

СИНДРОМ ЛИХОРАДКИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Пикуза О.И.¹, Сулейманова З.Я.¹, Закирова А.М.¹, Пикуза А.В.¹, Рашитов Л.Ф.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, e-mail: suleimanova_zulfia@mail.ru;

²Институт фундаментальной медицины и биологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение Высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: azakirova@gmail.com

Ключевым аспектом в работе врача-педиатра является диагностический поиск генеза лихорадки, требующий от врача профессионализма и индивидуального подхода в каждом конкретном случае. В таких случаях на помощь приходят информация о патогенезе нарушений процесса терморегуляции при лихорадке и ключевые варианты повышения температуры тела при различных нозологических состояниях и их клинической картины. Длительно протекающая лихорадка неясного генеза зачастую является симптомом органического поражения. В первую очередь, имеет значение так называемая большая тройка заболеваний: инфекционные заболевания вирусной и бактериальной этиологии, системные заболевания соединительной ткани и злокачественные новообразования. Несмотря на использование современных методов диагностики, этиологию лихорадки в 10% случаев установить не удается. По мнению авторов, именно изложенное поэтапное обследование пациента поможет верифицировать инфекционную и неинфекционную этиологию лихорадки неясного генеза, минимизировать так называемые неустановленные этиологические факторы и, таким образом, усовершенствовать оказание лечебной помощи больным детям. В представленном обзоре авторами по синдрому лихорадки неясного генеза освещены современные причины, диагностические критерии и подходы к антипиретической терапии.

Ключевые слова: лихорадка неясного генеза; этапность обследования, верификация причин.

FEVER SYNDROME OF UNCLEAR GENESIS IN PEDIATRIC PRACTICE

Pikuza O.I.¹, Suleymanova Z.Y.¹, Zakirova A.M.¹, Pikuza A.V.¹, Rashitov L.F.^{1,2}

¹ Federal State Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, e-mail: suleimanova_zulfia@mail.ru;

² Institute of Fundamental Medicine and Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Kazan Federal University, Kazan, e-mail: azakirova@gmail.com

A key aspect in the pediatrician's work is the diagnostic search for the genesis of fever, requiring the doctor to be professional and individualized in each case. In these situations, knowledge of the pathogenetic factors of thermoregulatory disorders in fever and the main variants of hyperthermia in a different clinical picture of the disease is helpful. A long-lasting fever of unknown origin is often a symptom of an organic lesion. First of all, the so-called "big three" diseases are important: infectious diseases of viral and bacterial etiology, malignant tumors and diffuse connective tissue diseases. In 10% of cases the cause of fever remains unknown, despite careful examination using modern methods. In the opinion of the authors, it is the above step-by-step examination of the patient that will allow verification of the causes of both the infectious and non-infectious variant of fever of unknown origin and to minimize the number of unknown etiologic factors, and, consequently, provide a broad adequate range of medical care for sick children. In the presented review authors on the syndrome of fever of unknown origin are covered with modern causes, diagnostic criteria and approaches to antipyretic therapy.

Keywords: fever of unknown origin; sequence of inspection, verification of causes.

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) у детей является одной из наиболее частых обращений за медицинской помощью и на протяжении последних десятилетий сохраняет свою актуальность. Однако изучение этой нозологии и разработка стандартизированных подходов к диагностике детей и лечению данной патологии имеет небольшую историю [1-3]. Часто педиатру необходимо самостоятельно установить генез гипертермии и поставить

диагноз. Выяснение этиологических факторов должно включать использование не только рутинных алгоритмов, но и высоких профессиональных знаний и индивидуального подхода в каждом конкретном случае [4; 5].

Знания течения периодов лихорадки позволяет врачу провести дифференцированную терапию [6]. В этих случаях врач должен помнить о положительном значении лихорадки, заключающемся в повышении естественной реактивности организма. В основе данного биологического феномена лежит активация интенсивности фагоцитоза [7].

Впервые критерии синдрома ЛНГ были разработаны в 1961 году Петерсдорфом и Бисоном. Они были основаны на учете наличия повышения температуры более 38,3 °С длительностью более 3 недель (за исключением острых инфекционных заболеваний) или периодических температурных «свечек» в течение указанного срока [8]. Позже в публикациях 1991 года Durack D.T. et Street A.C. были представлены диагностические подходы к синдрому ЛНГ с учетом формы: классическая, нозокомиальная, нейтропеническая и вирус иммунодефицита человека-ассоциированная ЛНГ (таблица 1) [9].

Таблица 1

Критерии синдрома лихорадки неясного генеза

Особенности	Категория			
	нозокомиальная	нейтропеническая	вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)-ассоциированная	классическая
Группы пациентов	Госпитализированные без симптомов инфекционных нозологий	Дети с кол-вом нейтрофилов менее 500/мкл или дети, у которых возможно достижение данного уровня в течение 1-2 дней	ВИЧ-инфицированные	Все остальные при продолжительности лихорадки более 3 недель
Продолжительность лихорадки	3 дня +	3 дня +	3 дня + (или 4 нед. во время амбулаторного обследования)	3 дня + или 3 амбулаторных визита
Примеры причин	Тромбофлебит бактериальный, псевдомембранозный колит, лекарственная лихорадка	Перинатальные инфекции, кандидоз, аспергиллёз	M. intracellulare, M. avium, неходжкинская лимфома, туберкулёз, лекарственная лихорадка	Инфекции, воспалительные заболевания, лекарственная лихорадка, злокачественные новообразования,

В развитии лихорадки выделяют несколько периодов (характерна определенная

стадийность течения) [10]:

1) длительность начальной стадии лихорадки (*statum incrementi*) составляет 2-4 часа при типичной лихорадке средней тяжести;

2) акматическая фаза, стадия стояния температуры (*statum fastigii*) характеризуется достижением новой установочной точки. Длительность этой стадии составляет от нескольких часов до нескольких недель. Клинически эта стадия проявляется расширением сосудов кожи, подъёмом температуры тела, отсутствием озноба и мышечной дрожи, тахипноэ и олигоурией. По цифровым значениям повышенной температуры тела лихорадку подразделяют на субфебрильную (37,2-37,9 °С), фебрильную (38-38,9 °С), высоко фебрильную (39-40,9 °С) и гипертермическую (выше 41,0 °С);

3) падение температуры, стадия угасания (*statum decrementi*) наступает вследствие воздействия натуральных антипиретиков, при торможении синтеза эндогенных и истощении запасов экзогенных пирогенов. Патолофизиологический механизм - смещение установочной точки вниз. Клинически данный этап проявляется резким усилением теплоотдачи, центр терморегуляции в гипоталамус температуру крови и кожи интерпретирует как повышенные. Падение температуры может быть литическое или критическое и осложниться коллапсом. Следует помнить, что классический цикл, состоящий из 3 фаз, характерен для не купированной гипертермии и отмечается достаточно редко, поскольку в настоящее время жаропонижающие средства широко применяются.

Как правило, длительная ЛНГ дифференцируется на воспалительные и невоспалительные причины ее возникновения [10; 11]. К признакам «воспалительной» лихорадки следует отнести связь дебюта с заболеванием, инфекцией, воспалительными изменениями со стороны крови, наличием симптомов интоксикации, а также положительного эффекта при назначении антимикробных и жаропонижающих средств. В настоящее время среди инфекционных причин ЛНГ выделяют вирусные, паразитарные, грибковые и бактериальные, глистные инвазии, внелегочные формы туберкулеза [12].

Лихорадка «невоспалительного генеза» переносится пациентами относительно хорошо, тахикардия не соответствует фебрилитету, антипиретики и антибиотики оказывают непродолжительное действие. К этиологическим факторам такой лихорадки относят: злокачественные новообразования и иммунокомплексные болезни. Наиболее частыми причинами лихорадки неясного генеза у подростков выступают болезнь Крона, язвенный колит, лекарственные лихорадки, болезни эндокринной системы, гематомы и др.

В первую очередь, в диагностическом процессе, у пациентов с ЛНГ необходимо исключить инфекции и инвазии экзотического характера (уточнить при сборе анамнеза наличие контакта с животными, туризм в экзотические страны Африки и Азии). В последнее

время, в связи с распространением малярии в северные регионы, рекомендуется проводить диагностический поиск этого заболевания, как рутинный этап.

На II этапе обследования необходимо расширить подходы к диагностике, включая рентгенографию околоносовых пазух и легких, туберкулиновые пробы, по возможности бактериологические посевы крови и мочи, т.к. более 50% случаев лихорадки имеет инфекционный генез.

При получении отрицательных результатов предыдущего этапа исследований диагностический поиск следует направить на выявление онкологических и иммунопатологических состояний. С этой целью назначают пункцию костного мозга (диагностика лейкоза), лабораторно-инструментальные методы исследования, чтобы подтвердить/исключить диффузные заболевания соединительной ткани. Иногда требуется проведение компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головы и тела [13].

Отдельно хочется остановиться на лекарственной лихорадке. Это состояние определяют как фебрильную реакцию организма, развивающуюся при приеме лекарственного средства и при отсутствии других этиотропных причин для ее возникновения [14]. Доказательством лекарственной лихорадки считают исчезновение симптомов пироксии после отмены «этиотропного» лекарственного препарата (эпинефрин, атропин, изониазид, левотироксин и др.). При этом диагностическим критерием следует считать отсутствие повышения температуры тела в течение трех суток после нормализации.

Далее представляем проблемы, с которыми врач сталкивается в своей практике при контакте с пациентом. К таким проблемам обычно относят увеличение сроков госпитализации из-за длительной фебрильной реакции, отсутствие установленного клинического диагноза в течение длительного времени, назначение большого количества исследований (экономический эффект), отсрочку начала терапии в течение неопределенного срока и утрату доверия пациента к доктору [15].

Поиск причин длительной лихорадки требует поэтапного подхода [16]. Прежде всего необходимо выяснить и проанализировать сведения из анамнеза пациента по принятой в педиатрии стандартной методике. Провести тщательное физикальное обследование с акцентом на вероятность причин ЛНГ. С учетом полученных данных необходимо применить дифференцированный, лабораторно-инструментальный подход для исключения острых инфекций, опухолевых процессов, системных заболеваний и других причин (таблица 2).

Таблица 2

Основные причины синдрома лихорадки неясного генеза

Этиология	Причинные факторы
Инфекционные факторы	
Бактерии	абсцессы брюшной полости и малого таза, инфекционный эндокардит, инфекции сосудистых трансплантатов, периодонтит, мастоидит, простатит, синусит, остеомиелит, септический тазовый тромбофлебит, холангит, холецистит
Вирусы	инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция
Грибы	кандидоз, гистоплазмоз
Паразиты	токсоплазмоз, малярия, пневмоцистная пневмония, стронгилоидоз
Онкологические заболевания	
Рецидив хронических лейкозов, лимфогранулематоз, лимфомы, острый лейкоз, нефромы, гепатомы и метастазы из первичного очага в кости, печень, ЦНС	
Системные заболевания	
Системные	сифилис, туберкулез, сальмонеллез, диссеминированная гонококковая инфекция, болезнь Лайма, лептоспироз, орнитоз, бруцеллез
Ревматические	ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты, острая ревматическая лихорадка
Другие причины	
Саркоидоз, лекарственная лихорадка, болезнь Крона, язвенный колит, гематома, эндокринные заболевания, гемолиз, инфаркты любых тканей, расстройства терморегуляции, симуляция	

По завершении дифференциально-диагностического поиска определяется тактика оказания медицинской помощи. В условиях амбулаторной сети (1 этап) допускается по стандартам интенсивное недельное обследование. Показанием к проведению жаропонижающего лечения во всех случаях является наличие лихорадки, достигающей 39 °С независимо от возраста пациента.

При лихорадке в пределах 38 °С антипиретики показаны пациентам с эпилепсией, симптомом повышения артериального или внутричерепного давления, сахарного диабета, онкологической патологии, гидроцефалией, пороками сердца.

Для оценки эффективности антипиретической терапии целесообразно проведение теста с антипиретиком [17]. Проба считается отрицательной в том случае, если температура тела снижается в течение 1 часа и жаропонижающее действие продолжается в течение 24 часов и сочетается с улучшением самочувствия больного. В случаях положительного результата пробы, температура тела снижается менее чем на 0,5 °С и через 60 минут вновь повышается, при этом самочувствие больного остается нарушенным.

Далее по показаниям следует провести оценку уровня тиреотропного гормона, УЗИ брюшной полости и органов малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, консультации гинеколога, уролога-андролога, стоматолога, оториноларинголога и онколога.

При наличии сформированной диагностической гипотезы с целью дальнейшего уточнения причин проводится обследование в стационаре (2 этап). Оно включает проведение

посева крови на стерильность, постановку серологических и полимеразноцепных реакций на инфекции, определение антител к стрептолизину-О, ревматоидного фактора, фиброгастроуденоскопии. Для исключения паразитарных инфекций выполняются анализы крови на иерсиниоз, токсоплазмоз, боррелиоз, малярию. Затем назначают консультации узких врачей-специалистов (хирурга, онколога, кардиолога, невропатолога, инфекциониста, фтизиатра, эндокринолога, гематолога (этап 3).

По завершении проведенного дифференциально-диагностического поиска определяется тактика оказания медицинской помощи. В условиях амбулаторной сети возможно интенсивное обследование в течение одной недели, в ситуациях, когда диагноз не установлен - показана госпитализация.

На основании личного опыта мы считаем такие этапы оптимальными.

Если применение жаропонижающих препаратов оправданно, критериями выбора лекарственных препаратов следует считать: эффективность, безопасность, наличие удобной для применения формы (для детей) и дробной дозировки, отсутствие нежелательных лекарственных реакций [18]. В качестве одних из эффективных лекарственных препаратов с безопасным профилем в настоящее время назначают ибупрофен, парацетамол и комбинированный препарат (Ибуклин). Указанные средства отвечают критериям эффективности и безопасности, а также официально рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения и национальными программами [19-21].

Все терапевтические мероприятия по фармакологической коррекции ЛНГ должны базироваться на следующих рекомендациях [22]. При неустановленной причине лихорадки недопустимо длительное курсовое применение антипиретиков, что создает опасность возникновения диагностических ошибок, поскольку маскируются реальные возможности постановки диагноза и начала этиотропного лечения [23-25]. Важно помнить, что с клинических позиций назначение жаропонижающих средств больным, получающим антибактериальную терапию, маскирует эффективность антибактериального препарата и отсрочивает решение о необходимости его замены. Продолжительность применения жаропонижающих средств определяется в педиатрической практике прежде всего клинической ситуацией. Так, длительность непрерывного использования антипиретиков не должна быть более недели. Необходимость превышения указанного срока обусловлена следующими клиническими ситуациями: тяжесть сердечно-сосудистой и психоневрологической патологии пациентов, хорошая переносимость препарата, отсутствие риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Заключение

Лихорадка один из наиболее частых симптомов заболевания как воспалительного, так

и невоспалительного характера. В практической деятельности врач должен уделять особое внимание пациентам с длительным лихорадочным периодом, причины которого не всегда верифицированы. При этом необходим детальный сбор анамнестических данных, дифференцированный подход к оценке современных клинико-инструментальных исследований, с привлечением опытных специалистов, придерживаясь принципов этапности диагностического поиска. Это тем более важно, поскольку в ЛНГ в 70-80% случаев скрывается «большая тройка» заболеваний, среди которых следует выделить злокачественные опухоли (25% случаев), инфекционные процессы (35% случаев), диффузные заболевания соединительной ткани (10-15% случаев). Детальное обследование пациентов, позволяющее выявить причинно-значимые факторы ЛНГ, дают основание к проведению эффективной, адекватной терапии. В сложных случаях (до 10% случаев), когда не удастся установить окончательный диагноз, пациентам назначается только лишь симптоматическая терапия. При наличии эффекта от назначения антибактериальных средств диагностический поиск должен быть направлен на выявление бактериальных инфекций, как генеза ЛНГ, если же фебрилитет снижается только в ответ на НПВС и у пациента не выявляется отчетливого ответа на антибиотики, необходимо исключить системные заболевания соединительной ткани. Короткий курс глюкокортикоидов показан при неэффективности вышеуказанной тактики (желательно провести пункцию костного мозга), кратковременный ответ зафиксирован при онкологических заболеваниях.

По мнению авторов, изложенное выше поэтапное обследование пациента позволяет провести дифференциальную диагностику ЛНГ, выявить инфекционный и неинфекционный генез ЛНГ и сократить число неустановленных этиологических факторов до минимума и, таким образом, оптимизировать оказание медицинской помощи детям.

Список литературы

1. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению. М: Союз педиатров России, 2011. 228 с.
2. Баранов А.А. Клинические рекомендации. Педиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2-е изд. 2009. Том 2. 1024 с.
3. Ключников С.О., Барсукова М.В., Дубович Е.Г., Суюндукова А.С. Рациональные подходы к применению жаропонижающих препаратов у детей // РМЖ. 2010. №5. С. 243-247.
4. Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза. Всегда ли возможна расшифровка? // Трудный пациент. 2015. Т. 13. № 3. С. 5-10.
5. Гордеев И.Г., Соболева В.Н., Волов Н.А., Машукова Ю.М., Лучинкина Е.Е.,

Мамедгусейнова С.С., Лапочкина Н.Д. Лихорадка неясного генеза - мультидисциплинарная проблема // Терапия. 2018. № 3. С. 78-84.

6. Поляк Е.С., Жук Е.Н. Лихорадки неясного генеза как проблема в педиатрии // Молодежь, наука, медицина: материалы 62-ой Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием с проведением открытого конкурса на лучшую студенческую научную работу (Тверь, 20-21 апреля 2017г.). Тверь: Редакционно-издательский центр Тверского государственного медицинского университета, 2016. С. 406-407.

7. Рык П.В., Царькова С.А. Проблемы выбора антипиретика в педиатрии // Consilium medicum. Педиатрия. 2010. №2. С. 72-77.

8. Petersdorf R., Beeson P. Fever of unknown origin. Medicine (Baltimore). 1961.vol. 40. P.1-30.

9. Durack D.T., Street A.C.: Fever of unknown origin-reexamined and redefined, in Current Clinical Topics in Infections Diseases. JS Remington, MN Swartz (eds). Cambridge, MA, Blackwell. 1991. P.35.

10. Заплатников А.Л. Современные жаропонижающие средства в практике врача-педиатра: вопросы эффективности и безопасности // Русский медицинский журнал. 2011. №3. С. 156-158.

11. Ключников С.О. Лихорадка и применение жаропонижающих препаратов у детей // Педиатрия. 2012. Т.91. №4. С. 121-125.

12. Пикуза О.И., Закирова А.М., Сулейманова З.Я., Самороднова Е.А. Воспалительные и невоспалительные причины лихорадки неясного генеза у детей // Практическая медицина. 2017. № 10 (111). С. 22-25.

13. Полякова А.Р., Пальянова О.В. Лихорадка неясного генеза у детей // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2017. Т. 2. № 1 (37). С. 79-80.

14. Постников С.С., Костылева М.Н., Грацианская А.Н. Лекарственная лихорадка // Педиатрия. 2011. Т. 90. №6. С. 125-129.

15. El-Radhi A.S., Carroll J., Klein N (ed.) Clinical management of fever in children. Springer Berlin-Hedelberg. 2009. P. 1-24.

16. Исакова О.А. Дифференциальная диагностика лихорадки неясного генеза // Справочник врача общей практики. 2017. № 3. С. 23-26

17. Брызгунов И.П., Стерлигов Л.А. Лихорадка неясного происхождения у детей раннего и старшего возраста. // Педиатрия. 1981. № 8. С. 534.

18. Кешишян Е.С., Семина Г.Ю. Жаропонижающая терапия у детей до 1 года // Педиатрическая фармакология. 2008. №6. С. 75-78.

19. Aranda J.V., Salomone F., Valencia G.B., Beharry K.D. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Newborns and Infants. *Pediatr Clin North Am.* 2017. vol. 64 (6). P. 1327-1340.
20. Irvine J., Afrose A., Islam N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018. vol. 44 (2). P. 173-183.
21. Жерносек В.Ф. Эффективная и безопасная терапия лихорадочного синдрома у детей комбинированным лекарственным препаратом "Ибуклин" // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2016. № 2 (20). С. 70-77.
22. Котлуков В.К., Блохин Б.М., Антипова Н.В. Применение комбинированных форм жаропонижающих средств для купирования лихорадки у детей // *Медицинский совет.* 2016. № 7. С. 108-113.
23. Children with Complex Febrile Seizure. *Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine.* 2010. P. 28.
24. Strengell T., Uhari M., Tarkka R. et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2009. vol.163. no 9. P. 799-804.
25. Пикуза О.И., Закирова А.М. Лихорадка в практике врача-педиатра: современные возможности эффективной терапии // *Практическая медицина.* 2014. №9 (85). С.89-93.