

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

Н.А. Мухин

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития России, Москва

Обсуждаются подходы к обследованию больных лихорадкой неясного генеза (ЛНГ), за которой могут скрываться опасные для жизни заболевания (туберкулез, злокачественные опухоли, системные заболевания и т. д.). Представлена классификация ЛНГ, рассматриваются ее основные причины и варианты клинической картины. Подчеркивается, что ЛНГ остается одной из наиболее актуальных проблем клиники внутренних болезней, решение которой требует не только совершенствования тактики обследования с внедрением новых технологий, но и кооперации клинических центров, обобщения их опыта в рамках многоцентровых клинических исследований.

Ключевые слова: лихорадка неясного генеза, туберкулез, злокачественные опухоли, системные заболевания

The article discusses the approaches to examination of patients with fever of unknown origin (FUO), which can mask life-threatening diseases (tuberculosis, malignancies, systemic diseases, etc.). The classification of FUO is presented; underlying causes and options for the clinical picture are considered. It is emphasized that FUO is one of the most topical problem of clinic of internal diseases, which requires not only improvement the management with application of new technologies, but also the cooperation of clinical centers, summarizing their experience in the multicenter clinical trials.

Key words: fever of unknown origin, tuberculosis, malignancies, systemic diseases

Внедрение в клиническую практику принципиально новых лабораторных и инструментальных методов обследования не уменьшило значения проблемы лихорадки неясного генеза (ЛНГ), остающейся одной из наиболее трудных для решения на всех этапах медицинской помощи. Необходимо иметь в виду, что за ЛНГ часто скрываются опасные для жизни заболевания — туберкулез, в т. ч. внелегочный, другие инфекции, например бруцеллез, злокачественные опухоли, системные заболевания, которые при своевременной диагностике зачастую могут быть эффективно излечены. Пациенты с ЛНГ требуют повторного дорогостоящего продолжительного обследования, как правило, подразумевающего повторные госпитализации и, тем не менее, нередко оказывающегося практически безрезультатным [1]. В связи с этим затраты на ведение этой категории больных оказываются очень высокими. Следует также подчеркнуть, что разработка диагностических протоколов для ЛНГ, использование которых было бы достаточно эффективным, в настоящее время мало реально. В связи с этим особую ценность приобретает анализ достаточных по количеству групп больных ЛНГ, направленный в

первую очередь на уточнение ее этиологической структуры, пополнение информации о которой во многом основано на описании отдельных клинических наблюдений.

Сам по себе диагноз ЛНГ ответствен и в целом диктует необходимость соблюдения четких критериев. Чаще всего в клинической практике пользуются определением, 50 лет назад предложенным R.G. Petersdorf и P. Beeson на основании обследования 100 пациентов, у которых стойкое повышение температуры тела не удавалось объяснить с помощью стандартных методов обследования [2]. Согласно этому определению, под ЛНГ понимают постоянно сохраняющееся или эпизодическое повышение температуры тела более 38,3 °С, которое наблюдается свыше 3 недель и причину которого не удавалось установить в течение 1-й недели и более. Отечественная терапевтическая школа рассматривает ЛНГ в ряду "больших" неспецифических синдромов, за которыми наряду с различными инфекционными заболеваниями известной этиологии могут также скрываться туберкулез (в частности, внелегочный), заболевания из группы системных, а также злокачественные опухоли, из которых сегодня все большее значение приобретают

лимфогранулематоз и неходжкинские лимфомы.

Очевидно, что разработка однозначной интерпретируемой и применимой как на амбулаторном, так и на стационарном этапах обследования пациента классификации ЛНГ чрезвычайно затруднена. С помощью этой классификации должен решаться ряд задач: от выбора профиля отделения, в которое госпитализируют пациента (принципиально важно выделение группы с потенциально контагиозными инфекциями, подлежащей изоляции в инфекционных больницах), до определения предполагаемого объема обследования и методов, применяемых в первую очередь. Классификация ЛНГ должна быть основана на четких клинических, анамнестических и лабораторных признаках, которые позволили бы использовать ее в полном объеме на этапе первичной медицинской помощи. Одной из наиболее часто используемых является классификация ЛНГ, предложенная D.T. Dugack и соавт. (1991) [3]; главе этого авторского коллектива принадлежит также одна из ведущих ролей в разработке широко известных диагностических критериев инфекционного эндокардита Duke University. Данная классификация (табл. 1) подразумевает выделение "типичного"

варианта ЛНГ, встречающегося чаще всего, развивающегося у пациентов без характерных особенностей анамнеза и, по-видимому, являющегося наиболее диагностически трудным, а также ЛНГ с нейтропенией и нозокомиальной ЛНГ. Последние два десятилетия диктуют необходимость рассмотрения в качестве особого варианта ЛНГ среди больных ВИЧ-инфекцией.

С позиции определения подходов к обследованию пациента, у которого констатировано наличие ЛНГ, принципиальное значение имеет выделение клинических и лабораторных признаков, “окружающих” собственно повышение температуры тела. Наличие ознобов, обильное потоотделение, артралгии, миалгии, сочетающиеся с наличием маркеров острофазового ответа (увеличение СОЭ, сывороточной концентрации С-реактивного белка и фибриногена) должны настраивать на наличие инфекционных заболеваний; в отсутствие характерного эпидемиологического анамнеза всегда следует иметь в виду возможность инфекционного эндокардита. Слабость – один из наиболее постоянных и неспецифических симптомов, присущих длительно существующей лихорадке. Аномальное соотношение белковых фракций может свидетельствовать в пользу воспалительной реакции, однако необходимо четко регистрировать наличие парапротеинемии, которая может указы-

вать на миелодиспластическое заболевание. Изменения клеточного состава крови при ЛНГ могут включать как лейкоцитоз, так и лейкопению; ассоциация с тромбоцитозом вероятна для злокачественных новообразований.

Анализ деталей анамнеза и сопутствующих жалоб бывает информативным, например, с точки зрения выявления возможных путей инфицирования и последующего прицельного применения методов, позволяющих подтвердить инфекцию тем или иным микроорганизмом (например, факт употребления непастеризованного молока и развитие бруцеллеза, многие проявления которого, например лихорадка и суставной синдром, могут нацелить на ошибочный поиск заболеваний из группы системных). Вместе с тем во многих случаях знакомство с анамнезом больного ЛНГ оказывается малоинформативным. Тем не менее следует всегда использовать эмпирическое правило: чем дольше продолжается лихорадка, тем меньше шансов, что она связана с инфекционным заболеванием [33].

Причины ЛНГ разнообразны (табл. 2); их поиск почти всегда сопряжен со значительным увеличением числа используемых методов обследования, ростом его продолжительности, увеличением затрат на ведение этих пациентов. Вместе с тем ориентировочные указания на потенциальную причину

ЛНГ могут быть получены уже при физическом обследовании. Так, выявление при аускультации шума в сердце, ранее не регистрировавшегося, может свидетельствовать в пользу инфекционного эндокардита, а выявление при пальпации увеличенной группы периферических лимфатических узлов указывает на их первичное или метастатическое опухолевое поражение.

Источником данных об этиологической структуре ЛНГ служат как опыт анализа серий наблюдений, в т. ч. больших по объему, так и описания отдельных клинических случаев, особенно ценных с точки зрения выявления новых причин ЛНГ. В ходе изучения групп больных с ЛНГ удается выявить и некоторые закономерности, которые могут быть использованы при обследовании этой категории пациентов. А. Соpрап и соавт. (2007) [4] проанализировали 71 пациента с ЛНГ, наблюдавшегося в течение 3 лет (2001–2004). Чаще всего (45,1 % больных) ЛНГ была обусловлена инфекциями, у 28,6 % больных – системными заболеваниями, у 14,1 % – злокачественными реакциями, у 5,6 % – другими причинами (например, нежелательными лекарственными реакциями); у 8,5 % происхождение лихорадки установить не удалось. Системные заболевания были причиной ЛНГ достоверно чаще у женщин, наличие спленомегалии и/или лимфаденопатии стойко ассоции-

Таблица 1. Классификация ЛНГ

Вариант	Особенности	Возможные причины
“Типичная”	Температура тела $\geq 38,3$ °C Продолжительность ≥ 3 недель Диагноз неясен в течение 3 дней пребывания в стационаре или после 3 амбулаторных визитов к врачу	Инфекционные заболевания, системные заболевания, злокачественные опухоли
Ассоциированная с нейтропенией	Нейтрофилы $< 500/\text{мм}^3$ Температура тела $\geq 38,3$ °C Диагноз неясен в течение 3 дней, несмотря на подробное обследование (в т. ч. микробиологическое в течение 2 суток без результата)	Опportunистические инфекции, аспергиллез, кандидоз, герпетическая инфекция
Нозокомиальная	Госпитализированные больные Температура тела $\geq 38,3$ °C Доказано, что инфекция отсутствует Диагноз неясен в течение 3 дней, несмотря на подробное обследование (в т. ч. микробиологическое в течение 2 суток без результата)	Псевдомембранозный энтероколит (индуцированный <i>Clostridium difficile</i>), синусит, тромбоз глубоких вен голеней, тромбоз легочной артерии, септический тромбоз
ВИЧ-ассоциированная	Доказанная ВИЧ-инфекция Температура тела $\geq 38,3$ °C Длительность ≥ 4 недель у амбулаторных, ≥ 3 дней у госпитализированных больных Диагноз неясен в течение 3 дней, несмотря на подробное обследование (в т. ч. микробиологическое в течение 2 суток без результата)	Цитомегаловирусная инфекция, инфекция атипичными микобактериями (<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>), пневмоцистная пневмония, саркома Капоши, неходжкинские лимфомы, лекарственная реакция

ровалось со злокачественными опухолями.

О. Mourad и соавт. (2003) [5] провели систематический обзор публикаций, посвященных ЛНГ, индексированных в базе данных Medline с января 1966 по декабрь 2000 г. Распространенность ЛНГ среди госпитализированных больных составила 2,9 %. По данным 11 клинических исследований, у 19 % больных ЛНГ диагноз установить не удалось, у 28 % пациентов она связана с инфекциями, у 21 % – с аутоиммунными заболеваниями и у 17 % – со злокачественными опухолями. У пожилых среди причин ЛНГ фигурировали тромбоз глубоких вен (3 % пациентов) и гигантоклеточный височный артериит (17 %). Более чем у половины больных ЛНГ она может регрессировать спонтанно. Систематический обзор подтвердил высокую специфичность критериев Duke University для диагностики инфекционного эндокардита. Диагностическая точность применения компьютерной томографии брюшной полости при ЛНГ составила 19 %. Высокую чувствительность (94 %), но сравнительно низкую специфичность (40–75 %) продемонстрировала радиоизотопная скintiграфия с технецием. Пункция костного мозга, выполненная без четких показаний, оказалась крайне малоинформативной (диагностическая точность – не более 2 %).

Некоторые исследования включают очень большие группы больных ЛНГ: Х.Д. Ма и соавт. (2004) [6] в течение 3 лет обследовали 449 пациентов, у 86,9 % – диагноз был установлен. У 56,8 % из них ЛНГ была обусловлена туберкулезом, у 16,9 % – связана с системными заболеваниями: у трети больных был диагностирован синдром Стилла, у 18,4 % – системная красная волчанка, у 13,2 % – системные васкулиты. Злокачественные опухоли были выявлены у 16,5 % пациентов.

Анализ 77 случаев ЛНГ, наблюдавшихся в течение 4 лет [7], в 40 % выявил наличие инфекции, в 23 % – злокачественной опухоли, в 13 % – системного заболевания. У 16 больных диагноз остался неясным. Среди инфекционных заболеваний наиболее частой оказались ВИЧ-инфекция (19 % больных), туберкулез (19 %) и инфек-

ционный эндокардит (13 %). Самыми частыми злокачественными опухолями были лимфомы (55,6 %), из них у 90 % больных – лимфогранулематоз. У 52 % пациентов для установления диагноза была проведена биопсия различных органов, у 17 % – серологические, у 12 % – бактериологические исследования крови; у 11 % больных информативными оказались визуализирующие методы исследования.

Пятьдесят три пациента с ЛНГ были обследованы в клинике одного из университетов Нидерландов [8]. У 21 % из них ЛНГ была обусловлена инфекциями, у 19 % – злокачественными опухолями, у 23 % – аутоиммунными заболеваниями. Диагноз остался неясным у 30 % больных, при этом у 4 из них лихорадка сохранялась очень продолжительно (в среднем 14,5 лет). У 57 % пациентов диагноз был установлен с помощью неинвазивных методов обследования, 43 % пациентов потребовалось применение инвазивных методов. Интересно, что к каждому из этих больных было применено в среднем 54 метода обследования.

Аналогичное исследование, включившее 78 больных ЛНГ неясного генеза, проведено в университетской клинике Тайпея (Тайвань) [9]. В структуре причин лидировали инфекционные заболевания (42,3 %), реже встречались аутоиммунные заболевания (20,5 %) и злокачественные опухоли (6,4 %). Диагноз не удалось установить для 23,1 % больных. Среди инфекционных заболеваний чаще всего встречались туберкулез (14,1 %) и ВИЧ-инфекция (7,7 %). В исследование, проведенное в начале 1990-х гг. в 10 японских клинических центрах [10], в течение 10 лет были включены 80 больных, полностью соответствовавших диагностическим критериям ЛНГ. Четырнадцать (17,5 %) из этих пациентов умерли от заболевания, обусловившего стойкое повышение температуры тела, у стольких же больных причина ЛНГ распознана не была. Более чем у половины больных длительная лихорадка была обусловлена инфекционными заболеваниями, реже – системными заболеваниями и злокачественными опухолями. Спонтанно ЛНГ купировалась у 13 (16,2 %) пациентов. Близкие по этио-

логической структуре результаты были получены и в исследовании, результаты которого были опубликованы в 1984 г. [11]. В нем были проанализированы данные 133 пациентов с ЛНГ, более половине (50,4 %) из которых для установления диагноза потребовались инвазивные методы обследования (артериография, биопсия органов, лапароскопия или лапаротомия), а для 8,3 % больных диагноз был установлен только на аутопсии.

ЛНГ у пожилых имеет особенности с точки зрения возможных причин, определяющих ее развитие: так, в этой возрастной группе заметно чаще встречаются такие заболевания, как уже упоминавшиеся гигантоклеточный височный аортоартериит Такаясу и ревматическая полимиалгия. Обследование 47 пациентов в возрасте старше 65 лет показало, что системные заболевания в качестве причин ЛНГ у них фигурируют чаще, чем инфекции и злокачественные опухоли (31, 25 и 12 % соответственно). Для 6 % больных ЛНГ имела лекарственный генез. Сопоставление с более молодой возрастной группой показало, что у пожилых причина ЛНГ остается неустановленной достоверно реже [12]. При обследовании пожилых больных следует учитывать то обстоятельство, что характерные признаки инфекции (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, сыровоточного уровня С-реактивного белка и фибриногена, а также собственно подъем температуры тела) у этой категории пациентов могут быть выражены умеренно или отсутствуют вообще. На первый план в клинической картине могут выступать потеря массы тела (известна т. н. кахектическая маска гнойного пиелонефрита, свойственная пожилым [13]), а также ухудшение функционального статуса – нарушения сознания, памяти, походки плюс утрата аппетита [14]. Кроме того, необходимо иметь в виду, что длительно существующая лихорадка у пожилых может быть обусловлена злокачественными опухолями.

Не вызывает сомнения, что уточнению представлений об этиологии ЛНГ в значительной степени могут способствовать специально проводимые многоцентровые клинические

исследования, включающие пациентов на основании четких диагностических критериев. Одно из них [15], проведенное в 8 университетских центрах Нидерландов, включило в т. ч. больных с различными вариантами иммунодефицита, которых обследовали согласно стандартному протоколу. Было установлено, что более четверти пациентов страдали инфекционными заболеваниями, около 13 % имели злокачественные опухоли, почти четверть — аутоиммунные заболевания, не связанные с инфекциями. У 29,9 % больных природа ЛНГ осталась нерасшифрованной, почти у 2/3 из них она регрессировала самостоятельно. Подобные многоцентровые исследования необходимы с точки зрения оптимизации подходов к обследованию больных ЛНГ с рациональной минимизацией числа применяемых методов исследования.

Среди наиболее частых причин ЛНГ всегда следует иметь в виду туберкулез, в т. ч. внелегочный. Обстоятельствами, определяющими увеличение вероятности его наличия, являются перемещение (в т. ч. вынужденные — миграция населения), сахарный диабет, пожилой возраст, рождение в стране, характеризующейся значительной распространённостью туберкулеза, а также иммуносупрессия и нахождение на программном гемодиализе [16]. Среди больных на программном гемодиализе велика вероятность развития как туберкулеза, так и атипичных микобактериозов. R. Okada и соавт. (2009) [17] проанализировали все случаи ЛНГ, зарегистрированные в течение 2 лет в 78 гемодиализных отделениях префектуры Аичи (Япония). Было выявлено 15 новых случаев ЛНГ у 8125 больных; таким образом, частота ее возникновения составила 92 на 100 тыс. человеко-лет (экстраполируя на все население Японии — 244 случая в год на 264 473 больных на гемодиализе). Восьми из 15 пациентов эмпирически назначали противотуберкулезные препараты, но ни у одного из них они не привели к снижению, тем более к нормализации температуры тела. Эти данные безусловно не опровергают того, что гемодиализные больные в большей степени подвержены туберкулезу, но настраивают на более тщатель-

Таблица 2. Возможные причины ЛНГ

Причины	Примеры
Инфекции	Туберкулез (в т. ч. внелегочный) Абсцессы ротовой полости, брюшной полости и малого таза Инфекционный эндокардит Остеомиелит Синусит Цитомегаловирусная инфекция Инфекция вирусом Эпштейна–Барра ВИЧ-инфекция (в т. ч. начальный период) Лаймская болезнь Инфекции мочевыводящей системы
Злокачественные опухоли	Лейкозы и лимфомы, в т. ч. неходжскинские Солидные опухоли, в т. ч. метастазирующие Почечноклеточный рак Рак толстой кишки Гепатоцеллюлярная карцинома Миелодиспластические заболевания
Аутоиммунные заболевания	Гигантоклеточный височный артериит Хортона Ревматическая полимиалгия Ревматоидный артрит Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона) Синдром Рейтера Системная красная волчанка
Другое	Лекарственные реакции Гепатит (алкогольный или гранулематозный) Тромбоз глубоких вен Саркоидоз

ное обследование, направленное на его подтверждение. Еще раз следует подчеркнуть, что у обсуждаемой категории пациентов нередок и внелегочный туберкулез, который особенно трудно диагностируется, например туберкулез селезенки, выявленный в 8 из 339 случаев спленэктомии, выполненных в течение 10 лет [18].

Принципиально важной является дифференциация условно инфекционной и неинфекционной групп причин ЛНГ, тем более что часть пациентов с инфекционными заболеваниями при госпитализации в общетерапевтические стационары могут представлять опасность с точки зрения контагиозности. S.P. Efstathiou и соавт. (2010) [19] проанализировали с этой точки зрения 112 пациентов (средний возраст — 56,5 ± 11,2 года) с ЛНГ. Инфекционные заболевания были диагностированы у 30,4 % обследованных, злокачественные опухоли — у 10,7 %, системные заболевания неинфекционной природы — у 33 %; у 20,5 % больных диагноз верифицирован не был. Сывороточный уровень С-реактивного белка > 60 мг/дл, эозинофилы крови < 40/мм³ и концентрация ферритина в сыворотке крови < 500 мкг/л были достоверно ассоциированы с ЛНГ инфекционной при-

роды. Наличие более 2 из названных лабораторных признаков позволяло утверждать о наличии инфекционного заболевания с чувствительностью 91,4 % и специфичностью 92,3 %. Инфекционные заболевания, проявляющиеся синдромом ЛНГ, например бруцеллез [20], могут характеризоваться кожным и суставным синдромами, которые могут стать поводом для обследования, направленного на исключение системных заболеваний аутоиммунной природы.

В настоящее время ЛНГ у больных ВИЧ-инфекцией выделяется в отдельную диагностическую категорию [21]. Как правило, у них она обусловлена диссеминированными оппортунистическими инфекциями, а также злокачественными опухолями, среди которых особое значение имеют саркома Капоши и неходжскинские лимфомы [22]. Формирование синдрома ЛНГ у больных ВИЧ-инфекцией всегда сопряжено со значительным снижением их выживаемости [23].

Возможные причины ЛНГ — системные заболевания, например гигантоклеточные артерииты (височный артериит Хортона, аортоартериит Такаюсу), а также ревматоидный артрит и системная красная волчанка. При ревмато-

Таблица 3. Лекарственные препараты как причина ЛНГ

Группы препаратов	Примеры
Антибактериальные и противогрибковые	Пенициллин Эритромицин Нитрофурантоин Изониазид
Метаболического действия	Клофибрат Аллопуринол
Антигипертензивные и противоаритмические	Гидралазин Нифедипин Метилдопа Прокаиамид Хинидин
Другие	Нефракционированный гепарин Циметидин

идном артрите лихорадка особенно типична для его ювенильных форм [24], ее считают характерной и для синдрома Стилла у взрослых [25]. При применении патогенетической терапии возникновение ЛНГ может свидетельствовать в пользу развития ее осложнения, например подострого аутоиммунного тиреоидита, индуцированного биологическими препаратами – антагонистами фактора некроза опухоли α [26].

Среди причин ЛНГ, особенно после исключения ее связи с инфекционными аутоиммунными заболеваниями, а также злокачественными опухолями, следует учитывать возможность ее развития как нежелательной лекарственной реакции, в первую очередь среди больных с феноменом полипрагмазии (табл. 3). В данной ситуации повышение температуры тела, как правило, прекращается, если лекарственный препарат отменяют, хотя такой диагноз по-прежнему весьма труден, т. к. лекарственная лихорадка не имеет специфичных клинических и лабораторных признаков [27].

Для исключения при ЛНГ лейкозов и миелодиспластических состояний нередко рекомендуют морфологическое исследование образцов костного мозга, полученных при стерильной пункции или трепанобиопсии. А. Хот и соавт. (2009) [28] оценили диагностическое значение морфологического исследования костного мозга 130 боль-

ных ЛНГ, наблюдавшихся в течение 10 лет (1995–2005). Проведение этого исследования позволило верифицировать диагноз у 31 (23,7 %) больных: у 25 из них было диагностировано злокачественное заболевание системы крови, в т. ч. лимфома – у 19, острый лейкоз – у 4, волосатоклеточный лейкоз – у 1 и множественная миелома – у 1. У 2 больных был констатирован системный мастоцитоз, у 1 – диссеминированный гранулематоз. Целесообразность выполнения морфологического исследования костного мозга существенно возрастала при наличии тромбоцитопении и анемии.

В последние годы возможности обследования больных ЛНГ существенно возросли за счет внедрения в клиническую практику высокоточных лучевых методов исследования, в частности компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии [1]. Значительную часть причин ЛНГ удается распознать благодаря сравнительно недавно внедренному в клиническую практику методу позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ, с использованием флуорин-18-фтордезоксиглюкозы (Ф-18-ФДГ) [29–31]. С помощью этого метода удается выявлять локальные воспалительные процессы (например, абсцесс или воспаление участка брюшной аорты при аортоартериите Такаясу), а также лимфомы. В целом ПЭТ-КТ с Ф-18-ФДГ позволяет верифицировать

причину ЛНГ не менее чем у половины больных [32].

Безусловно тактика обследования больного ЛНГ должна основываться в первую очередь на тщательном анализе клинико-anamnestических данных. Очевидна польза от определения тактики ведения подобных пациентов междисциплинарным консилиумом с привлечением представителей различных клинических специальностей. Что касается лечебных подходов, то при ЛНГ, несомненно, показано купирование повышения температуры тела (в этой ситуации могут использоваться препараты парацетамола в комбинации с различными аддитивными агентами, например фенилэфрином (Лемсип), позволяющими оптимизировать используемую дозу парацетамола и купировать также и другие болезненные проявления, сопутствующие собственно лихорадке, например, головную боль, хотя следует избегать чрезмерно частого их использования. Препараты, содержащие парацетамол, например Лемсип, предпочтительны с точки зрения постепенности реализации их антипиретического действия: критическое снижение температуры тела после приема жаропонижающих, напротив, может оказаться опасным. С другой стороны, необходимо подчеркнуть нецелесообразность назначения без достаточных оснований антибактериальных препаратов и глюкокортикостероидов. Некоторые методы обследования (например, чреспищеводная эхокардиография, ПЭТ-КТ, морфологическое исследование костного мозга, серологические исследования) могут сыграть ключевую роль в расшифровке природы ЛНГ. В целом ЛНГ остается одной из наиболее актуальных проблем клиники внутренних болезней, решение которой требует не только совершенствования тактики обследования с внедрением новых технологий, но и кооперации клинических центров, обобщения их опыта в рамках многоцентровых клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995–2004. *Nucl Med Commun* 2006;27(3):205–11.
2. Petersdorf RG, Beeson P. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1–30.
3. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:37.
4. Colpan A, Onguru P, Erbay A, et al. Fever of unknown origin: analysis of 71 consecutive

- cases. *Am J Med Sci* 2007;334(2):92–6.
5. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003;163(5):545–51.
 6. Ma XJ, Wang AX, Deng GH, Sheng RY. A clinical review of 449 cases with fever of unknown origin. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2004;43(9):682–85.
 7. Molina-Gamboa J, Rivera-Morales I, Camacho-Mezquita E, Ponce-de-Leon S. The changing spectrum of fever of unknown origin: trends and comparison with previous series at the Salvador Zubiran National Institute of Nutrition. *Rev Invest Clin* 1994;46(3):177–85.
 8. de Kleijn EM, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO): report on 53 patients in a Dutch university hospital. *Neth J Med* 1995;47(2):54–60.
 9. Liu KS, Sheng WH, Chen YC, et al. Fever of unknown origin: a retrospective study of 78 adult patients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36(4):243–47.
 10. Shoji S, Imamura A, Imai Y, et al. Fever of unknown origin: a review of 80 patients from the Shin'etsu area of Japan from 1986–1992. *Intern Med* 1994;33(2):74–6.
 11. Barbado FJ, Vazquez JJ, Pena JM, et al. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. *J Med* 1984;15(3):185–92.
 12. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(11):1187–92.
 13. Борисов И.А., Давыдов В.М., Перов Ю.Л. и др. Структура патологии старческой почки и трудности ее диагностики // *Тер. архив.*, 1986. № 8. С. 37–45.
 14. High KP, Bradley SP, Gravenstein S, et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older and adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:149–71.
 15. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997;76(6):392–400.
 16. Bofinger JJ, Schlossberg D. Fever of unknown origin caused by tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(4):947–62.
 17. Okada R, Yuzawa Y, Kawamura T, et al. Incidence of fever of unknown origin and subsequent antitubercular medications in hemodialysis patients: a two-year prospective study. *Ren Fail* 2009;31(10):863–68.
 18. Pottakkat B, Kumar A, Rastogi A, et al. Tuberculosis of the spleen as a cause of Fever of unknown origin and splenomegaly. *Gut Liver* 2010;4(1):94–7.
 19. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med* 2010;21(2):137–43.
 20. Hadda V, Khilnani G, Kedia S. Brucellosis presenting as pyrexia of unknown origin in an international traveller: a case report. *Cases J* 2009;2:7969.
 21. Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Phys* 2003;68(11):2223–28.
 22. Hot A, Schmulewitz L, Viard JP, et al. Fever of unknown origin in HIV/AIDS patients. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(4):1013–32.
 23. Abellan-Martinez J, Guerra-Vales JM, Fernandez-Cotarelo MJ, Gonzalez-Alegre MT. Evolution of the incidence and aetiology of fever of unknown origin (FUO), and survival in HIV-infected patients after HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). *Eur J Intern Med* 2009;20(5):474–77.
 24. Cunha BA, Hage JE, Nouri Y. Recurrent fever of unknown origin (FUO): Aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Heart Lung* 2011 Mar 29 [Epub ahead of print].
 25. Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22(2):89–93.
 26. Vassilopoulos D, Sialevis K, Malahtari S, et al. Subacute thyroiditis presenting as fever of unknown origin in a patient with rheumatoid arthritis under etanercept treatment. *J Clin Rheumatol* 2010;16(2):88–9.
 27. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350:575–80.
 28. Hot A, Jaisson I, Girard C, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2009;169(21):2018–23.
 29. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med* 2007;48(1):35–45.
 30. Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med* 2009;34(12):862–68.
 31. Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. *Ann Nucl Med* 2011;25(5):355–64.
 32. Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, et al. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(1):29–37.
 33. Мухин Н.А. Общеклинические аспекты проблемы трудного диагноза // *Терапевтический архив* 2003. № 75 (9). С. 46–51.

Информация об авторе:

Мухин Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой терапии и профболезней МПФ, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.
E-mail: moukhin-nephro@yandex.ru