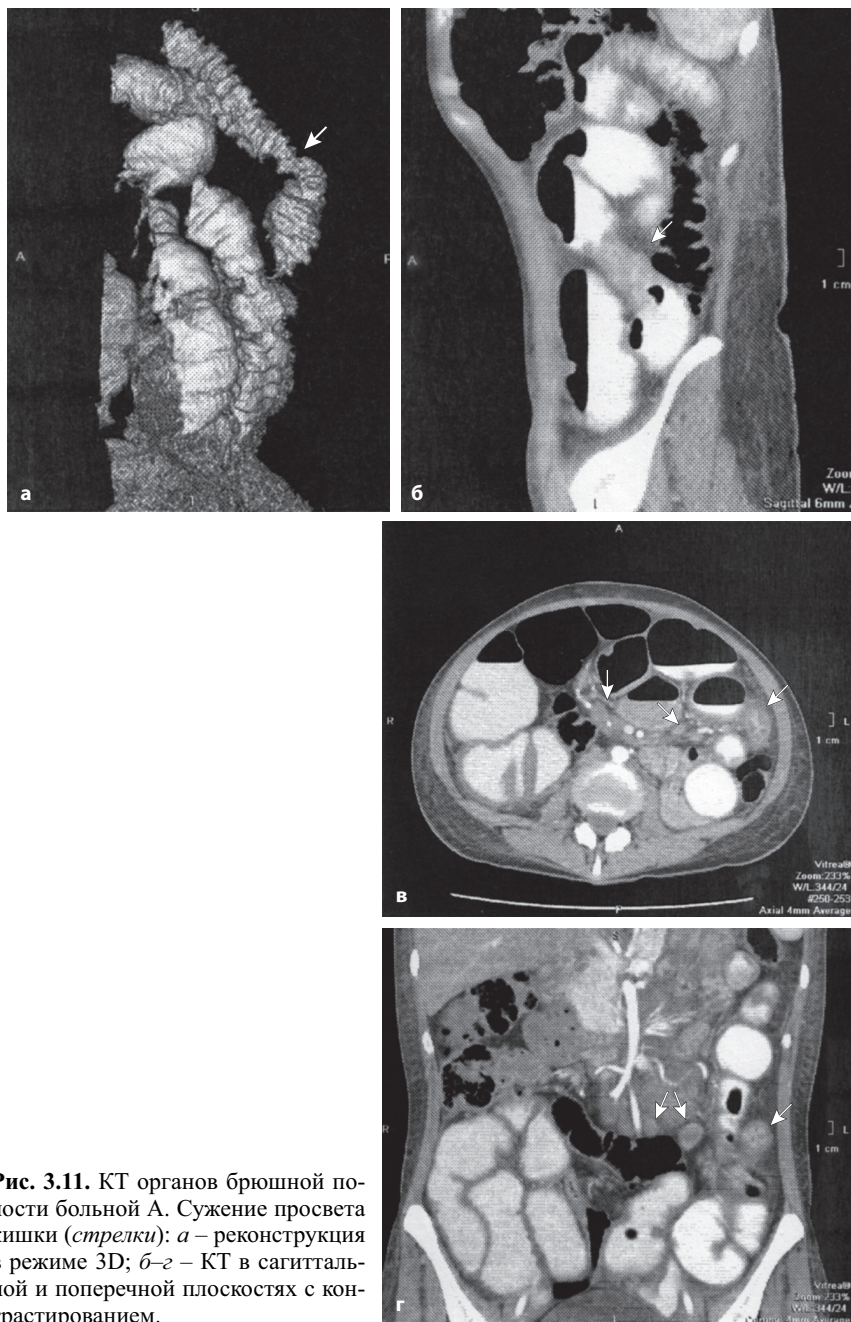
КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием: лимфаденопатия в виде увеличения парааортальных и мезентериальных лимфоузлов до 9 и 18 мм соответственно (рис. 3.11).

В связи с неясностью диагноза, изменениями кишечника по данным КТ было решено, на основании многочисленных консилиумов и совместного обсуждения с хирургами, выполнить диагностическую лапаротомию с целью биопсии увеличенных внутрибрюшных лимфоузлов и иссечения пораженного участка тонкой кишки.

11.09.13 выполнена мини-лапаротомия (А.Н.Антонов). При ревизии брюшной полости выявлен участок тонкой кишки чернильно-черного цвета протяженностью до 5 см, с четкими границами, отчетливой перистальтикой и увеличением в диаметре до 5 см. В проекции этого участка выявлены увеличенные чернильно-черного цвета лимфоузлы размерами до 1 см. В 200 см от илеоцекального угла обнаружено несколько участков с гипертрофированной стенкой, суживающих просвет тонкой кишки до 2–3 мм с явлениями частичной кишечной непроходимости. Выполнена резекция двух участков кишки в пределах здоровых тканей с формированием энтеро-энтероанастомозов по типу «бок-в-бок» диаметром до 3 см. Операционный материал представлен на рисунке 3.12 (см. цв. вкл.).

17.09.13 в связи с клиническими признаками перитонита произведена релапаротомия, при которой в брюшной полости обнаружено большое количество серозно-гноной жидкости с примесью кишечного содержимого. Выявлена несостоятельность обоих заглушенных концов тонкой кишки и полная несостоятельность передней губы анастомоза. Сняты межкишечные анастомозы и выполнена резекция всех четырех культей тонкой кишки, лигирование с прошиванием брыжейки тонкой кишки. В послеоперационном периоде состояние больной прогрессивно ухудшалось, и наступила смерть.

При патологоанатомическом исследовании (О.И.Лютавина) основной диагноз: болезнь Крона, тонкокишечная клинко-морфологическая форма; терминальный илеит (множественные острые и хронические циркулярные щелевидные язвы, трубчатая деформация стенки подвздошной кишки с поражением двенадцатиперст-



**Рис. 3.11.** КТ органов брюшной полости больной А. Сужение просвета кишки (стрелки): а – реконструкция в режиме 3D; б–г – КТ в сагитальной и поперечной плоскостях с контрастированием.

---

## 4. НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ЛИХОРАДКА

---

Пребывание больного в стационаре, независимо от оправданности госпитализации, может быть сопряжено с целым рядом негативных последствий в виде различных ситуаций, возникающих помимо основного заболевания. При этом речь идет фактически о типичной ятрогенной патологии, что позволяет обозначать подобные ситуации как госпитальные ятрогении (Дворецкий Л.И., 2012). Одним из проявлений госпитальных ятрогений являются НЛ, выделенные в отдельную группу среди всех ЛНГ (Durack D.T., Street A.C., 1991).

### 4.1. Дефиниция, критерии, эпидемиология

Термин «нозокомиальные» происходит от греч. *nosokomeo* – ухаживать за больным и от лат. *nosocomium* – больница. Дефиниция и критерии НЛ остаются на сегодняшний день неоднозначными и нуждаются в уточнении и стандартизации. Это касается прежде всего порога величины температуры тела, места ее измерения (подмышечная впадина, полость рта, прямая кишка), сроков возникновения после госпитализации и длительности лихорадки. Отсутствие общепринятых критериев не может не влиять на результаты эпидемиологических исследований, согласно которым частота НЛ колеблется в широких пределах – от 2 до 31% (Arbo M. et al., 1992), что, вероятно, обусловлено использованием различных подходов и критериев для включения больных в группу НЛ.

В самых первых сообщениях по данной проблеме НЛ стали обозначать клинические ситуации, характеризующиеся повышением температуры тела до 38°C и выше у больных, пребывающих в лечебных учреждениях не менее 48 ч до регистрации повышенной температуры тела (McGowan J.E. et al., 1987). Согласно другой дефиниции, НЛ определяется как повышение оральной температуры до 38,1°C и выше у больных, находящихся в стационаре не менее 24 ч при нормальной температуре тела в течение предшествующих 7 дней (Filice G.A. et al., 1989). Такие же критерии НЛ были использованы в более поздних публикациях (Ajumobi A. et al., 2008). Предлагалось также квалифицировать ситуацию как НЛ в случаях оральной температуры выше 38,0°C, регистрируемой через 48 ч от момента госпитализации по меньшей мере дважды на протяжении 2 сут. (Arbo M. et al., 1992). В дальнейшем температурным порогом для трактовки ситуации как НЛ было предложено считать температуру тела 38,3°C и выше у пациентов, госпитализированных без признаков инфекции и при неясности причины лихорадки после 3 дней

стационарного обследования, включая двухдневные бактериологические исследования (Mosby's Medical Dictionary, 2009).

Информация относительно НЛ, основанная на принципах доказательной медицины, довольно скудная, в чем убеждает одна из публикаций по данной проблеме (Kaul D.R. et al., 2006). В данной статье сделана попытка систематизировать публикации за период с 1988-го по 2004 г., посвященные НЛ, и дать критический анализ методологии проводимых исследований по данной клинической проблеме. На основании тщательного анализа было отобрано 7 из 1000 исследований, отвечающих критериям включения для последующего анализа (табл. 4.1).

Как видно из таблицы 4.1, анализировались результаты, полученные при исследованиях гетерогенной популяции больных (возраст больных, характер патологии, коморбидность и др.), находящихся в медицинских учреждениях различного профиля (отделения общего профиля, университетские клиники, гериатрические учреждения и др.), при использовании различных дизайнов исследования, критериев НЛ и неодинаковой информативности методов диагностики, применяемых для верификации причины НЛ.

Из 7 исследований только в 4 анализировали исключительно НЛ (Arbo M. et al., 1992; Filice G.A. et al., 1989; Trivalle C. et al., 1998; Ueno K. et al., 1998), в то время как 3 других исследования включали также пациентов и с «внебольничной лихорадкой» (McGowan J.E., 1987; Bor D.H. et al., 1988; Bossink A.W. et al., 1999).

Температурный порог у больных, включенных в анализ, колебался от оральной температуры выше 37,4°C (Bor D.H. et al., 1988) до температуры, превышающей 38,3°C при ректальном измерении (Bossink A.W. et al., 1999). Число измерений температуры для констатации НЛ было также неодинаковым: в 2 исследованиях выполнялось два измерения (Arbo M. et al., 1992; McGowan J.E., 1987), а в 5 других ограничивались одним (Filice G.A. et al., 1989; Ajumobi A. et al., 2008; Trivalle C. et al., 1998; Ueno K. et al., 1998). Обращает на себя внимание широкий диапазон сроков регистрации повышения температуры тела с момента поступления в стационар для определения ее как НЛ (от 24 ч до 7 дней) и различная длительность безлихорадочного периода (5 или 7 дней) до госпитализации (McGowan J.E., 1987; Trivalle C. et al., 1998; Ueno K. et al., 1998).

Клиническое значение лихорадки у стационарных больных может быть различным в зависимости от ситуации. Так, например, однократное повышение температуры тела до 38°C у больного после неосложненной абдоминальной операции не требует дополнительных исследований. С другой стороны, температура тела 38°C и выше у пожилого больного с развитием необъяснимого делирия требует тщательного обследования, в первую очередь для исключения инфекционной природы НЛ.

Согласно рекомендациям Американского общества по борьбе с инфекционными заболеваниями, к лихорадящим больным следует относить лиц с температурой тела 38,3°C и выше (O'Grady N.P. et al., 1998), а для онкологических больных с нейтропенией лихорадкой считается оральная темпе-

Таблица 4.1

## Данные семи исследований больных с НЛ (Kaul D.R. et al., 2006)

Авторы исследования	Дизайн исследования	Комментарии	Частота и этиология НЛ	Предикторы инфекционной этиологии НЛ	Назначение антибиотиков при возникновении НЛ
Arbo M. et al., 1992	Проспективное, случай-контроль, университетская больница (1989–1991)	Только НЛ	Инфекции – 56%, нефункционные причины – 25%, без диагноза – 19%	Сахарный диабет, температура тела >38,7°C, лейкоциты >10·10 <sup>9</sup> /л	Инфекции – 67%, нефункционные причины – 31%
McGowan J. et al., 1987	Ретроспективный обзор, городские больницы (1975)	Обзор данных, полученных за 1975 г. для других целей	Инфекции – 45%, нефункционные причины – 4%, без диагноза – 21%	Нет данных	Нет данных
Filice G. et al., 1989	Проспективное, случай-контроль (1983–1984)	Только НЛ	Инфекции – 67%, нефункционные причины – 40%, без диагноза – 2%	Нет данных	Инфекции – 82%, нефункционные причины – 55%
Trivalle C. et al., 1998	Проспективное, французские герiatricкие отделения (1995)	Только НЛ	Инфекции – 74%, нефункционные причины – 14%, без диагноза – 12%	Число инвазивных процедур	Инфекции – 92%, нефункционные причины – 29%
Ueno K. et al., 1998	Проспективное, японские герiatricкие отделения (1994–1995)	Только НЛ	Инфекции – 70%, нефункционные причины – 3%, без диагноза – 27%	Нет данных	Нет данных
Bor D. et al., 1988	Проспективное, университетская больница	Включены случаи внебольничной лихорадки	Инфекции – 37%, нефункционные причины – 52%, без диагноза – 11%	Максимальная температура тела 38,9°C по сравнению с 38,3°C при нефункционной этиологии	Нет данных
Bossink A. et al., 1999	Проспективное, голландская университетская больница (1994–1995)	Оценка факторов риска бактериальной этиологии лихорадки	Инфекции – 65%	Наивысший пик температуры и показателей количества лейкоцитов	Нет данных



ратура 38,3°C и выше при однократном измерении или температура 38,0°C, сохраняющаяся более часа (Hughes W.T. et al., 2002). В целях стандартизации исследований больных с НЛ предлагается считать оптимальным температурный порог, принятый для больных с нейтропенией, т.е. 38,3°C и выше.

Относительно места измерения температуры тела также нет стандартного подхода. В американских руководствах по ведению тяжелых больных не рекомендуется проводить измерение температуры в подмышечной впадине (O'Grady N.P. et al., 1998). Предлагается по возможности оценивать преимущественно оральную температуру (Kaul D.R. et al., 2006). В одном исследовании было обращено внимание на ошибочные считывания показателей с тимпанического термометра (Farnell S. et al., 2005). Для анализа лихорадящих стационарных больных необходимо избегать включения в исследование пациентов, имевших лихорадку перед госпитализацией и, тем более, с подозрением на инфекцию. Оправданно включение в исследование больных, имевших нормальную температуру тела не менее 5 дней до госпитализации и по меньшей мере в течение 48 ч после поступления в стационар.

Выделение НЛ в особую группу ЛНГ было оправдано в связи с некоторым различием в структуре причин лихорадок, обусловленных пребыванием больных в стационаре, в отличие от «классических» ЛНГ, риском внутрибольничных инфекций, многочисленными диагностическими исследованиями, в том числе инвазивными, оперативными вмешательствами, массивной лекарственной терапией и другими, потенциально ятрогенными факторами. Риск летальности при заболеваниях, проявляющихся НЛ, в 4 раза выше по сравнению с контрольной группой больных без лихорадки (Filice G.A. et al., 1989).

Клинические проблемы, возникающие у больных с НЛ, находящихся нередко в тяжелом состоянии, требуют от врача принятия решений относительно нового витка диагностических исследований и тактики ведения данной категории пациентов. Прежде всего это касается направления диагностического поиска и терапевтической тактики (оправданность и показания к антибактериальной терапии, выбор антибактериального препарата, эскалация неантибактериального лечения и др.).

## **4.2. Основные причины и факторы риска нозокомиальной лихорадки**

Среди причин НЛ могут быть выделены следующие группы заболеваний, которые необходимо исключать у пациентов с НЛ (табл. 4.2). Спектр заболеваний при НЛ принципиально не отличается от такового у больных с «классическим вариантом» ЛНГ (Petersdorf R., Beeson P., 1961), однако удельный вес каждого из них в структуре причин этих двух вариантов ЛНГ может быть различным.

К основным факторам риска НЛ относятся (Torres A. et al., 1995):

- пребывание в стационаре более 24 ч;
- пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);

Таблица 4.2

**Основные причины НЛ**

Основные причины НЛ	Характер патологического процесса
Инфекции различной локализации и клинических форм	Внутрибольничные пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, синуситы, раневая инфекция, кишечная инфекция ( <i>Clostridium difficile</i> ), сепсис
Злокачественные опухоли	Различная локализация, чаще легкое, печень, почки
Диффузные заболевания соединительной ткани	СКВ, узелковый периартериит, ревматическая полимиалгия и др.
Некрозы мягких тканей	Пролежни, гематомы (падения, медицинские манипуляции и др.), послеоперационный период
Ишемические некрозы	Кишечник, миокард, конечности
Лекарственные лихорадки	Медикаменты, переливание крови
Инородные тела	Внутрисосудистые катетеры, назогастральные и эндотрахеальные зонды, водители ритма
Прочие причины	Тромбозы глубоких вен, ТЭЛА, тиреоидиты, панкреатиты, надпочечниковая недостаточность, патология, не выявленная в предоперационном периоде

- наличие назогастрального и эндотрахеального зондов;
- оперативные вмешательства;
- наличие мочевого катетера;
- наличие внутрисосудистых катетеров;
- медикаментозная терапия (антибиотики, в том числе вызывающие инфекцию *Clostridium difficile*, и др.);
- пролежни;
- недержание кала;
- фоновые заболевания (застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, злокачественные опухоли, диабетическая стопа, алкоголизм);
- тромбозы глубоких вен, ТЭЛА;
- трансфузионная терапия;
- прочие (некалькулезный холецистит, тиреоидит, алкогольная и лекарственная абстиненция, надпочечниковая недостаточность, панкреатит).

Если в большинстве случаев НЛ возникает как результат истинной ятрогенной патологии (внутрибольничные инфекции, оперативные вмешательства, инвазивные диагностические исследования, лекарственная терапия и др.), то в других ситуациях НЛ оказывается проявлением коморбидности (чаще злокачественные опухоли, системные васкулиты) у больных с другими, ранее установленными заболеваниями (ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической обструктивной болезнью легких, патологией ЖКТ и др.), ставшими поводом для стационарного лечения. Подозрений на присутствие подобной коморбидной патологии могло не возникать до госпитализации в связи либо с атипичным течением заболевания, либо вообще из-за отсутствия симптоматики, появившейся только в больничных условиях, возможно,

в ряде случаев ятрогенно спровоцированной (обследования, лекарственная терапия и др.).

### **4.3. Инфекции – основная причина нозокомиальной лихорадки**

Расшифровка причины НЛ представляется для врача трудной, не всегда разрешимой задачей. Основная диагностическая проблема заключается в разграничении инфекционной и неинфекционной природы НЛ, поскольку это определяет тактику ведения пациентов. В большинстве анализируемых исследований инфекционная патология является основной причиной НЛ при всей неоднозначности критериев, гетерогенности контингента больных и возможностей верификации причин НЛ. При трактовке НЛ как инфекционной принято ориентироваться на дефиницию нозокомиальной инфекции (Garner J.S. et al., 1988).

#### **4.3.1. Селективные факторы риска инфекционной этиологии НЛ**

В обзоре, посвященном частоте, причинам и факторам риска НЛ (Kaul D.R. et al., 2006), инфекционная природа НЛ регистрировалась в широком диапазоне – от 37 до 74% случаев. Предикторами бактериальной инфекции у больных с НЛ являются: наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, пребывание в стационаре более 10 дней до появления лихорадки, максимальная температура тела выше 38,7°C, катетеризация мочевого пузыря, лейкоцитоз свыше  $10 \cdot 10^9/\text{л}$  при количестве нейтрофилов выше 75%. При этом чем выше максимальные цифры температуры тела и лейкоцитов в крови, тем более вероятна инфекционная этиология НЛ (Arbo M. et al., 1992).

Среди верифицированных причин НЛ у 183 больных, находящихся в клинике внутренних болезней и имевших нормальную температуру тела в течение недели до госпитализации, различные формы инфекции были диагностированы в 75,4% случаев (Filice G.A. et al., 1989). При обследовании 100 пациентов с НЛ инфекционная причина лихорадки диагностирована в 56% случаев, причем бактериальная и небактериальная инфекция составляли 51 и 5% соответственно (Arbo M. et al., 1992). В одном из исследований (Abolnik I.Z. et al., 1999) анализировали 141 больного с НЛ, определяемой как повышение температуры тела до 38,3°C и выше после второго дня госпитализации, в отсутствие лихорадки при поступлении и неясности диагноза после обследования больных в течение 3 дней, включая 2-дневное микробиологическое исследование. 65,8% пациентов подвергались оперативному вмешательству за 30 дней до консультации врача-инфекциониста по поводу лихорадки, длительность которой составляла в среднем 15,7 дня. Инфекции были выявлены у 34,8% больных. Среди инфекционных причин НЛ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей, пневмонии, синуситы, сепсис (бактериемия) (Arbo M. et al., 1992; Filice G.A. et al., 1989; Trivalle C. et al., 1998; Ueno K. et al., 1998).

---

## 5. ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

---

Проблема ЛНГ у больных пожилого и старческого возраста приобретает некоторые особенности, определяющие трудности диагностики и ведения данной категории пациентов. Такими особенностями являются:

- атипичная или стертая клиническая картина заболеваний, лежащих в основе лихорадки (локальные или генерализованные инфекции, опухоли и др.);
- неоднозначная трактовка имеющихся наряду с лихорадкой дополнительных клинических признаков и их диагностическая ценность в условиях полиморбидности у гериатрических пациентов (шумы в сердце, мочевого синдром, рентгенологические изменения в легких и др.);
- декомпенсация на фоне лихорадочного заболевания сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.), что утяжеляет состояние больных и требует усиления симптоматической терапии с риском развития побочных эффектов;
- трудности обследования пожилых из-за тяжести состояния, сопутствующей патологии, негативного отношения больных и родственников;
- увеличение сроков пребывания в стационаре в связи с неясностью диагноза, что повышает риск развития госпитальных ятрогений у стариков (внутрибольничные инфекции, падения, медикаментозные осложнения, снижающие приверженность лечению, и др.);
- оправданная настороженность врачей в отношении онкологических заболеваний в этой возрастной группе больных и недооценка клинических проявлений другой, в частности ревматической, патологии.

На особенности лихорадочных заболеваний в позднем возрасте обратил внимание видный клиницист XIX в. Жан Мартен Шарко (рис. 5.1). В своей работе «Лихорадки у стариков», опубликованной в 1875 г., он прозорливо указывал, что «...лихорадки у стариков часто являются проявлением глубокого нагноения (!), воспаления внутренних вен, мочевыводящих и желчных путей. Последние легко возникают в старческом возрасте при наличии желчных камней». Уже в то время подчеркивались особенности самой лихорадки у стариков – разница между подмышечной и ректальной температурой, время подъема (быстрый, постепенный), плохая переносимость высокой температуры, сопровождающейся спутанностью сознания.

## 5.1. Возрастные особенности лихорадки и нозологической структуры причин лихорадки неясного генеза

При обсуждении проблемы ЛНГ у лиц пожилого и старческого возраста необходимо кратко остановиться на физиологических особенностях терморегуляции в пожилом возрасте, «температурной цене» различных патологических процессов у пожилых и стариков, а также границах нормальной температуры тела у данной категории лиц.

Клинические наблюдения гериатрического контингента позволяют предполагать нарушение процессов терморегуляции по мере старения. Об этом может свидетельствовать тот факт, что температурная реакция на инфекцию у пожилых, в отличие от лиц более молодого возраста, может быть не выражена или вообще отсутствовать (Yoshikawa Т.Т., 1998). Патогенетические механизмы снижения пирогенной реакции у пожилых больных на инфекцию остаются неясными, однако можно предполагать нарушение продукции эндогенных пирогенов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) или снижение ответа на них (Norman D.C., 2000).

О наличии лихорадки у пожилых можно говорить при постоянной оральной или тимпанической температуре, превышающей 37,2 $^{\circ}$ C, или при ректальной температуре 37,5 $^{\circ}$ C и выше, а также при повышении температуры тела на 1,3 $^{\circ}$ C и выше по сравнению с базовой температурой независимо от места ее измерения (Yoshikawa Т.Т., 1998; Norman D.C., 2000; Norman D.C. et al., 2007). В связи с этим представляется оправданным пересмотр величины температуры тела в качестве одного из критериев ЛНГ (38,3 $^{\circ}$ C, по критериям R.Petersdorf и P.Beeson) у больных пожилого и старческого возраста. Для определения ситуации как ЛНГ у пожилых предлагается снизить температурный порог ниже 38,3 $^{\circ}$ C или, по крайней мере, считать в качестве критерия температурный диапазон 37,5–38,3 $^{\circ}$ C (Turkulov V. et al., 2011), что может повлечь за собой изменение структуры и соотношений различных причин ЛНГ у стариков. Впрочем, несмотря на оправданность изменения критериев ЛНГ у пожилых и стариков, консенсуса по этому вопросу в настоящее время нет.

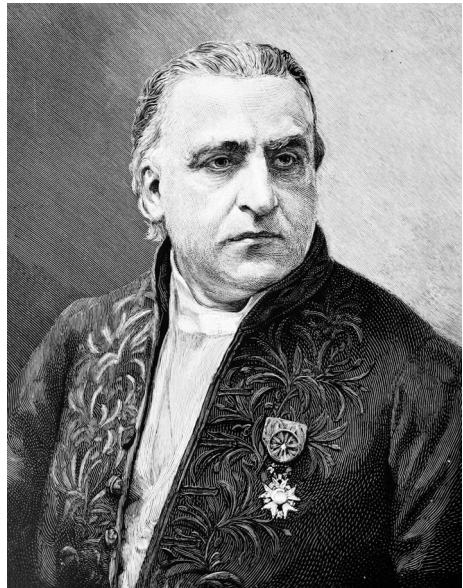


Рис. 5.1. Жан Мартен Шарко (1825–1893).

Нозологическая структура причин ЛНГ у больных пожилого и старческого возраста существенно не отличается от таковой среди пациентов более молодых возрастных групп. Однако удельный вес заболеваний, проявляющихся ЛНГ, может быть различным в зависимости от возраста, что определяется преобладанием у стариков одних заболеваний (некоторые опухоли, инфекции мочевыводящих путей, ревматическая полимиалгия и др.) и, наоборот, более редко встречающейся другой патологией (СКВ, болезнь Стилла). Утверждение о том, что в основе ЛНГ лежат «обычные заболевания с необычным течением», касается особенно гериатрического контингента больных в целом, о чем постоянно должен помнить врач любой специальности, курирующий престарелых (Zajwozniuk-Wlodarczyk J. et al., 2013). Анализ пожилых больных с ЛНГ показывает, что нозологическая структура заболеваний несколько отличается от таковой среди более молодых возрастных групп (табл. 5.1, 5.2).

Таблица 5.1

**Основные причины ЛНГ у больных разных возрастных групп  
(Knockaert D.C. et al., 1993)**

Основные причины лихорадки	Пациенты >65 лет (n = 47); абс. (%)	Пациенты <65 лет (n = 152); абс. (%)
Инфекции	12 (25,5)	33 (21,7)
Абсцесс	2 (4,2)	6 (3,9)
Эндокардит	1 (2,1)	2 (1,3)
Туберкулез	6 (12,7)	4 (2,6)
Вирусная инфекция	1 (2,1)	8 (5,3)
Системные заболевания	15 (31,9)	27 (17,8)
Опухоли	6 (12,7)	8 (5,3)
Прочие	5 (10,6)	24 (15,8)
Лекарственные лихорадки	3 (6,4)	3 (1,9)
Привычная гипертермия	0	5 (3,3)
Искусственная лихорадка	0	7 (4,6)
Без диагноза	6 (12,7)	45 (29,6)

Таблица 5.2

**Основные причины ЛНГ у больных разных возрастных групп  
(Norman D.C., 2000)**

Основные причины лихорадки	Пациенты >65 лет (n = 204); абс. (%)	Пациенты <65 лет (n = 152); абс. (%)
Инфекции	72 (35,3)	33 (21,7)
Туберкулез	20 (9,8)	4 (2,6)
Абсцессы	25 (12,2)	6 (3,9)
Эндокардит	14 (6,8)	2 (1,3)
Вирусная инфекция	1 (0,5)	8 (5,3)
Опухоли	38 (18,6)	8 (5,3)
Системные заболевания	57 (27,9)	27 (17,8)

Таблица 5.3

**Основные причины ЛНГ у больных пожилого и старческого возраста**

Авторы исследования, год	Количество больных	Инфекции, %	Опухоли, %	Неинфекционное воспаление, %	Прочие, %	Нерасшифрованные причины, %
Esposito A. et al., 1978	111	36,9	23,4	25,2	9,1	5,4
Barrier J. et al., 1982		41,3	13	30,3	2,4	13
Knockaert D. et al., 1993	47	25,5	12,8	31,9	17	12,8
Onal I.K. et al., 2006	22	45,5	4,5	4,5	14	31,5
Zenon et al., 2006	61	15	15	36	5	29
Chen et al., 2008	87	51	10	4	6	29
Zheng et al., 2008	102	49	8	8	9	26

Как видно, имеются различия в структуре причины ЛНГ в зависимости от возраста. Это касается, в первую очередь, преобладания инфекций, в частности туберкулеза, нагноительных заболеваний и ИЭ среди больных пожилого и старческого возраста. Кроме того, более частыми причинами ЛНГ у пожилых являются злокачественные опухоли и системные (ревматические) заболевания. В другом исследовании (Naito T. et al., 2013) не было выявлено существенных различий в структуре причин ЛНГ у пожилых и молодых, за исключением большей частоты злокачественных опухолей у больных пожилого возраста (15,7 и 7,2% соответственно).

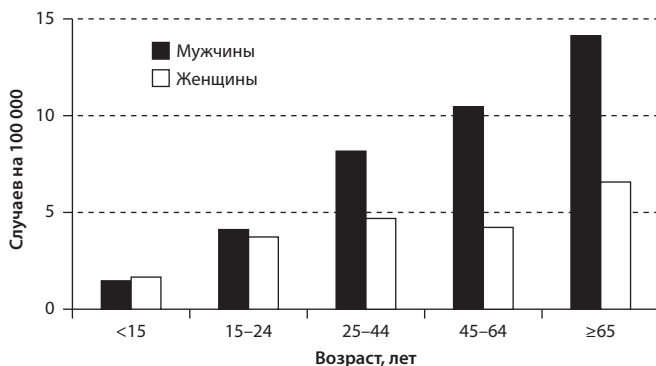
В таблице 5.3 представлены основные группы заболеваний в структуре причин ЛНГ у больных пожилого и старческого возраста.

## 5.2. Инфекционно-воспалительные заболевания

Наличие у больных любого возраста лихорадки традиционно ассоциируется прежде всего с инфекционным процессом и побуждает врачей к назначению антимикробных препаратов еще до получения результатов обследования и верификации инфекционной природы лихорадки. Особенно велико искушение назначать антибиотики при наличии ЛНГ у больных пожилого и старческого возраста с учетом нередко тяжелого состояния, опасения декомпенсации сопутствующих заболеваний и в надежде получить максимально быстрый результат в случаях вероятности инфекционно-воспалительного процесса. Между тем следует помнить, что частота инфекционной патологии среди всех причин ЛНГ у больных пожилого и старческого возраста редко превышает 40% и только в двух анализах достигала 49 и 51% (см. табл. 5.3).

### 5.2.1. Туберкулез

Среди инфекций, лежащих в основе ЛНГ у пожилых и стариков, одно из ведущих мест занимают различные формы легочного и внелегочного туберкулеза (Kauffman C.A., Jones P.G., 1984; Chastonay Ph., 1988; Дворецкий Л.И.,



**Рис. 5.2.** Заболеваемость туберкулезом в зависимости от пола и возраста (Zevalos M., Justman J.E., 2003).

1998). Туберкулез составлял 20% от всех инфекций, выявленных у больных с ЛНГ (Barrier J. et al., 1982). Согласно данным других, более поздних исследований (Knockaert D.C. et al., 1993), среди больных старше 65 лет с ЛНГ туберкулез диагностировался чаще, чем в более молодом возрасте (12 и 2% соответственно), причем среди всех случаев инфекции у пожилых больных с ЛНГ доля туберкулеза составляла 50%. Еще более высокий удельный вес туберкулеза в структуре инфекционных причин ЛНГ (60%) у стариков отмечен в другом исследовании (Onal I. et al., 2006). Примечательно, что у 43% больных проводилась эмпирическая противотуберкулезная терапия, имевшая в конечном итоге диагностическое значение с учетом полученного эффекта. Приведенные данные отражают, вероятно, тот факт, что пожилые и старики относятся к группе высокого риска заболевания туберкулезом и представляют самый большой источник туберкулезной инфекции, в том числе и в развитых странах. В возрасте старше 65 лет туберкулез регистрируется чаще, чем в других возрастных группах, за исключением лиц с наличием ВИЧ-инфекции (рис. 5.2).

В США в 1996 г. туберкулез легких был диагностирован у 11,5 из 100 000 лиц старше 65 лет, в то время как в общей популяции заболеваемость туберкулезом составила 6,0 на 100 000. В Мексике заболеваемость легочным туберкулезом за 1994 г. в общей популяции и в возрастной группе 65 лет и старше составили 14,9 на 100 000 и 45,8 на 100 000 соответственно (Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis M.M.W.R., 1990). К особой группе риска заболеваемости туберкулезом относятся старики, проживающие в гериатрических интернатах. В американских учреждениях подобного типа заболеваемость туберкулезом особенно высока и составляет 1000 на 100 000 и 376 на 100 000 в год для мужчин и женщин соответственно. Частота туберкулеза у живущих в интернатах для престарелых в 2–3 раза выше, чем у пожилых, проживающих дома (Карачунский М.А., 1995). Среди всех случаев легочного туберкулеза, зарегистрированных в штате Арканзас