

Лихорадка неясного происхождения в ревматологии

Гордеев А.В., Савушкина Н.М., Галушко Е.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье рассмотрено современное состояние проблемы лихорадки неясного происхождения (ЛНП). Освещены основные этапы изучения данного вопроса с подробным описанием происходивших со временем изменений классификационных диагностических критериев, этиологических вариантов и клинических признаков отдельных видов ЛНП. Представлен дифференциально-диагностический алгоритм ведения больных ЛНП, проанализирована диагностическая ценность наиболее значимых лабораторных и инструментальных методов обследования. Описан PPP-синдром как один из возможных этиологических факторов ЛНП. Обозначен круг наиболее частых причин развития ЛНП у пациентов разного возраста. Отмечено, что наиболее частой причиной ЛНП у пожилых больных являются ревматические заболевания.

Ключевые слова: лихорадка неясного происхождения; ревматические заболевания; гипертермия; неинфекционные воспалительные заболевания; позитронно-эмиссионная томография.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Савушкина НМ, Галушко ЕА. Лихорадка неясного происхождения в ревматологии. Современная ревматология. 2018;12(2):4–11.

Fever of unknown origin in rheumatology

Gordeev A.V., Savushkina N.M., Galushko E.A.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

The article considers the current state of the problem related to fever of unknown origin (FUO). It highlights the main stages of studying this issue with a detailed description of the classification diagnostic criteria, etiological types, and clinical signs of certain types of FUO, which have undergone changes over time. The authors present a differential diagnostic algorithm for managing patients with FUO and analyze the diagnostic value of the most significant laboratory and instrumental studies. PPP-syndrome is described as one of the possible etiological factors for FUO. The circle of the most common of FUO is denoted in patients at different ages. It is noted that rheumatic diseases are the most common cause of FUO in elderly patients.

Keywords: fever of unknown origin; rheumatic diseases; hyperthermia; non-infectious inflammatory diseases; positron emission tomography.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Savushkina NM, Galushko EA. Fever of unknown origin in rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):4–11.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-4-11

Человеческий организм, несмотря на изменения окружающей среды, постоянно поддерживает стабильную температуру тела. Это возможно благодаря наличию терморегуляторного центра гипоталамуса и временному смещению установочной точки температурного гомеостаза (УТТГ) на более высокий уровень. Лихорадка представляет собой повышение температуры тела выше нормальных ежедневных значений, связанное с активацией гипоталамуса. Пирогены – вещества, которые вызывают лихорадку. Экзогенные пирогены – микробы, продукты их метаболизма и вырабатываемые ими токсины. Классическим примером экзогенного пирогена является липополисахарид (эндотоксин), который продуцируют все грамотрицательные бактерии. Пирогены, производимые грамположительными организмами, включают энтеротоксины золотистого стафилококка и токсины стрептококков групп А и В. Широкий спектр бактериальных и грибковых агентов вызывает синтез и высвобождение наряду с вирусами пирогенных цитокинов: эндоген-

ных пирогенов, например интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, фактора некроза опухоли и интерферона α. Другими факторами, которые приводят к продукции пирогенов, являются воспалительные процессы, некроз тканей и образование иммунных комплексов. Согласно современной концепции, пирогенные цитокины, поступающие в системный кровоток, индуцируют синтез простагландина E₂ (ПГЕ₂), что приводит к развитию в том числе неспецифических миалгий и артралгий. Некоторым системным ПГЕ₂ удается избежать разрушения в легких и проникнуть в гипоталамус через внутренние сонные артерии. Повышение концентрации ПГЕ₂ в мозге вызывает смещение УТТГ на более высокий уровень. После этого нейроны вазомоторного центра активируются и запускается процесс вазоконстрикции с последующим сокращением потери кожей тепла. В качестве альтернативного теплосберегающего механизма выступает дрожь, увеличивающая выработку тепла мышцами. Процессы сохранения и производства тепла продолжают до тех пор, пока

Л Е К Ц И И

температура крови, окружающей гипоталамические нейроны, не начинает соответствовать новым температурным настройкам гомеостаза.

Следует различать лихорадку и гипертермию, при которой УТТГ остается неизменной. Гипертермия характеризуется неконтролируемым увеличением температуры тела, которая превышает возможности организма по теплоотдаче. В отличие от лихорадки при инфекционных процессах, при гипертермии не вырабатываются пирогенные молекулы. Важно также дифференцировать лихорадку неясного происхождения (ЛНП) и гипертермию, которая может быть молниеносной и приводить к смерти в большом проценте случаев из-за отсутствия пределов температурного роста, а также неэффективности жаропонижающих препаратов.

ЛНП продолжает оставаться одной из основных, трудно решаемых диагностических проблем. Выделяют четыре варианта ЛНП: внутрибольничная, нейтропеническая ($<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$), ВИЧ-ассоциированная и классическая. Последняя может быть вызвана целым спектром причин: инфекционными, онкологическими, воспалительными заболеваниями, приемом лекарственных препаратов и другими неустановленными факторами [1]. Несмотря на появление в последние десятилетия новых лабораторно-инструментальных методов диагностики, ЛНП часто встречается в наши дни. Возможные причины возникновения ЛНП представлены в табл. 1.

В конце 1940-х годов Н.А. Reimann предложил термин «периодическая болезнь» для группы заболеваний с неустановленным генезом, клиника которых характеризуется болью в животе, артралгиями и рецидивирующей каждые 7 дней лихорадкой. Данный термин был применен также к пациентам с лихорадкой, являющейся ведущим симптомом заболевания [2, 3]. В 1961 г. R.V. Petersdorf и P.V. Beeson [4] дали следующее определение ЛНП: *болезнь продолжительностью от 3 нед и более, сопровождающаяся лихорадкой (температура тела $\geq 38,3^\circ\text{C}$), с неустановленным диагнозом после 1 нед стационарного обследования*. В 1991 г. после появления новых лабораторно-инструментальных методов диагностики, ставших доступными и в амбулаторных условиях, D.T. Durack и A.C. Street [1] предложили изменить последний критерий: лихорадочное состояние может быть классифицировано как ЛНП, если причина его возникновения остается неопределенной *после 3 дней стационарного обследования либо 3 последовательных амбулаторных приемов*. Современные диагностические критерии ЛНП представлены в табл. 2 [5]. Стоит отметить, что прокальцитонинный тест не входит в обязательный комплекс обследования для установления диагноза ЛНП.

Выяснение причины ЛНП является крайне сложным. Одно из основных условий успеха – хорошо и тщательно собранный анамнез, полноценное физикальное и комплексное лабораторно-инструментальное обследование, направленное на выявление провоцирующего агента. При сборе анамнеза особое внимание следует уделять факту посещения отдельных стран, и в первую очередь Африки и Азии. Так, известно, что лихорадка присуща всем тропическим инфекциям, около 40% из которых являются чисто «тропическими», около 35% имеют тенденцию к повсеместному распространению, а причина 25% остается неуточненной. Требуют выяснения случаи употребления сырого мяса или рыбы, непастеризованных молочных продуктов, купания в

пресной воде, контакта с животными, важны также сведения о сексуальных партнерах, соблюдении профилактических мероприятий при посещении экзотических стран. Общий осмотр должен включать скрининг с акцентом на лимфаденопатию, сыпь, вероятные укусы клещей, наличие желтухи и гепатоспленомегалии. Комплекс лабораторного обследования состоит из стандартных общих анализов крови и мочи, биохимического и иммунологического обследований. При этом в случае посещения в последние месяцы тропических климатических зон обязательно проведение дополнительных тестов для определения антигенов к возбудителям малярии. Хотя спленомегалия, гипербилирубинемия и тромбоцитопения – типичные проявления малярии, сочетание этих клинических признаков требует обязательной дифференциальной диагностики с рядом других заболеваний, в частности с лихорадками Денге и Чикунгунья, кишечной лихорадкой, которые чаще всего встречаются после посещения стран Азии, в первую очередь Индии. Случаи поражения лептоспирозом, брюшным и сыпным тифом в настоящее время отмечаются повсеместно, и наличие эозинофилии в общем анализе крови должно в первую очередь заставить врача подумать о гельминтном генезе, особенно шистосомозе (наиболее часто наблюдается на Африканском континенте). Диагностический алгоритм ЛНП представлен на схеме.

В 2009 г. С.М. Mulders-Manders и соавт. провели анализ с целью выделения дифференциально-диагностических признаков, которые могли бы уже на этапе общего осмотра и элементарного лабораторного обследования помочь установить природу ЛНП [6]. В проспективное исследование, длившееся с 1992 по 2007 г., было включено 112 пациентов (средний возраст – $56,5 \pm 11,2$ года), соответствовавших диагностическим критериям ЛНП. Результаты логистического регрессионного анализа, в который вошел 41 клинико-лабораторный параметр, показали, что повышение уровня СРБ >60 мг/л (ОШ 6,0; 95% ДИ 2,5–9,8), концентрация эозинофилов $<40/\text{мм}^3$ (ОШ 4,1; 95% ДИ 2,0–7,3) и ферритина <500 мг/л (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,3–5,2) были независимо связаны с инфекционным генезом ЛНП. Сочетание ≥ 2 перечисленных признаков предсказывало вероятность наличия данного этиологического фактора при ЛНП с чувствительностью, специфичностью, прогностической значимостью положительного и отрицательного ответов 91,4; 92,3; 86,5 и 95,2% соответственно.

Еще одной доказанной и весьма своеобразной причиной возникновения ЛНП является так называемый синдром PPP. В русскоязычной медицинской литературе этот синдром не описан. Связь между заболеванием поджелудочной (Р) железы (острый и/или хронический панкреатит), паникулитом (Р) и полиартритом (Р) впервые была отмечена в 1973 г. Эта клиническая триада была обозначена как синдром PPP [7]. Патогенез синдрома PPP до сих пор неясен. Это редкое заболевание может дебютировать длительной лихорадкой, а паникулит и полиартрит могут долго предшествовать развитию панкреатита или совпадать с ним по времени. Особенностью клинического течения панкреатита является отсутствие или стертая картина собственно абдоминальных симптомов (незначительная кратковременная боль в животе без тошноты и рвоты). Это повышает риск неправильной и поздней диагностики данного заболевания, ухудшая прогноз и приводя к летальному ис-

Л Е К Ц И И

Таблица 1. Возможные причины развития классической ЛНП

| Причины ЛНП | |
|--|---|
| Инфекционные заболевания: | |
| неспецифические бактериальные | Эндокардит, абсцесс брюшной полости, аппендицит, дивертикулит, аднексит, эндометрит, абсцесс почек, ксантогранулематозный пиелонефрит, холецистит, холангит, бактериальный гепатит, простатит, инфекции мочеполовой системы, периапикальная гранулема, синусит, мастоидит, внутричерепной абсцесс, эпидуральный абсцесс, абсцесс легкого, медиастит, микотическая аневризма, инфицирование сосудистого катетера, инфицирование сосудистого протеза, септический флебит, остеомиелит, спондилит, инфекционный артрит, инфицирование суставного протеза, инфекционный некроз мышц |
| специфические бактериальные | Актиномикоз, бартонеллез, бруцеллез, кампилобактериоз, инфицирование <i>Chlamydia pneumoniae</i> , хроническая менингококцемия, эрлихиоз, возвратная лихорадка (<i>Borrelia recurrentis</i>), гонококцемия, легионеллез, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма, мелиоидоз (<i>Burkholderia pseudomallei</i>), инфицирование микоплазмой, пситтакоз, ку-лихорадка (<i>Coxiella burnetii</i>), риккетсиоз, сальмонеллез, инфицирование <i>Spirillum minor</i> , инфицирование <i>Streptobacillus moniliformis</i> , сифилис, туляремия, туберкулез, болезнь Уиппла, иерсиниоз |
| вирусные | Цитомегаловирусная инфекция, инфицирование вирусом Коксаки, лихорадка Денге, инфицирование вирусом Эпштейна—Барр, хантавирусная инфекция, гепатиты А/В/С/Е, простой герпес, ВИЧ-инфекция, парвовирусная инфекция |
| грибковые | Аспергиллез, кандидоз, криптококкоз, гистоплазмоз, инфекция <i>Malassezia furfur</i> , пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> |
| паразитарные | Амебиаз, бабезиоз, шистосомоз, эхинококкоз, фасциолез, лейшманиоз, малярия, токсокариоз, токсоплазмоз, трипаносомоз, трихинеллез |
| Неоплазии: | |
| онкогематологические | Ангиоиммуобластная лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, лейкомия, злокачественный гистиоцитоз, множественная миелома, миелодиспластический синдром, миелофиброз, лимфоматозный гранулематоз, системный мастоцитоз |
| солидные опухоли | Большинство солидных опухолей и метастазов могут вызвать лихорадку; наиболее часто — карцинома груди, карцинома толстой кишки, гепатоцеллюлярная карцинома, карцинома легких, карцинома поджелудочной железы, карцинома почек |
| доброкачественные опухоли | Ангиомиолипома, краниофарингиома, кавернозная гемангиома печени, некроз дермальной опухоли при синдроме Гарднера |
| Неинфекционные воспалительные заболевания: | |
| системные РЗ | Острая ревматическая лихорадка, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехчета, криоглобулинемия, дерматомиозит, синдром Фелти, подагра, смешанные болезни соединительной ткани, полимиозит, болезнь отложения пирофосфата кальция, реактивный артрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рецидивирующий полихондрит, синдром Шёгрена, антифосфолипидный синдром |
| васкулиты | Аллергический васкулит, синдром Черджа—Стросс, гигантоклеточный васкулит, ревматическая полимиалгия, гиперчувствительный васкулит, узелковый полиартериит, артериит Такаясу, уртикарный васкулит, гранулематоз с полиангиитом |
| гранулематоз аутовоспалительные синдромы | Саркоидоз Хронический гранулематозный синовит с увеитом и краниальной нейропатией (синдром Блау), болезнь Крона, семейная холодовая крапивница, семейная средиземноморская лихорадка, гемофагоцитарный синдром, гипериммуноглобулинемия D и периодический лихорадочный синдром, синдром Макла—Уэллса и др. |
| Другие возможные причины | |
| PPP-синдром, надпочечниковая недостаточность, амилоидоз, сосудистые аневризмы, ангидротическая эктодермальная дисплазия, аномалия развития грудного протока, диссекция аорты, аортоэнтеральная фистула, асептический менингит, миома предсердий, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит, болезнь Кастельмана, цереброваскулярные катастрофы, холестериновая эмболия, цирроз, эпилептический статус, рецидивирующая нейтропения, лекарственная лихорадка, болезнь (синдром) Эрдгейма—Честера, мультиформная эритема, узловатая эритема, экзогенный аллергический альвеолит, болезнь Фабри, болезнь Гоше, синдром Хаммена—Рича (острая интерстициальная пневмония), энцефалопатия Хашимото, гематомы, гиперчувствительный пневмонит, гипертиреоз, гипертриглицеридемия, гипоталамический гипопитуитаризм, идиопатический гиперэозинофильный синдром, идиопатическая гидроцефалия нормального давления, синдром Кавасаки, синдром Кикучи, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, малакоплакия, фиброматоз брыжейки, металлическая лихорадка, аллергия на молочный белок, миотоническая дистрофия, феохромоцитомы, лихорадка полимерного дыма, постмиокардический кардиосклероз, первичный билиарный цирроз, первичный гиперпаратиреоз, легочная эмболия, забрюшинный фиброз, склерозирующий мезентерит, силиконовая эмболия, аутоиммунный тиреоидит, тромбоз, язвенный колит, недостаточность витамина B ₁₂ , Синдром Фогта—Коянаги—Харады, панникулит Вебера—Крисчена | |

Примечание. РЗ — ревматические заболевания. PPP-синдром — клиническая триада, включающая заболевание поджелудочной железы, панникулит и полиартрит.

ходу в 24% случаев. Синдром PPP возникает преимущественно у лиц мужского пола среднего возраста (около 50 лет), злоупотребляющих алкоголем. Заподозрить диагноз можно на основании повышенных уровней сывороточной амилазы и липазы, лейкоцитоза с палочкоядерным сдвигом, высоких

значений СРБ (до 50 норм), а также данных КТ органов брюшной полости с признаками панкреатита. Лобулярный панникулит клинически представляет собой эритематозные красновато-бурые множественные болезненные узелки 0,5—3 см в диаметре с исходом в некротические абсцессы с

Л Е К Ц И И

Таблица 2. *Современные диагностические критерии ЛНП*

1. Лихорадка $\geq 38,3$ °C (101 °F) более чем при 3 измерениях

2. Продолжительность болезни не менее 3 нед

3. Диагноз не установлен, несмотря на проведенное комплексное диагностическое обследование, включая (но не ограничиваясь):

- тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- лабораторную диагностику: СОЭ или СРБ, уровень гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов; биохимический анализ крови, в том числе содержание натрия, калия, кальция, креатинина, общего сывороточного белка, щелочной фосфатазы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, ферритина, определение антиядерных антител (АНФ), ревматоидного фактора (РФ), и общий анализ мочи;
- микробиологическое обследование: посев крови (минимум 3 раза), мочи, туберкулиновый кожный тест или анализ на выделение интерферона γ ;
- инструментальное обследование: рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости

4. Некое неизвестное состояние с ослабленным иммунитетом:

- нейтропения (количество лейкоцитов $< 1,0 \cdot 10^9$ /л и/или гранулоцитов $< 0,5 \cdot 10^9$ /л) в течение как минимум 1 нед не ранее 3 мес после начала лихорадки;
- инфицирование ВИЧ;
- гипогаммаглобулинемия (IgG $< 50\%$ нормы);
- использование 10 мг преднизолона или эквивалентной дозы глюкокортикоидов (ГК) в течение как минимум 2 нед за 3 мес до начала лихорадки

густым маслянистым (липидным) отделяемым. Очаги поражения локализуются в основном в дистальных отделах нижних конечностей. Суставной синдром характеризуется симметричным или асимметричным полиартритом с преимущественным поражением лучезапястных, пястно-фаланговых, коленных и голеностопных суставов и быстрым развитием рентгенологических изменений. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгенографии суставов кистей уже спустя 3–6 нед после развития полиартрита выявляются признаки «эрозирования», связанные с жировым некрозом и остеоллизом. Дифференциальный диагноз проводят с септическим артритом, подагрой и ранним ревматоидным артритом. Для верификации диагноза исследуют синовиальную жидкость, которая имеет высокое содержание липидов и жидких липидных кристаллов («мальтийский крест»). Особенностью полиартрита при синдроме РРР является отсутствие эффекта стандартной терапии суставного синдрома (ГК и нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП). Течение суставного синдрома не зависит от панкреатита, поскольку артрит может сохраняться и развиваться даже после нормализации уровней ферментов поджелудочной железы [8, 9].

При невозможности установить причину ЛНП с помощью стандартных методов проводят дополнительное комплексное обследование, основу которого составляет развернутый иммунологический анализ крови. Это связано с тем, что за последние полвека произошла значительная эволюция причин ЛНП (табл. 3). Как показывают результаты ретроспективного анализа, если 50 лет назад ЛНП наблюдалась преимущественно вследствие инфекционных заболеваний (в среднем 39,6% по сравнению с 30% в наши дни), то в настоящее время отмечается четкая тенденция к нарастанию частоты ЛНП, в основе которой лежат воспалительные заболевания неинфекционного генеза (ВЗНГ; 35,5% по сравнению с 18,7% в 50-е годы ХХ в.), при этом сохраняются показатели установленных причин развития ЛНП; несмотря на совершенствование методов диагностики, процент ЛНП неуклонно растет (с 9 до 25,7% соответственно) [10].

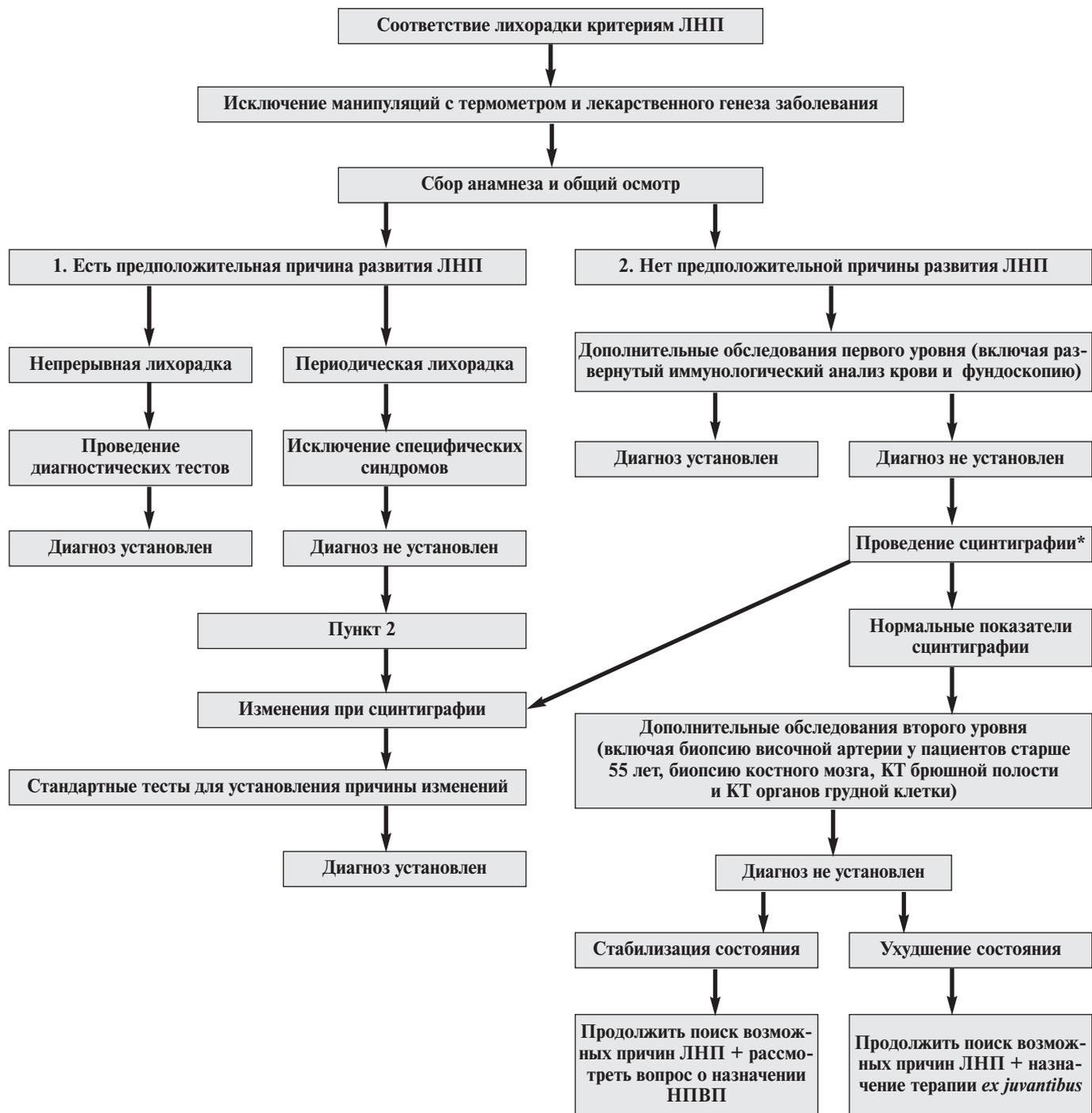
Хотя примерно у 30% пациентов с ЛНП она обусловлена РЗ, в первую очередь васкулитами и гранулематозом, в

диагностическом ряду эти состояния занимают далеко не первую позицию [16]. Значительная часть пациентов имели диагноз хронического воспаления неясного происхождения (ВНП). Последнее следует отличать от ЛНП. В случае ЛНП первым обязательным диагностическим критерием является наличие лихорадки $\geq 38,3$ °C (101 °F), отмеченной не менее чем при 3 измерениях. В случае с ВНП этот критерий заменен на обязательное повышение СОЭ, уровня СРБ или сывороточного амилоида (SAA) в 3 отдельно взятых пробах с вовлечением в патологический процесс минимум 2 органов. Остальные три критерия для ЛНП и ВНП идентичны [17]. Это свидетельствует в пользу того, что повышение температуры тела является необязательным для ВНП.

Группой бельгийских ученых было проведено сравнительное исследование, в которое были включены две сопоставимые по количеству, возрасту и полу группы пациентов — с ВНП и ЛНП (n=57). После комплексного обследования процент неустановленных диагнозов был одинаковым для двух групп (39 и 42% соответственно). Основной причиной ВНП стали ВЗНГ, в первую очередь РЗ (16 из 35 случаев с установленным диагнозом), в то время как при ЛНП в качестве этиологического фактора выступали онкологические (10/33), инфекционные (9/33) процессы и только в трети случаев — ВЗНГ (9/33). Значимость ПЭТ как диагностического метода была сопоставима в двух группах и составила 36 и 33% соответственно. Отличительными признаками ВНП, по данным сравнительного анализа, были повышение СОЭ, тенденция к увеличению содержания тромбоцитов в периферической крови и более низкие по сравнению со второй группой уровни АСТ и АЛТ. Также авторы отметили более длительный период до момента установления диагноза при ВНП по сравнению с ЛНП: в среднем 29 против 13 дней (p=0,009) [17].

Неуклонный рост заболеваний неинфекционной природы побудил С.М. Mulders-Manders и соавт. [5] провести в 2016 г. глобальный анализ для уточнения частоты выявления за последние десятилетия данной группы заболеваний при ЛНП у пациентов из разных стран. Как было указано выше, все причины ЛНП можно разделить на четыре большие группы: инфекции, онкологические заболевания, ВЗНГ (в

Л Е К Ц И И



* ^{67}Ga , ^{111}In - или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -мечеными лейкоцитами либо позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с $^{18\text{f}}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ).

Диагностический алгоритм классической ЛНП

том числе РЗ) и прочие (см. табл. 1). Процентный вклад заболеваний в качестве возможной причины ЛНП зависит от региона проживания. Так, в западных когортах пациентов процентный вклад инфекционных заболеваний значительно меньше, а ВЗНГ – существенно больше по сравнению с другими регионами. В противоположность этому частота выявления ВЗНГ в разных регионах за последние 10 лет примерно одинакова – в среднем 30% [6, 17–29]. Этот показатель не отражает непосредственно частоту РЗ, что связано с несколькими факторами. Во-первых, ВЗНГ могут быть пред-

ставлены не только РЗ, но и аутоиммунными гепатитом, тиреоидитом и т. д. Во-вторых, в ряде случаев диагностика РЗ крайне сложна из-за неполноты клинико-лабораторных данных, соответствующих критериям определенной нозологии, либо из-за необходимости проведения генетических обследований для подтверждения аутовоспалительных синдромов, что делается не всегда, учитывая клинический полиморфизм указанных состояний. Таким образом, часть пациентов, не набирающих достаточного количества баллов для подтверждения того или иного РЗ, автоматически попа-

Л Е К Ц И И

Таблица 3. Эволюция причин ЛНП за последние 50 лет

| Регион, годы, источник | Количество пациентов, n | Диагноз не установлен, n (%) | Диагноз установлен, n (%) | инфекции, % | Причины ЛНП онкологические заболевания, % | ВЗНГ, % | другие, % |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------|---|---------|-----------|
| США, (1952–1957) [4] | 100 | 9 (9,0) | 91 (91,0) | 39,6 | 20,9 | 18,7 | 20,9 |
| США (1970–1980) [11] | 105 | 17 (16,2) | 88 (83,8) | 36,4 | 37,5 | 14,8 | 11,4 |
| Испания (1968–1981) [12] | 133 | 29 (21,8) | 104 (78,2) | 39,4 | 25,0 | 19,2 | 16,3 |
| Бельгия (1980–1989) [13] | 199 | 51 (25,6) | 148 (74,4) | 30,4 | 9,5 | 31,1 | 29,1 |
| Япония (1982–1992) [14] | 153 | 18 (11,8) | 135 (88,2) | 32,6 | 16,3 | 34,8 | 16,3 |
| Нидерланды (1992–1994) [22] | 167 | 52 (31,1) | 115 (68,9) | 37,4 | 18,3 | 33,0 | 11,3 |
| Турция (1984–2001) [15] | 117 | 16 (13,7) | 101 (86,3) | 39,6 | 21,8 | 28,7 | 9,9 |
| Бельгия (1991–1999) [23] | 223 | 98 (43,9) | 125 (56,1) | 25,6 | 19,2 | 36,8 | 18,4 |
| Франция (1999–2005) [24] | 144 | 37 (25,7) | 107 (74,3) | 30,8 | 13,1 | 35,5 | 20,6 |

дает в группу с неустановленной причиной ЛНП. Тем не менее это исследование продемонстрировало, что наиболее частыми РЗ у пациентов с ЛНП в западных странах были болезнь Стилла, васкулиты крупных сосудов (включая височный артериит), системная красная волчанка и саркоидоз — соответственно 5; 5; 3 и 2% всех случаев. В восточных странах болезнь Стилла также оказалась наиболее часто встречающимся РЗ при ЛНП — 5%, на втором месте были неклассифицированные васкулиты, ревматическая полимиалгия и системная красная волчанка, частота каждого из этих заболеваний составила около 2% [5].

Рассматривая возможные варианты РЗ в качестве вероятной причины ЛНП, следует помнить, что частота данной патологии зависит от возраста. В 2006 г. опубликовано исследование, целью которого было установить вклад той или иной патологии в генез ЛНП [24]. Авторы проанализировали истории болезни 144 пациентов, госпитализированных в различные городские больницы в 1999–2005 гг. В зависимости от возраста больные были разделены на две подгруппы — до 65 лет и старше 65 лет. Полученные результаты представлены в табл. 4. Сделан вывод о большей вероятности ВЗНГ в качестве причины ЛНП у лиц старше 65 лет по сравнению с пациентами более молодого возраста. При установлении причины ЛНП и проведении дифференциально-диагностического поиска конкретного РЗ не стоит забывать об особенностях возрастного дебюта того или иного заболевания. Так, средний возраст дебюта системных васкулитов составляет 65–74 года, дерматомиозита (в первую очередь паранеопластического) — 65 лет, склеродермии — 46–53 года, ревматоидного артрита (второй пик) — 64 года, криоглобулинемии — 52 года, ревматической полимиалгии — 67 лет, гигантоклеточного васкулита — 68 лет и т. д.

Очевидна необходимость проведения развернутого иммунологического обследования и фундоскопии в качестве

дополнительного инструмента для уточнения природы ЛНП. Абсолютно у всех пациентов с ЛНП нужно определять антинуклеарные антитела (АНА) и ревматоидный фактор (РФ). Исследование антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) следует проводить при подозрении на наличие системных васкулитов. Имеются неоднозначные данные о частоте выявления различных антител при ЛНП. Так, в нидерландской когорте больных с ЛНП процент обнаружения АНА/антител к экстрагируемым ядерным антигенам/антител к двуспиральной ДНК/РФ/АНЦА составил 14/1/2/2/6 [22], по данным аналогичного исследования турецких ученых — 22/11/2/4/11 [21]. Максимальная частота выявления АНА и РФ при ЛНП зафиксирована группой греческих ученых: 34 и 38% соответственно [6]. В целом же, хотя обнаружение аутоиммунных антител является довольно типичным для ВЗНГ, их идентификация может оказаться диагностически важной лишь у 2–12% пациентов с ЛНП [23, 30]. Позитивность по АНА может быть полезной у 3–20% пациентов с ЛНП, у большинства из которых впоследствии диагностируется системная красная волчанка [18, 21, 22]. Позитивность по АНЦА оказывается диагностически важной лишь у 2–3% таких больных [18, 22, 27], а определение РФ — у 0,5–2% [21, 22]. Однако нужно проявлять крайнюю настороженность, так как отсутствие аутоиммунных антител не является достоверным признаком отсутствия РЗ. Так, В. Мете и соавт. [30] показали, что у 4 из 39 пациентов с ЛНП и доказанными впоследствии РЗ специфические антитела в периферической крови выявлены не были.

Если невозможно установить причину ЛНП после развернутого иммунологического обследования и исследования глазного дна, рекомендуется проведение скинтиграфии с ^{67}Ga , ^{111}In - или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -мечеными лейкоцитами или ПЭТ с $^{18\text{F}}$ -ФДГ, а при ее неинформативности — дополнительных

Л Е К Ц И И

Таблица 4. Распределение причин ЛНП в зависимости от возраста пациентов (до 65 лет и старше 65 лет), n (%)

| Диагноз | Пожилые пациенты (n=61) | Молодые пациенты (n=83) |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Инфекции | 9 (14,8) | 24 (28,9) |
| Онкологические заболевания | 9 (14,8) | 5 (6) |
| ВЗНГ | 22 (36,1) | 16 (19,3) |
| Прочие причины | 3 (4,9) | 19 (22,9) |
| Причина не установлена | 18 (29,5) | 19 (22,9) |

обследований второго уровня (включая биопсию височной артерии у пациентов старше 55 лет, биопсию костного мозга, КТ брюшной полости и органов грудной клетки). ПЭТ/КТ и ПЭТ считаются наиболее перспективными диагностическими инструментами у таких пациентов [31, 32]. Крайне интересным и наводящим на размышления представляется анализ данных литературы, опубликованный К. Наукава и соавт. [33]. Так, в различных когортных исследованиях диагностическая ценность ПЭТ/КТ и ПЭТ при установлении причины ЛНП составила лишь 45–67 и 33–69% соответственно, что, однако, превышало эффективность и практическую значимость других инструментальных методов – сцинтиграфии с Ga (27%), сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами (22–26%), рентгенографии грудной клетки (8–10%), КТ брюшной полости (17–20%), КТ грудной клетки (20–33%), биопсии печени (10–12%), биопсии лимфатического узла (46%), биопсии костного мозга (15%). Не стоит проводить ПЭТ/КТ и ПЭТ при нормальных показателях СОЭ и СРБ на протяжении нескольких измерений [18]. Также не следует забывать, что, хотя данный метод высокочувствителен при обнаружении онкологических и воспалительных процессов, он не является дифференциальным маркером этих состояний.

При невозможности установить диагноз после проведения второго этапа дополнительных обследований и сохранении ЛНП рекомендовано назначать в качестве поддерживающей терапии НПВП. Применение антибактериальных,

противотуберкулезных препаратов и ГК нежелательно, за исключением случаев, когда для этого есть четкие показания.

Прогноз ЛНП зависит от ее этиологического фактора и быстроты установления верного диагноза с последующим назначением патогенетически обоснованной терапии. При ЛНП встречаются случаи самоизлечения с полным купированием лихорадки, а также случаи рецидивирующего течения. Как правило, у 2/3 пациентов лихорадка рецидивирует на протяжении

последующих 2 лет, 5-летняя выживаемость составляет не менее 97% [34]. Рецидивирующая ЛНП наблюдается в среднем у 18–42% больных классической ЛНП, длительность интервалов между эпизодами повышения температуры тела составляет как минимум 2 нед. Важно понимать, что рецидивирующая ЛНП не является синонимом периодических синдромов: 43–52% этих больных так и остаются без диагноза, в отличие от пациентов с «постоянной» ЛНП, у которых процент неустановленных диагнозов колеблется от 20 до 25%. Трансформация лихорадки из постоянной в рецидивирующую – неоспоримое свидетельство ошибочности предыдущего диагноза и неэффективности проводимой терапии и может стать предиктором более грозного прогноза [35].

Таким образом, ЛНП – крайне сложное для дифференциального поиска и диагностики состояние. Несмотря на появление первых сведений об ЛНП еще в прошлом веке, совершенствование лабораторно-инструментальных методов ее диагностики и разработку новых препаратов, в настоящее время остается больше вопросов, чем ответов, касающихся этого состояния. Необходимо дальнейшее изучение ЛНП с поэтапной тщательной оценкой данных анамнеза, визуально-функциональных, лабораторных, морфологических и инструментальных показателей у больных в разных регионах мира с сопоставлением полученных результатов. Возможно, накопление данных позволит в будущем разгадать секрет неясного происхождения лихорадки.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-re-examined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
- Reimann HA. Regularly periodic fever of eleven years duration: report of a case. *Act Med Scand*. 1947;196: 666-73.
- Reimann HA. Periodic disease. *Medicine*. 1947;30:219-45.
- Petersdorf RB, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961 Feb;40:1-30.
- Mulders-Manders CM, Simon A, Bleeker-Rovers CP. Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Oct; 30(5):789-801. doi: 10.1016/j.berh.2016.10.005. Epub 2016 Nov 9.
- Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med*. 2010 Apr; 21(2):137-43. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.006. Epub 2009 Dec 6.
- Boswell SH, Baylin GJ. Metastatic fat necrosis and lytic bone lesions in a patient with painless acute pancreatitis. *Radiology*. 1973 Jan;106(1):85-6.
- Ferri V, Ielpo B, Duran H, et al. Pancreatic disease, panniculitis, polyarthritides syndrome successfully treated with total pancreatectomy: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016;28:223-226. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.09.019. Epub 2016 Sep 28.
- Azar L, Chatterjee S, Schils J. Pancreatitis, polyarthritides and panniculitis syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014 Mar;81(2):184. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.08.003. Epub 2013 Sep 27.
- Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Dec;21(4):1115-35, x-xi.
- Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine (Baltimore)*. 1982 Sep;61(5):269-92.
- Barbado FJ, Vasquez JJ, Pena J, et al. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. *J Med*. 1984;15(3):185-92.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, et al. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med*. 1992 Jan;152(1):51-5.
- Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med*. 1994 Feb;33(2):67-73.
- Tabak F, Mert A, Celik AD, et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection*. 2003

Л Е К Ц И И

- Dec;31(6):417-20.
16. Mulders-Manders CM, Simon A, Bleeker-Rovers CP. Fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015 Jun;15(3):280-4. doi: 10.7861/clinmedicine.15-3-280.
17. Vanderschueren S, Del Biondo E, Rutten D, et al. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med*. 2009 Jul;20(4):415-8. doi: 10.1016/j.ejim.2009.01.002. Epub 2009 Feb 1.
18. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jan;86(1):26-38.
19. Popovska-Jovicic B, Canovic P, Gajovic O, et al. Fever of unknown origin: Most frequent causes in adults patients. *Vojnosanit Pregl*. 2016 Jan;73(1):21-5.
20. Yu KK, Chen SS, Ling QX. Fever of unknown origin: report of 107 cases in a university hospital. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):5862-6. eCollection 2014.
21. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2008 Jan;12(1):71-9. Epub 2007 Jul 12.
22. De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1997 Nov;76(6):392-400.
23. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1033-41.
24. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):632-8.
25. Mansueto P, Di Lorenzo G, Rizzo M, et al. Fever of unknown origin in a Mediterranean survey from a division of internal medicine: report of 91 cases during a 12-year-period (1991-2002). *Intern Emerg Med*. 2008 Sep;3(3):219-25. doi: 10.1007/s11739-008-0129-z. Epub 2008 Feb 9.
26. Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, et al. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis*. 2012 Jan;44(1):18-23. doi: 10.3109/00365548.2011.603741. Epub 2011 Sep 5.
27. Robine A, Hot A, Maucourt-Boulch D, et al. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med*. 2014 Sep;43(9):233-40. doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.026. Epub 2014 Jun 28.
28. Hu Y, Lu H, Zhang Y, et al. Fever of unknown origin: revisit of 142 cases in a tertiary Chinese hospital. *Biosci Trends*. 2008 Feb;2(1):44-6.
29. Alavi SM, Nadimi M, Zamani GA. Changing pattern of infectious etiology of fever of unknown origin (FUO) in adult patients in Ahvaz, Iran. *Caspian J Intern Med*. 2013 Summer;4(3):722-6.
30. Mete B, Vanli E, Yemisen M, et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Med Sci*. 2012;9(8):682-9. doi: 10.7150/ijms.4591. Epub 2012 Oct 1.
31. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis*. 2001 Dec;1(5):326-33.
32. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multicentre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 May;34(5):694-703. doi: 10.1007/s00259-006-0295-z. Epub 2006 Dec 14.
33. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci*. 2012 Oct;344(4):307-16.
34. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 1996 Mar 25;156(6):618-20.
35. Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Dec;21(4):1189-211, xi.

Поступила 27.04.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.