

<sup>1</sup>Э. А. МИХНЕВИЧ, <sup>2</sup>Т. Г. ГОЛОВКО, <sup>2</sup>Е. А. МЕРТВЕЦОВ

## ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь<sup>2</sup>11-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

У пациентов с лихорадкой неясного генеза (ЛНГ) наиболее частыми причинами являются инфекции, менее частой причиной могут быть ревматические заболевания (РЗ) и онкопатология. Поэтому ревматологи периодически встречаются с этой проблемой, требующей детального обследования.

**Цель исследования.** Изучить структуру диагностированных причин ЛНГ у пациентов ревматологического отделения, представить некоторые сложности при постановке диагноза с акцентом на РЗ.

**Материал и методы.** Наблюдение за 85 пациентами, направленными в отделение ревматологии 11-й городской клинической больницы г. Минска с диагнозом ЛНГ или поставленным при поступлении в клинику как предварительный диагноз. Все пациенты проходили обследование соответственно действующим рекомендациям.

**Результаты.** У пациентов наибольшее число составили случаи ЛНГ инфекционного генеза — 43 (50,6 %), онкогематологические заболевания с лихорадкой — 11 (16,5 %). У пациентов ревматологического профиля ЛНГ встречалась в дебюте: ревматоидный артрит — 6 (24 %) случаев, болезнь Стилла — 1 (4 %) случай, системная красная волчанка — 4 (16 %) случая, гистоновая волчанка — 2 (8 %) случая, системные васкулиты — 12 (48 %) случаев (гигантоклеточный васкулит — 3 (12 %), неспецифический аортоартериит — 1 (4 %), болезнь Бехчета — 1 (4 %), АНЦА-ассоциированные васкулиты — 7 (25 %)) — всего 25 (29,4 %) случаев. Другие причины ЛНГ составили 3 (3,5 %) случая.

Представлены 5 (5,9 %) случаев периодонтитов, протекающих с лихорадкой, конусно-лицевая компьютерная томография (КЛКТ) позволила их выявить при негативных результатах ортопантомограммы. Проведен анализ диагностического поиска некоторых РЗ.

**Выводы.** У пациентов ревматологического отделения с ЛНГ более половины случаев оказались инфекции — 43 (50,6 %) случая, РЗ составили 25 (29,4 %) случаев, на опухоли и другие причины пришлось меньшая доля случаев. Причиной ЛНГ могут быть периодонтиты, протекающие атипично, не всегда выявляемые при рентгенографии зубов, в сомнительных случаях целесообразно прибегать к КЛКТ. Данный вид томографии следует более активно включать в алгоритмы обследования пациентов с ЛНГ при неустановленной причине.

**Ключевые слова:** лихорадка неясного генеза, ревматические заболевания, периодонтиты, алгоритм, конусно-лицевая компьютерная томография.

Fever of unknown origin (FUO) is mostly due to infections, with rheumatic diseases (RD) and oncologic pathology being its fewer common causes. Rheumatologists periodically encounter this problem, which requires a thorough examination.

**Objective.** To study the structure of diagnosed causes of FUO among patients of the Rheumatology Department and present some cases with difficulties in diagnosis with an emphasis on RD.

**Materials and methods.** We observed 85 patients with a diagnosis of FUO referred to the Rheumatology Department (City Clinical Hospital № 11, Minsk). All patients were examined according to existing algorithms for FUO.

**Results.** In the structure of FUO causes, infections accounted for 43 (50.6 %), oncological and hematological pathology with FUO was detected in 14 (16.5 %) of patients. Among patients with RD, FUO was observed at the onset of RA in 6 (24 %) cases, in Still's disease — 1 (4 %), SLE — 4 (16 %), histone lupus — 2 (8 %), systemic vasculitis — 12 (48 %) (giant cell vasculitis — 3 (12 %), nonspecific aortoarteritis — 1 (4 %), Behcet's disease — 1 (4 %), ANCA-associated vasculitis — 7 (25 %), in total 25 (29.4 %) cases. Other causes of FUO account for 3 (3.5 %).

5 (5.9 %) cases of periodontitis occurring with FUO are presented, in 2 cases cone beam computed tomography (CBCT) was made after excluding other infections and neoplasms, although dental radiography was negative. Some cases of RD were presented with diagnostic search analysis.

**Conclusion.** In most patients admitted to the Rheumatology Department 50.6 % infections were found to be responsible for FUO. RD accounted for 29.4 %, and tumours and other causes made a smaller proportion. The periodontitis may be a cause of FUO that occurs atypically, not always routinely detected by dental radiography, therefore, CBCT is advisable. CBCT should be included in the algorithms for examining the patients with FUO without a unknown cause.

**Key words:** fever of unknown origin, rheumatic diseases, periodontitis, algorithm, cone beam computed tomography.

HEALTHCARE. 2024; 9: 57—66

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST

E. A. Mikhnevich, T. G. Golovko, E. A. Mervetsov

Лихорадки являются частым проявлением различных по этиологии и патогенезу заболеваний. В подавляющем большинстве случаев заболевание быстро диагностируется, лечится и разрешается с исчезновением симптоматики. Другое дело, когда, несмотря на усилия по диагностике и пробному лечению, лихорадка сохраняется. Возникает определенный диагностический вызов для врача, создаются сложные клинические и деонтологические ситуации с пациентами и их родственниками, когда затягивается обследование, сохраняется болезненное состояние, а диагноз не установлен. Рабочий вариант в этом случае — лихорадка неясного генеза (ЛНГ). До настоящего времени в клинической практике используют диагностические критерии ЛНГ: случаи повышения температуры тела выше  $38,3^{\circ}\text{C}$  длительностью более 3 нед., неясность диагноза, несмотря на проведенные обследования амбулаторно [1]. Целью этого определения было исключение острых, наиболее частых патологических состояний, обычно спонтанно проходящих, слегка превышающих параметры типичного течения болезни и, как правило, диагностируемых после рутинного обследования. В 1991 г. D. T. Durack и соавт. заменили последний критерий на «неясный диагноз после 3 дней пребывания в стационаре или более 2 амбулаторных визитов» [2]. Они учли, что как минимум за 3 сут. можно узнать результаты посева крови и кожного теста на туберкулез, а также провести и интерпретировать результаты инструментальных методов, особенно лучевых. И первые, и вторые критерии рассматриваются как количественные. Но не всегда в клинической и особенно в амбулаторной практике в такие сроки можно получить результаты бактериологических и серологических методов исследования. Поэтому D. C. Knoskaert и соавт. предложили ориентироваться на качественные критерии, изменив количественный критерий «3 дня исследований» на «соответствующее обоснованное стационарное или амбулаторное обследование», включающее определенный алгоритм обследования пациентов с обязательным минимальным их объемом [3]. В последующем определение ЛНГ было дополнено следующими критериями: температура может быть ниже  $38,3^{\circ}\text{C}$  в случае повышения показателей воспаления (СОЭ, С-реактивный белок (СРБ));

нозокомиальная лихорадка и лихорадка у иммунокомпрометированных пациентов (лейкоциты — менее  $1 \times 10^9$ , нейтрофилы —  $0,5 \times 10^9$ , IgG — менее 50 %, прием преднизолона в сутки 10 мг и более не менее 2 нед.) должны быть исключены [4; 5].

Причины ЛНГ условно делят на несколько групп заболеваний, представляющих этиологические паттерны в четырех основных категориях: генерализованные и локальные инфекции, злокачественные новообразования, неинфекционные воспалительные заболевания, в том числе ревматические заболевания (РЗ), и другие причины. Описывается более 200 возможных причин ЛНГ [6; 7]. Как правило, лидирующее место среди них занимают инфекции (11—59 %), из которых преобладают абсцессы различной локализации, инфекционный эндокардит и осложненная инфекция мочевыводящих путей [8; 9]. На втором месте среди заболеваний, протекающих с лихорадкой, составляют РЗ (2—38 %), прогрессирование которых может сопровождаться лихорадкой различной степени выраженности [10]. Среди РЗ как причины развития ЛНГ наиболее часто сообщаются болезнь Стилла и системная красная волчанка (СКВ) у более молодых пациентов, височный артериит — у пациентов старшего возраста, также ревматоидный артрит (РА), другие системные васкулиты, аутовоспалительные заболевания. На третьем месте среди причин ЛНГ находятся опухоли (6—31 %), среди которых лидирующие позиции занимают лимфома и гематологические неоплазмы, а из солидных опухолей чаще констатируют развитие лихорадки при опухолях печени, толстого кишечника и поджелудочной железы [9]. На четвертом месте находятся заболевания, не входящие в вышеперечисленные группы болезней (2—22 %), из них как наиболее частые диагнозы выступают искусственная лихорадка, подострый тиреоидит и лекарственная лихорадка [11].

Тем не менее, несмотря на обширное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, согласно статистике, от 5 до 53 % пациентов с ЛНГ остаются без окончательного диагноза [6—11]. Некоторые авторы предлагают определить таких пациентов как пятую категорию ЛНГ, или идиопатическую [6; 8]. Несмотря на техническое усовершенствование методов обследования в медицине,

количество таких случаев не снижается, а, напротив, растет, поскольку у молодого поколения врачей бытует техногенный подход к обследованию пациента, в то время как старшее поколение врачей более 80 % диагнозов связывает с опросом и осмотром пациента, основываясь на знаниях и клиническом мышлении.

Как видно из приведенных выше данных, соотношение причин ЛНГ варьирует достаточно широко, что связано как с периодом времени проведения исследования, так и с факторами современности: использование новых лекарственных средств, миграция, международный туризм, развитие протезирования, новые диагностические технологии, выявление новых инфекционных агентов, географические и демографические особенности региона, экономический статус страны [12]. В исследовании Н. Erdem и соавт. оценена структура ЛНГ в 21 стране с различным экономическим уровнем развития у 788 пациентов, что в сумме показало преобладание инфекций как причину ЛНГ — 51,6 %, онкологическая патология и РЗ составили 11,4 % и 9,3 % соответственно, другие болезни — 7,7 %; диагноз не был поставлен 20 % пациентов [13]. В странах с высоким экономическим уровнем развития преобладали опухоли и РЗ, в то время как в странах с низким уровнем развития экономики инфекции составили до 63 % среди установленных причин ЛНГ.

Лихорадка неясного генеза неслучайно выделена в отдельную нозологическую единицу, что подчеркивает сложность ведения таких пациентов и указывает на временной интервал, иногда насчитывающий месяцы и даже годы до постановки окончательного диагноза. Y. Tap и соавт. оценили длительность поиска причины ЛНГ: средняя составила около 25 нед., при этом максимальный срок диагностики доходил до 621 нед. при диагностике аутовоспалительного заболевания, немного меньше — при диагностике лимфомы [14]. За период наблюдения только у 19 % пациентов была найдена причина лихорадки.

Цель исследования — изучить структуру диагностированных причин ЛНГ и особенностей диагностики некоторых заболеваний, протекающих под маской ЛНГ, с акцентом на РЗ у пациентов ревматологического отделения клинической больницы.

## Материал и методы

В моноцентровое ретроспективное исследование включены 85 пациентов ревматологического отделения 11-й городской клинической больницы (ГКБ) г. Минска с предварительным диагнозом ЛНГ (согласно критериям Petersdorf & Beeson, 1961) с 2013 по 2021 г. Возраст пациентов варьировал от 18 до 78 лет, с незначительным преобладанием мужчин (56 %). Структуру причин ЛНГ оценивали только у пациентов с установленным диагнозом, иным, чем ЛНГ. У госпитализированных пациентов диагноз устанавливали в сроки от 5 дней при инфекционном эндокардите, пневмонии, сепсисе; более 1 года — при лимфоме и болезни Бехчета. Обследование проводили согласно существующим рекомендациям [15].

При поступлении в стационар все пациенты были осмотрены ревматологом, проводили сбор анамнеза (в том числе семейного и сексуального) и осмотр, уточняли информацию о поездках за границу в эндемичные регионы, наличии домашних животных, проведении вакцинаций, приеме лекарственных средств, об особенностях питания, укусах насекомых.

Всем пациентам проводили рутинные лабораторные исследования: общие анализы крови и мочи, кала на яйца гельминтов и скрытую кровь, биохимический анализ крови, включающий определение концентраций СРБ, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина, антистрептолизина-О (АСЛ-О), анализ мочи по Нечипоренко, бактериологические посевы крови и мочи, пробу Манту. Из инструментальных исследований выполняли рентгенографию органов грудной клетки (ОГК) и придаточных пазух носа, ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуграфию органов брюшной полости (ОБП), органов малого таза (ОМТ), щитовидной железы, сосудов и периферических лимфоузлов.

Параллельно определяли маркеры вирусных гепатитов В и С, проводили иммуноферментный анализ или ПЦР на цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*. Назначали лабораторные исследования для диагностики поражения щитовидной железы и РЗ (тиреотропный гормон, определение антинуклеарных антител (АНА), ревматоидного

фактора (РФ), антител к циклическому цитрулинированному пептиду (анти-ЦЦП), анти-нейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА)). При наличии выпота в полостях проводили исследование плеврального, перикардального, суставного выпота, асцитической жидкости, при необходимости — люмбальную пункцию.

При отсутствии диагноза после проведенного обследования выполняли: КТ ОГК, ОБП и ОМТ, МРТ и скintiграфию скелета, биопсию (лимфоузлов, кожно-мышечного лоскута, костного мозга). В одном случае проводили позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ/КТ). В диагностическом поиске участвовала команда узких специалистов: инфекциониста, гематолога, онколога, лор-врача, гинеколога, кардиохирурга.

С учетом профильности учреждения в ревматологическом отделении пациентам с дебютом РЗ при лихорадках рутинным является выполнение ортопантограммы (ОПТГ) или конусно-лицевой компьютерной томографии (КЛКТ) с последующим осмотром стоматологом.

Все пациенты при поступлении в 11-ю ГКБ г. Минска подписывали согласие на обработку персональных данных в медицинских информационных системах.

### Результаты и обсуждение

У пациентов ревматологического отделения 11-й ГКБ г. Минска наибольшее количество случаев ЛНГ было вызвано инфекциями — 43 (50,6 %), злокачественные опухоли составили 14 (16,5 %) случаев, промежуточное место заняли иммуновоспалительные РЗ — 25 (29,4 %) случаев. Из других причин наблюдали по 1 случаю саркоидоза, лекарственной лихорадки и аутоиммунного тиреоидита — всего 3 (3,5 %) случая.

Причины ЛНГ, связанные с инфекцией, были следующие: сепсис — 5 (11,6 %) случаев, инфекционный эндокардит — 7 (16,3 %), пневмония — 11 (25,6 %), туберкулез — 1 (2,3 %), инфекция герпетическая, ЦМВ и ВЭБ — 4 (9,3 %), хламидийная инфекция — 12 (27,9 %), ВИЧ-инфекция — 2 (4,7 %), периодонтиты — 5 (11,6 %) случаев.

У пациентов ревматологического профиля ЛНГ встречалась в дебюте: РА — 6 (24 %) случаев, болезнь Стилла — 1 (4 %), СКВ — 4 (16 %), гистоновая волчанка — 2 (8 %), системные васкулиты — 12 (48 %) случаев (гигантоклеточный васкулит — 3 (12 %), не-

специфический аortoартериит — 1 (4 %), болезнь Бехчета — 1 (4 %), АНЦА-ассоциированные васкулиты — 7 (25 %)).

Онкологические и гематологические причины ЛНГ: лимфома — 3 (21,4 %) случая, миелолейкоз — 4 (28,6 %), лимфогранулематоз — 4 (28,6 %), миеломная болезнь — 2 (14,3 %), солидные опухоли — 1 (7,1 %) случай.

Судя по структуре заболеваний, протекающих с лихорадкой, первенство оказалось за инфекциями, а РЗ заняли вторую позицию, что позволяет сделать определенные выводы и сохранять прежнюю настороженность в отношении инфекций.

У пациентов с инфекциями, с нашей точки зрения, особый интерес представляют случаи ЛНГ, обусловленные периодонтитами в отсутствие других причин. Фактически диагноз периодонтита был диагнозом-исключением при проведении всевозможных обследований после исключения других инфекций, РЗ, опухолей.

Апикальный периодонтит рассматривается как воспаление соединительнотканного комплекса, образующего зубодесневую связку (периодонт), локализирующуюся вокруг верхушки корня. При инфекционном периодонтите основным источником развития заболевания является некротизированная пульпа [16]. Микроорганизмы, попадая из корневого канала в периодонт, вызывают его воспаление, чаще гематогенным или лимфогенным путем при гингивостоматите, остеомиелите, гайморите, перикоронорите. С инфицированием пульпы и развитием периапикальных абсцессов наиболее часто ассоциируются такие микроорганизмы, как *Streptococcus viridans* и анаэробные грамотрицательные *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*. Периодонтиты могут приводить к деструкции альвеолярной кости и являются наиболее частой причиной потери зубов у взрослых. При острых формах периодонтита пациенты предъявляют жалобы на постоянные ноющие, четко локализованные боли разной интенсивности, усиливающиеся при надкусывании и прикосновении к зубу, часто сопровождающиеся повышением температуры тела. Но именно хронические формы периодонтитов могут протекать атипично, бессимптомно, с необъяснимой лихорадкой.

В XX в. одонтогенная инфекция начала упоминаться как причина пролонгированной лихорадки [17; 18]. Наблюдение за такими пациентами показало отсутствие явных локальных



признаков со стороны зубов и разрешение лихорадки после их экстракции. Описание K. Siminovski 21 случая персистирующей лихорадки, связанной с зубными абсцессами при средней ее длительности более 1,5 мес., показало, что только у 19 % пациентов после однократных опросов удалось выявить жалобы одонтогенного характера [19]. При осмотре были обнаружены болезненные зоны в области пазух носа, увеличенные подчелюстные, шейные и надключичные лимфоузлы, а при проведении рентгенографии абсцессы зубов выявлены у 44 % пациентов, это позволило автору сделать вывод, что рентгенография зубов имеет ограниченные возможности в диагностике зубных абсцессов.

В обзоре F. Arslan и соавт. проанализированы все описанные случаи из англоязычной литературы за 1993—2013 гг. и 3 собственных случая ЛНГ, ассоциированной с периодонтитами [20]. Случаи характеризовались отсутствием клинических проявлений на локальном уровне, высокими уровнями СОЭ и СРБ, в связи с чем в качестве наиболее вероятных диагнозов предполагали гематологическую патологию и РЗ. Поскольку это были пациенты старших возрастных групп, то диагноз височного артериита рассматривали как рабочий. С учетом длительности лихорадки (в среднем 11,6 мес.) и отсутствия диагноза было решено провести экономически затратную ПЭТ/КТ, которая визуализировала только периодонтиты. Все случаи периодонтитов отличались нормализацией температуры тела после экстракции зубов и применения антибиотиков. Рассуждая об этих случаях, авторы согласились, что ОПТГ могла стать хорошим доступным методом в постановке диагноза, но при отсутствии жалоб и локальной симптоматики не всегда придет в голову мысль включить предположение о периодонтите в дифференциальный диагноз ЛНГ. Тем не менее практика показывает, что при пролонгированных лихорадках в отсутствие явных причин целесообразность проведения ОПТГ очевидна во избежание дополнительных и инвазивных процедур, часто дорогостоящих. Среди случаев ЛНГ инфекционного генеза периодонтиты диагностированы у 5 (12 %) пациентов от всех инфекций. Особенностью клиники было отсутствие активных жалоб со стороны зубов. Поводом для госпитализации в отделение ревматологии явились

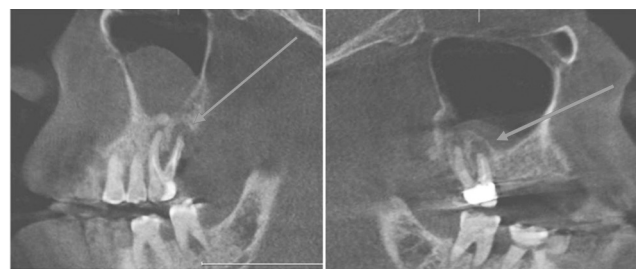
упорные артралгии, исключение явных инфекционных причин на предыдущем этапе обследования и подозрение на РЗ. Во всех случаях, кроме конституциональных признаков в виде лихорадки, отмечали: повышение острофазовых проб (СОЭ, СРБ), лейкоцитоз со сдвигом влево, негативные иммунологические показатели, отрицательные результаты культуры крови, отсутствие значимого повышения прокальцитонина крови. Диагноз периодонтитов (во всех случаях множественных — от 2 до 6) у 3 пациентов был поставлен после проведения ОПТГ, у 2 — только после выполнения КЛКТ при отсутствии изменений на ОПТГ (рис. 1, 2). Данный инструментальный метод обследования имеет большую разрешающую способность и позволяет рассмотреть особенности строения любого зуба и окружающей костной ткани на различных срезах и проекциях.

Нормализацию температуры и общее состояние наблюдали после экстракции проблемных зубов с последующим курсом антибактериальной терапии.

Считается, что периодонтиты наиболее характерны у людей в возрасте старше 65 лет, нельзя их игнорировать и у молодых пациентов. Например, у 2 пациентов 19 и 24 лет



Рис. 1. Ортопантомограмма пациента с хроническим гранулематозным периодонтитом зубов 1.7, 2.6



зуб 2.6

зуб 1.7

Рис. 2. Конусно-лицевая компьютерная томография пациента с хроническим гранулематозным периодонтитом зубов 1.7, 2.6

с полиартралгиями на фоне ЛНГ после расширенного обследования и исключения других причин лихорадки поставлен диагноз хронических периодонтитов, вследствие лечения которых отмечали нормализацию температуры. У 1 из них после светлого промежутка в 2 года развился РА. Во втором случае через 5 лет во время рецидива ЛНГ проявились клиника (полисерозит, артрит, дерматит) и иммунология (АНА, антитела к двуспиральной ДНК), которые соответствовали диагнозу СКВ. Исследования показали, что периодонтит может являться предвестником РА и ассоциируется с РА [21]. У пациентов с высоким риском развития РА (пре-РА) выражено воспаление периодонта, что сопровождается повышением уровня в крови антител IgG к *Porphyromonas gingivalis*, с высокой ассоциацией с анти-ЦЦП [22].

Определенные диагностические трудности составили 5 случаев РА позднего начала (late-onset rheumatoid arthritis, LORA), к которым относятся случаи РА с первичной манифестацией симптомов у лиц старше 65 лет: 3 мужчин и 2 женщин с маловыраженной суставной симптоматикой, характерной для РА, но упорными миалгиями, болями в плечевых суставах, скованностью, непропорционально клиническим проявлением, выраженными лабораторными показателями воспаления (СОЭ — 45—60 мм/ч, СРБ — до 100 ЕД/л и более, титры РФ и анти-ЦЦП в 4 случаях повышенные, в 1 случае негативные). При более подробном опросе и осмотре выявляли поражение мелких суставов кистей с типичной локализацией для РА. Исследования показали, что LORA чаще наблюдается у мужчин, и в клинической картине чаще мелких суставов поражаются средние и крупные суставы, а ведущим часто выступает конституциональный синдром, проявляющийся температурой, миалгией, слабостью, снижением веса и депрессией [23]. Лабораторно, наряду с низкими титрами РФ и высокими анти-ЦЦП, стоят высокие титры острофазовых проб (СОЭ, СРБ). Эффект даже малых доз кортикостероидов проявляется быстро.

Системные васкулиты с локальным сосудистым поражением крупных артерий без возможности иммунологической диагностики представляют собой в некоторых ситуациях трудный диагноз. Например, 2 пациентки старшего возраста с ЛНГ более 1 мес. без клинически значимых жалоб, кроме конститу-

ционального синдрома, с высокими показателями острофазовых проб. Впрочем, при углубленном анамнестическом опросе и осмотре определяли такие менее известные признаки височного ангиита, как гиперестезия волосистой части головы и, соответственно, боль при расчесывании, боли в височно-нижнечелюстном суставе, боли в мышце *m. masseter* при жевании и ее пальпации на стороне поражения. Назначение патогенетического лечения способствовало положительной динамике клинико-лабораторных данных.

Рассмотрим клинический случай.

**П а ц и е н т** Р. 34 лет с диагнозом ЛНГ. В течение 6 мес., наблюдаясь амбулаторно, отмечал повышение температуры тела до 38,5—39,0 °С, снижение массы тела на 30 кг. Неоднократное назначение перорально и парентерально антибиотиков не приносило улучшений. Консультирован инфекционистом, гематологом, проведены соответствующие обследования, не обнаружившие причины лихорадки. Пациент самостоятельно обратился к онкологу, который направил его на ПЭТ/КТ, зафиксировавшую утолщенный участок интимы ветви легочной артерии до 7 мм. В стационаре при углублении в семейный анамнез выявлено наличие болезни Така-ясу у родной сестры в течение 5 лет, которая принимает медрол. В итоге был поставлен диагноз неспецифического аортоартериита с поражением ветви легочной артерии. Назначены кортикостероиды в виде пульс-терапии и перорально, благодаря которым в течение 1 нед. нормализовалась температура тела, а при выписке через 2 нед. улучшилось общее состояние, пациент набрал 2 кг, снизились показатели воспаления крови. Через 1 год лечения у пациента наступила клинико-лабораторная ремиссия с нормализацией толщины интимы ветви легочной артерии до 3 мм при проведении КТ-ангиографии.

Особенностью случая явилось отсутствие характерных локальных признаков болезни, а ведущим в симптоматике был конституциональный синдром (лихорадка, потеря веса, слабость, миалгия, артралгия). Лабораторно отмечали: повышение острофазовых проб, анемию, воспаления, негативные иммунологические показатели, отрицательную культуру крови, неинфекционный уровень прокальцитонина. Нестероидные противовоспалительные

препараты (НПВС) частично влияли на снижение температуры тела, а эмпирическая антибактериальная терапия была неэффективна. После назначения глюкокортикостероидов наблюдали нормализацию как температуры тела, так и лабораторных показателей.

В постановке диагноза из приведенных случаев у одних помог анамнез, в том числе семейный, у других — более скрупулезный осмотр, а в случае аортита ветви легочной артерии без проведения ПЭТ/КТ диагноз поставить было бы маловероятно.

Рассмотрим другой клинический случай. Инфекции часто выступают под маской РЗ. Случай не вошел в структуру ЛНГ.

**П а ц и е н т к а** 60 лет. Жалобы на повышение температуры тела до 38,5 °С в течение года, сыпь на теле, припухание коленных суставов, СОЭ более 60 мм/ч, с периодами улучшения и ухудшения состояния и клинических проявлений. В течение 1 года прошла расширенное амбулаторное обследование: ЭхоКГ, УЗИ ОБП, щитовидной железы, ОМТ, ФГДС, колоноскопию, маммографию, МРТ коленных суставов; показатели РФ, АНА, анти-ЦЦП, АНЦА были отрицательными. Дерматолог предположил диагноз хронической рецидивирующей идиопатической крапивницы. При осмотре в стационаре отмечали пятнисто-папулезную розовую сыпь разного размера по всему телу, без зуда и без остаточных изменений на коже. Одновременно с сыпью были боли и припухлость в коленных суставах, персистировала температура. Поставлен предварительный диагноз «лихорадка неясного генеза, васкулит, кожно-суставная форма». Важно, что пациентка не жаловалась на отсутствие аппетита и потерю веса, при первичном осмотре признаки явной инфекции не определялись. Лабораторно отмечали: небольшой лейкоцитоз без сдвига —  $11,3 \times 10^9$  л, гемоглобин — 124 г/л, СОЭ — 61 мм/ч, СРБ — 77 мг/л, ферритин — 309 нг/мл, железо — 4,3 мкмоль/л, фибриноген — 7,9 г/л; вновь отрицательными были показатели РФ, АНА, анти-ЦЦП, АНЦА. При базовом обследовании проведение рентгенографии придаточных пазух носа выявило субтотальное снижение пневматизации лобных и левой верхнечелюстной (ВЧП) пазух, горизонтальный уровень в правой ВЧП (рис. 3). При пункции правой и левой ВЧП получен обильно гной. Назначение антибиотиков

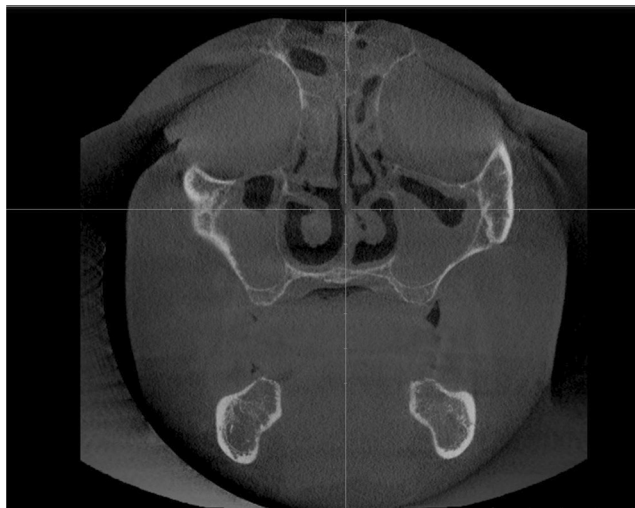


Рис. 3. Конусно-лицевая компьютерная томография придаточных пазух носа

с локальным промыванием пазух носа быстро способствовало нормализации температуры, исчезновению кожной и суставной симптоматики, снижению уровня СРБ крови до нормы — 2,28 мг/л. Этот случай демонстрирует системную симптоматику с поражением кожи, суставов и лихорадку. Тем не менее отсутствие умеренного или выраженного изменения общего состояния пациентки, изменения веса (похудения), отсутствие иммунологических маркеров, наличие волнообразного течения болезни с обострениями и улучшениями заставило усомниться в гипотезе системного заболевания. В итоге при полном отсутствии клинических проявлений гайморита, тем более гнойного, базовое обследование позволило поставить диагноз. Пролонгированная лихорадка явилась проявлением субклинически протекающей гнойной инфекции, имитирующей РЗ.

Таким образом, приведенные клинические случаи ЛНГ демонстрируют атипичное течение заболеваний: не только слабовыраженные характерные признаки болезни, но иногда их полное отсутствие. Последний клинический случай наглядно показал, что использование алгоритмов обследования пациентов с ЛНГ позволяет поставить диагноз в короткие сроки.

Все это говорит о сложности проблемы ЛНГ и целесообразности единых подходов к ее решению. Поскольку составляющие успеха решения проблемы диагностики ЛНГ зависят от знаний и опыта врача, а также от технических возможностей учреждения здравоохранения, то применение единых алгоритмов позволяет минимизировать различия в подходах диагностики ЛНГ.



С. Bleeker-Rovers и соавт. ввели термин «потенциально диагностический ключ» применительно к диагностическому алгоритму ЛНГ, означающий следование диагностической гипотезе, выдвинутой до или после начального базового обследования, прямой и персонализированный подход к дополнительным исследованиям для подтверждения или исключения гипотезы [4]. До настоящего момента отсутствует согласие по оптимальному диагностическому подходу для пациентов с ЛНГ, тем не менее делается акцент на том, что все подходы должны основываться на клиническом контексте ЛНГ, который определит направленность и объем необходимых исследований [3; 6—8; 24]. Врач должен выбрать и обосновать обследование, позволяющее подтвердить или исключить диагностическую гипотезу, опираясь на самые частые нозологии с учетом местных эпидемиологических особенностей.

Все алгоритмы предполагают, что начальный этап включает неспецифические лабораторно-инструментальные методы исследования. Что касается лабораторных тестов, то рутинными, или так называемыми неспецифическими, тестами считают следующие: общий анализ крови и мочи, развернутый биохимический анализ крови, РФ, АНА, электрофорез белков, культура крови в три забора. Рассматривая инструментальные методы в диагностике ЛНГ, к неспецифическим, достаточно дешевым методам относятся радиография и ультрасонография. И только когда после них диагностическая гипотеза не формируется, может быть предпринято специфическое исследование. Лабораторные тесты второй линии, или специфические, должны быть обоснованы интерпретацией клинических данных и предыдущих тестов. К специфическим методам относятся КТ и МРТ. КТ является незаменимым и лучшим методом в диагностике туберкулеза, лимфопролиферативных заболеваний, опухолей; МРТ в большей степени помогает определить поражение ЦНС, ОМТ и позвонков.

В последние годы активно изучается значение ПЭТ/КТ при ЛНГ.

Стоит подчеркнуть, что все современные алгоритмы включают ПЭТ/КТ как этап обследования при ЛНГ, и, как правильно предлагают L. F. Santana и соавт., только после проведения ПЭТ/КТ можно называть ЛНГ идиопатической [24]. Предлагается даже ПЭТ/КТ как обследо-

вание первой линии при ЛНГ [25]. Из 52 пациентов с ЛНГ при проведении ПЭТ/КТ диагноз поставлен 22, у 10 из которых были опухоли, у остальных — инфекции и воспалительные заболевания. Чувствительность ПЭТ/КТ для диагностики неинфекционных воспалительных заболеваний составила 65 %.

Последние рекомендации британских авторов отражают современный подход диагностики причины ЛНГ [26]. Сбор анамнеза и осмотр, как видно из обсуждаемых случаев, должны составлять основу выдвигаемых диагностических гипотез, и это отражено во всех рекомендациях. Именно детальный анамнез и скрупулезный осмотр инициируют начальный этап обследования (Minimal Initial FUO Evaluation), в течение которого устанавливается наличие температуры, определяются необходимость приема антибиотиков (или продолжение), стабильность состояния пациента и наличие нейтропении. Итогом этого этапа является принятие решения о госпитализации пациента.

Следующий этап предполагает проведение базовых лабораторных и инструментальных исследований (Minimal FUO Evaluation), которые выше были определены как неспецифические. Проводятся рутинные общие анализы крови и мочи, развернутый биохимический анализ крови с определением СРБ, АСЛ-О, ферритина, посевы крови трижды, серологические тесты на инфекции, включая ВИЧ, ЭхоКГ. Отличительной особенностью рекомендаций 2022 г. является использование таких методов, как КТ ОГК, ОБП и ОМТ, вместо рекомендованного ранее ультразвукового исследования. Здесь оценивают возможность влияния лекарственных средств, принимаемых постоянно или назначенных недавно.

Этап расширенного обследования (Advanced FUO Evaluation) предлагает на основе выдвинутой гипотезы о вероятном диагнозе продолжить специфические методы, включая серологическое и ПЦР-исследования на другие инфекции, особенно эндемичные и туберкулез, поражения щитовидной железы и РЗ. При необходимости можно прибегнуть к биопсии тканей или лимфоузлов. В большинстве случаев уже на этом этапе можно поставить диагноз и начать лечение. Если диагноза нет, то предлагается сначала проанализировать и оценить еще раз все предыдущие обследования, уточнить анамнез и проверить клинический статус пациента.



Параллельно следует исключить искусственную лихорадку. В случае если лихорадка спонтанно не разрешилась, то на основе анализа данных можно провести рациональные дополнительные исследования, а при их отрицательных результатах показано проведение ПЭТ/КТ. И в ситуации, когда диагноз все еще отсутствует, может рассматриваться метагеномное тестирование плазмы или тканей на инфекции, а если такое тестирование невыполнимо, то противовоспалительное лечение может быть назначено в отсутствие противопоказаний. В таких случаях следует информировать пациента, что до 50 % пациентов с лихорадкой остаются без диагноза, и предложить полноценное наблюдение за ним. С нашей точки зрения, этот алгоритм отражает современный подход в тактике ведения пациента с ЛНГ с учетом расширения знаний как о проблеме, так и о техническом вооружении медицины.

Таким образом, коснувшись некоторых проблем диагностики случаев ЛНГ, становится понятным, что пациент с длительной лихорадкой — всегда загадка и вызов для врача. Но следует помнить, что большинство случаев ЛНГ представляют собой распространенное заболевание с атипичным течением и крайне редко — экзотическую болезнь, при которой повышение температуры является ведущим, а иногда единственным симптомом [8].

Предполагалось, что РЗ будут доминировать в структуре причин ЛНГ в отделении ревматологии, однако инфекции не уступили им первенство. Такой анализ позволяет лучше понимать и строить диагностический поиск у пациента с ЛНГ. Подробно остановились на одонтогенной инфекции, протекающей как ЛНГ и маскирующейся под РЗ, сделали из единичных случаев важные выводы. Возможно, в процент пациентов с ЛНГ, остающихся без диагноза, могут входить и пациенты с хроническими периодонтитами.

В настоящее время доступны любые методы исследования для диагностики причин ЛНГ, поэтому, несмотря на субклиническое, атипичное течение заболеваний, протекающих с ЛНГ, знания врача, следование алгоритмам обследования при ЛНГ можно считать основой успеха.

### Выводы

1. ЛНГ у пациентов ревматологического отделения более чем в половине случаев была

вызвана инфекциями (50,6 %), реже — иммунновоспалительными РЗ (29,4 %), онкологией (16,5 %), другими причинами (3,5 %). Поэтому исключение инфекций остается первоочередной задачей у пациентов с ЛНГ в отделении ревматологии.

2. Среди инфекций, протекающих под маской ЛНГ, 5 (11,6 %) случаев периодонтитов были определены как причина ЛНГ. Выделены особенности ЛНГ, вызванной периодонтитами: отсутствие активных жалоб со стороны зубов и наличие выраженного конституционального синдрома, частичная эффективность НПВС и быстрая нормализация общего состояния пациентов после удаления проблемных зубов.

3. У пациентов с ЛНГ при отсутствии диагноза, несмотря на детальное обследование, можно рекомендовать проведение ОПТГ для выявления периодонтита как возможной причины ЛНГ. Проведение КЛКТ показано при отрицательном или сомнительном трактовании ОПТГ в связи с ее большей разрешающей способностью. КЛКТ следует включать в алгоритм ведения пациентов с ЛНГ с неустановленной причиной.

4. К особенностям ЛНГ при РЗ можно отнести доминирующий в клинике конституциональный синдром (лихорадка, потеря веса), слабо выраженные характерные признаки заболевания, высокие острофазовые пробы (СОЭ, СРБ), быстрый эффект глюкокортикостероидов.

#### Контактная информация:

Михневич Элеонора Анатольевна — д. м. н., доцент.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
Сл. тел. + 375 17 340-42-33.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Э. А. М., Т. Г. Г.  
Сбор информации и обработка материала: Э. А. М., Т. Г. Г., Е. А. М.  
Написание текста: Э. А. М., Т. Г. Г., Е. А. М.  
Редактирование: Э. А. М., Т. Г. Г., Е. А. М.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Petersdorf, R. G. Fever of unexplained origin : report on 100 cases / R. G. Petersdorf, P. B. Beeson // *Medicine (Baltimore)*. — 1961. — Vol. 40, № 1. — P. 1—30.
2. Durack, D. T. Fever of unknown origin — reexamined and redefined / D. T. Durack, A. C. Street // *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* — 1991. — Vol. 11. — P. 35—51.
3. Knockaert, D. C. Fever of unknown origin in adults: 40 years on / D. C. Knockaert, S. Vanderschueren, D. Blockmans // *J. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 253, № 3. — P. 263—275.
4. Bleeker-Rovers, C. P. Fever / C. P. Bleeker-Rovers, J. W. M. van der Meer, N. J. Beeching // *Medicine*. — 2009. — Vol. 37, № 1. — P. 28—34.

5. Bosilkovski, M. Fever of unknown origin (FUO): Towards a Uniform Definition and Classification System / M. Bosilkovski, M. Baymakova, M. Dimzova // *Erclyes Med. J.* — 2020. — Vol. 42, № 2. — P. 121—126.
6. Fever of unknown origin (FUO) revised / M. Unger [et al.] // *Wien Klin. Wochenschr.* — 2016. — Vol. 128. — P. 796—801.
7. Cunha, B. A. Fever of unknown origin: a clinical approach / B. A. Cunha, O. Lortholari, C. B. Cunha // *Am. J. Med.* — 2015. — Vol. 128, № 10. — P. 1138.e1—1138.e15.
8. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues / S. Vanderschueren [et al.] // *Atch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163, № 9. — P. 1033—1041.
9. The management and the diagnosis of fever of unknown origin / A. Kaya [et al.] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2013. — Vol. 11, № 8. — P. 805—815.
10. Toth, E. Febrile conditions in rheumatology / E. Toth, G. Speer // *Clin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 31, № 12. — P. 1649—1656.
11. Loizidou, A. Fever of unknown origin in cancer patients / A. Loizidou, M. Aoun, J. Klastersky // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2016. — Vol. 101. — P. 125—130.
12. Fever of unknown origin — diagnostic methods in a European developing country / M. Bosilkovsky [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* — 2016. — Vol. 73, № 6. — P. 553—558.
13. Classical fever of unknown origin in 21 countries with different economic development : an international ID-IRI study / H. Erdem [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2023. — Vol. 42, № 4. — P. 387—398.
14. Tan, Y. Clinical features and outcomes of patients with fever of unknown origin: a retrospective study / Y. Tan, X. Liu, X. Shi // *BMC Infect. Dis.* — 2019. — Vol. 19. — P. 198—205.
15. Мухневич, Э. А. Лихорадка неясного генеза : учеб.-метод. пособие / Э. А. Мухневич. — Минск : БГМУ, 2011. — 47 с.
16. Update of the case definitions for populations-based surveillance of periodontitis / P. I. Eke [et al.] // *J. Periodontol.* — 2012. — Vol. 83. — P. 1449—1454.
17. Samra, Y. Dental infection as the cause of pyrexia of unknown origin — two case reports / Y. Samra, S. BarakShaked, Y. Postgrad // *Med. J.* — 1986. — Vol. 62. — P. 949—950.
18. Dental disease in the differential diagnosis of fever of unknown origin / J. Katz [et al.] // *Ann. Dent.* — 1992. — Vol. 51, № 2. — P. 3—5.
19. Siminivski, K. Persistent fever due to occult dental infection : case report and review / K. Siminivski // *Clin. Infect. Dis.* — 1993. — Vol. 16, № 4. — P. 550—554.
20. An unnoticed origin of fever: periapical tooth abscess. Three case reports and literature review / F. Arslan [et al.] // *Le Infezioni in Medicina.* — 2016. — Vol. 24, № 1. — P. 67—70.
21. The associations between rheumatoid arthritis and periodontitis / M. T. Leech [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 29, № 4. — P. 189—201.
22. Periodontal disease in individuals with a genetic risk of developing arthritis or with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / J. M. Bello-Gualtero [et al.] // *J. Periodontol.* — 2016. — Vol. 87, № 4. — P. 346—356.
23. Cunha, B. A. Fever of unknown origin caused by late-onset rheumatoid arthritis / B. A. Cunha, U. Syed, N. Hamid // *Heart Lung.* — 2006. — Vol. 35, № 1. — P. 70—73.
24. Fever of unknown origin : a literature review / L. F. Santana [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* — 2019. — Vol. 65, № 8. — P. 1109—1115.
25. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin / C. P. Bleeker-Rovers [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2007. — Vol. 34, № 5. — P. 694—703.
26. Haidar, G. Fever of Unknown Origin / G. Haidar, N. Singh // *NEJM.* — 2022. — Vol. 3. — P. 463—477.

Поступила 10.04.2024  
Принята к печати 12.04.2024