

ЛИХОРАДКА НЕИЗВЕСТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН

Резюме. В статье рассмотрены причины, клинические проявления и методы диагностики лихорадки неизвестного происхождения у детей.

Ключевые слова: лихорадка, дети, диагностика.

Клинику многих заболеваний и патологических состояний у детей сопровождает лихорадка. Одной из самых распространенных причин обращения к педиатру является повышение температуры тела; и перед каждым врачом, сталкивающимся с этой проблемой, встает вопрос об установлении этиологии лихорадки. Распознавание причины лихорадочного состояния может быть затруднено атипичным течением заболевания. В таких случаях лихорадка не только нарушает качество жизни ребенка и психологический климат в семье, но и нередко связана с риском развития серьезных болезней, тяжелых состояний и угрозой жизни.

Лихорадка — повышение температуры тела выше нормального уровня (больше 38 °С при ректальном измерении, больше 37,2 °С при измерении в аксиллярной области), которое может быть связано со многими причинами, среди которых: инфекции; вакцины; биологические агенты (интерфероны, интерлейкины и др.); повреждение тканей (патология миокарда, легочная эмболия, травма, внутримышечные инъекции, ожоги); злокачественные заболевания (лейкемия, лимфома, гепатома, метастатическая болезнь); лекарства (наркотики, амфотерицин В); диффузные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит); воспалительные заболевания (например, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); гранулематозные заболевания (саркоидоз); эндокринные расстройства (тиреотоксикоз, феохромоцитома); нарушения обмена веществ (подагра, уремия); генетические нарушения (семейная средиземноморская лихорадка); конституциональная лихорадка и др. [1–3, 7, 8].

Изменение установочной точки гипоталамического термостата с сохранением тепла орга-

низмом (повышение температуры) происходит при активации эндогенных пирогенов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, интерфероны бета и гамма), синтез которых стимулируют не только микроорганизмы, их продукты распада и токсины, но и другие медиаторы (комплекс «антиген — антитело» в присутствии комплемента, компоненты комплемента, продукты лимфоцитов, желчные кислоты, метаболиты андрогенных стероидов и др.) [2, 3, 7, 9].

При диагностике заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, необходимо провести тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование с оценкой характера температурной кривой и клиническими проявлениями лихорадки, лабораторно-инструментальное исследование.

Если после тщательно собранного анамнеза, клинического осмотра и лабораторного обследования не установлен диагноз в течение 2–3 недель у амбулаторных пациентов или 1 недели у стационарных пациентов с лихорадкой, говорят о **лихорадке неизвестного происхождения (ЛНП) или неясной этиологии**. Классический ее вариант может быть связан с инфекционными процессами, воспалительными заболеваниями (в т.ч. аутоиммунными), неопластическими процессами, привычными гипертермиями и недиагностированными процессами. Если такая лихорадка возникает у стационарных больных, причинами ее могут быть: послеоперационные осложнения, медикаментозное лечение, лечебные манипуляции. ЛНП при иммунодефицитах может быть следствием инфекционных процессов. У ВИЧ-инфицированных пациентов причинами

© Хоменко В.Е., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

лихорадки могут быть типичные и атипичные микобактерии, цитомегаловирус, лимфомы, токсоплазмоз, криптококкоз, воспалительный синдром восстановления иммунитета [2, 5, 9, 10, 12].

При сборе анамнеза следует расспросить о путешествиях, употреблении необычных продуктов, приеме медикаментов и введении вакцин, контактах с животными, семейном анамнезе, нарушениях сердечных клапанов, динамике массы и т.п.

При осмотре следует обратить особое внимание на наличие интоксикационного синдрома; изменения кожных покровов, слизистых оболочек и ногтей, в т.ч. характер и локализацию сыпи и грибковые поражения; менингеальные симптомы; оценить катаральные явления (конъюнктивит, ринит, фарингит, тонзиллит); исключить отит и синусит; наличие дыхательной недостаточности, перкуторные и аускультативные изменения в бронхолегочной системе; исключить симптомы перитонита, гепато- и спленомегалию; симптомы остеомиелита и артрита; оценить частоту и ритм сердечных сокращений; обследовать периферические лимфатические узлы, глубокие вены нижних конечностей, височную артерию; осмотреть половые органы и прямую кишку [2, 8, 9].

Оценивая характер температурной кривой, нужно помнить, что постоянная лихорадка (*febris continua*) — с повышением температуры тела при ее суточных колебаниях не более 1 °C может быть при брюшном тифе, крупозной пневмонии, псевдотуберкулезе; послабляющая лихорадка (*febris remittens*) — с суточными колебаниями, превышающими 1 °C, но не достигающая нормальных цифр, может сопровождать вирусные инфекции, бронхопневмонию, иерсиниоз, инфекционный мононуклеоз; перемежающаяся лихорадка (*febris intermittens*) — с чередованием высоких подъемов температуры и ее снижением до нормы в утренние часы характерна для малярии, сепсиса; истощающая лихорадка (*febris hectica*) — с подъемом температуры тела до высоких цифр и очень быстрым ее снижением, возможно, неоднократно в течение суток встречается при сепсисе, туберкулезе; возвратная лихорадка (*febris recurrens*) — с чередованием высоколихорадочных и безлихорадочных периодов длительностью до нескольких дней отмечается при малярии, полиомиелите и лептоспирозе (двухфазная лихорадка); лихорадки, склонные к рецидивам, бывают при тифах, туберкулезе, сифилисе, острой ревматической лихорадке, болезни Крона, системной красной волчанке, бруцеллезе, вирусной инфекции Эпштейна — Барр и др.; с регулярной периодичностью появляется лихорадка при циклической нейтропении, периодической лихорадке с афтозным стоматитом, фарингитом и аденопатией (PFAPA).

Гиперпиретическая температура (> 40 °C) может сопровождать менингит, пневмонию, бак-

териемию, геморрагический шок. Лихорадка с относительной тахикардией (несоответствием тахикардии повышению температуры) может быть не только проявлением интоксикации, но и симптомом неинфекционного заболевания. Относительная брадикардия сопровождает тиф, бруцеллез, лептоспироз, лекарственную лихорадку, поражение сердца (вирусный миокардит, болезнь Лайма, инфекционный эндокардит, острую ревматическую лихорадку). Серьезные бактериальные инфекции могут быть при фебрильной температуре у новорожденных (сепсис и менингит); детей младшего возраста (бактериемия, инфекция мочевого тракта). Лихорадка с петехиальной сыпью без локальных симптомов требует исключения бактериемии; сепсиса; менингококкцемии; заболеваний, вызванных вирусами Коксаки A9, ЕСНО 9, Эпштейна — Барр, цитомегаловирусом; пурпуры Шенлейна — Геноха; тромбоцитопении при лейкомии и др. Дети младше 6 лет с лихорадкой часто имеют заболевания респираторного тракта, инфекции мочевой системы, абсцесс, остеомиелит, ювенильный ревматоидный артрит, лейкоз. У подростков лихорадка может сопровождать туберкулез, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные процессы, лимфому. Лихорадка после общения с животными может быть связана с лептоспирозом, токсоплазмозом, токсокарозом, кампилобактериозом, лептоспирозом, орнитозом и др. [2–4, 6, 7, 9, 11].

Скрининговые лабораторные тесты при ЛНП начинаются с исследования лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного протеина (СРП), биохимического анализа крови (белки, белковые фракции, электролиты, титр АСЛО, печеночные и почечные пробы), посевов крови, мочи и кала, полимеразных цепных реакций (ПЦР) и рентгенографии органов грудной полости.

Отсутствие нейтрофильного лейкоцитоза и увеличенной СОЭ требует исключения вирусной инфекции. Даже при невыраженном катаральном синдроме, отсутствии лимфаденопатии необходимо провести диагностику (IgM, IgG или ПЦР) вируса Эпштейна — Барр, цитомегаловируса, энтеровирусов. Повышение трансаминаз крови требует исключения и вирусного гепатита. Длительная лихорадка является показанием для исключения вируса иммунодефицита человека.

Лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и высокая СОЭ в большинстве случаев связаны с бактериальной инфекцией. Повышение СРП и прокальцитонина в крови подтверждает воспалительный характер процесса. Даже при отсутствии локальных симптомов необходимо исключить абсцесс (абдоминальный, церебральный, дентальный, печеночный, тазовый, перинефритический, ректальный, поддиафрагмальный, поясничный), в диагностике которого помогает не только физикальное обследование, но и УЗИ, рентгеногра-

фия, КТ, МРТ, консультации хирурга, невролога, стоматолога.

Атипичное течение локальной бактериальной инфекции может не сопровождаться выраженной симптоматикой. В таком случае для исключения пневмонии, пиелонефрита, синусита, инфекционного эндокардита, мастоидита, остеомиелита, холангита, боррелиоза, лептоспироза, сифилиса необходимо проводить лабораторную (в т.ч. серологическую и бактериологическую) и инструментальную диагностику (УЗИ, рентгенография, КТ) после тщательно собранного анамнеза. Для диагностики эндокардита имеет значение анамнез, ЭхоКГ, повторные посевы крови. Диагноз мастоидита и синусита подтверждают с помощью КТ. В диагностике остеомиелита используют радиоизотопное сканирование или МРТ. Болезнь Лайма помогают диагностировать анамнестические данные про возможность укуса клеща, сыпь и серологические реакции. Данные о контакте с сельскохозяйственными животными или купании в водоемах, миалгия, гепато-, спленомегалия и желтуха требуют назначения серологических реакций для исключения лептоспироза. Исследование мочи (с микроскопией и посевом) помогает в диагностике пиелонефрита. При диагностике первичного сифилиса исследуют кожные соскобы на наличие спирохет; лимфаденопатия, сыпь и положительные серологические реакции помогают в диагностике вторичного сифилиса.

Лихорадка неясного генеза может быть связана также со следующими бактериальными инфекциями, клиника которых нередко сопровождается лимфаденопатией, гепато-, спленомегалией, сыпью и др.: иерсиниоз (даже при отсутствии нарушений желудочно-кишечного тракта требует подтверждения серологическими реакциями); сальмонеллез (посевы мочи, кала, крови, серологическая диагностика); туберкулез (анамнестические данные, реакция Манту, рентгенография, КТ, бактериологические методы); бруцеллез (данные о контакте с сельскохозяйственными животными, употребление их продуктов, серологическая диагностика, ПЦР); листериоз (данные об употреблении мягких сыров, мясных продуктов, моноцитарная ангина, ПЦР-диагностика); кампилобактериоз (данные о диарее, контакте с животными, об употреблении продуктов сельскохозяйственных животных, микробиологическая диагностика и ПЦР); болезнь кошачьей царапины (ПЦР-диагностика); актиномикоз (гистологическое изучение биоптата папулы, негомогенные инфильтраты при УЗИ); туляремия (данные о контакте с зайцами, грызунами, об укусе клеща, комара, слепня, кожноаллергическая проба, серологические реакции); хроническая менингококкцемия (бактериологическая и серологическая диагностика); микоплазменная инфекция (ПЦР-диагностика).

Необходимо исключить такие грибковые заболевания, как кокцидиомикоз, бластомикоз и гистоплазмоз (обнаружение возбудителя в биоптате кожи, других пораженных тканях, гное, мокроте; серологические реакции; проба с экзоантигеном; ПЦР). С помощью серологических и полимеразных цепных реакций диагностируются риккетсиозы (в т.ч. эрлихиоз и сыпной тиф). Хламидиозная инфекция (в т.ч. орнитоз) также требует исключения (ИФА, ПЦР-диагностика).

Причиной лихорадки могут быть паразитарные заболевания (амебиаз, лямблиоз, токсоплазмоз, трихинеллез, токсокароз), при которых отмечаются лимфаденопатия, сыпь, поражения различных органов, эозинофилия. Диагностика базируется на данных анамнеза о контактах с животными, почвой, употреблении некипяченой воды и недостаточно обработанного мяса; о многократном микроскопическом исследовании фекалий и серологических реакциях; при необходимости проводят УЗИ, рентгенографию, КТ, биопсию (биопсию мышц при трихинеллезе). Малярия и бабезиоз сопровождаются гепатомегалией, анемией, гипербилирубинемией и диагностируются обнаружением возбудителя в мазке и толстой капле крови.

При обсуждаемых инфекционных и паразитарных заболеваниях необходима консультация специалиста.

При отсутствии бактериальных, вирусных, паразитарных, грибковых заболеваний и наличии высокой СОЭ необходимо помнить о системных заболеваниях соединительной ткани. Для идиопатического ювенильного артрита с системным началом характерны сыпь при возможном отсутствии артрита, повышение маркеров воспаления и уровня плазменного ферритина, анемия, часто — повышение уровня трансаминаз. Системная красная волчанка обычно проявляется характерной сыпью, поражением почек и диагностируется обнаружением антиядерных антител. Модифицированные критерии Киселя — Джонса помогают в диагностике ревматической лихорадки. Ювенильный дерматомиозит характеризуется полисиндромностью, миалгиями, поражением кожи, анемией, гипергаммаглобулинемией, повышением активности креатинфосфокиназы и альдолазы, возможным повышением ЛДГ и аминотрансфераз в сыворотке крови; выявление миозит-специфических антител имеет значение для уточнения клинико-иммунологического подтипа дерматомиозита. Болезнь Бехчета (системный васкулит, поражающий преимущественно артерии и вены среднего и мелкого калибра) диагностируется при наличии эрозивно-язвенного поражения слизистых оболочек полости рта, глаз, половых органов, кожи, с вовлечением суставов, внутренних органов; возможно снижение количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, нарастание

уровня ЦИК, повышение IgA и свертывающей активности крови.

При болезни Кавасаки, сопровождающейся эритематозной сыпью, шейной лимфаденопатией, конъюнктивитом, гиперемией и сухостью слизистой ротовой полости, поражением сердечно-сосудистой системы и др., кроме повышения острофазовых показателей, уровня иммуноглобулинов, обнаружения ЦИК, выявляют изменения на ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости (ОБП), коронарографии.

Отрицательные результаты ревматологических исследований, высокая СОЭ, а также сопутствующие лихорадке анемия, геморрагический синдром, лимфаденопатия, похудание, боли в костях, отеки и другие симптомы требуют исключения неопластических процессов. В диагностике лейкоза помогает изучение мазка периферической крови, аспирата костного мозга (пункция обсуждается даже при отсутствии характерных изменений в мазке) и биоптата костного мозга. При подозрении на лимфогранулематоз проводят УЗИ ОБП, рентгенографию средостения, биопсию лимфоузлов. Лучевые методы и биопсию лимфатических узлов используют при диагностике лимфом. Опухоль Вильмса может сопровождаться гематурией и визуализируется при УЗИ. В топической диагностике нейробластомы наибольшее значение имеют УЗИ, КТ и МРТ, радионуклидная сцинтиграфия. При феохромоцитоме в моче определяют высокий уровень катехоламинов, скрининговым методом диагностики является МРТ.

Причиной ЛНП может быть болезнь Крона; при отсутствии диареи и абдоминального синдрома диагноз устанавливают с помощью эндоскопического исследования и изучения биоптата. Гранулематозный гепатит нередко связан с туберкулезом и саркоидозом; требует УЗИ и исследования биоптата. В диагностике саркоидоза используют рентгенографию, КТ, кожные тесты, биопсию пораженной зоны, определение ангиотензинпревращающего фермента.

У лихорадящих детей исключают также аллергический пневмонит (помогает анамнез, симптом «матового стекла» на рентгенограмме, КТ, определение специфического IgG), лекарственную лихорадку (лекарственный анамнез, отмена препарата), сывороточную болезнь; семейные лихорадки; наследственные болезни (ихтиоз, гипер-

триглицеридемия); циклическую нейтропению; воспалительные болезни кишечника; отравления; тромбозы; тиреотоксикоз; несахарный диабет; болезнь Аддисона; гипоталамо-центральную лихорадку; панкреатит и др. [2, 5–10, 12].

В 5–15 % случаев причина ЛНП остается невыясненной. Курсовое применение антипиретиков без уточнения причин лихорадки недопустимо. Итоги лабораторных анализов и результаты инструментальных исследований не могут заменить клиническую мысль в выборе наиболее рационального плана параклинических исследований и последующей адекватной трактовки показателей. Умение дифференцировать лихорадочные состояния у детей формирует профессионализм врача. Своевременная диагностика заболевания, сопровождающегося лихорадкой, позволяет оказать адекватную помощь и во многих случаях спасти жизнь ребенка.

Список литературы

1. Волоосовець О.П., Кривопустов С.П. Кишеньковий довідник педіатра і сімейного лікаря (амбулаторна педіатрія). — Харків: Нове слово, 2010.
2. Кривопустов С.П. Лихорадка у дітей // Дитячий лікар. — 2010. — № 4.
3. Юлиш Е.И. Патогенетические аспекты лихорадки у детей, показания и методы ее купирования // Здоровье ребенка. — 2009. — № 4(19).
4. Ann Van den Bruel et al. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review // *Lancet*. — 2010. — 375.
5. Edwards K.M., Halasa N.B. Fever of unknown origin (FUO) and recurrent fever // Bergelson J.M., Shah S.S., Zaoutis T.E., editors: *Pediatric Infectious Diseases: The Requisites in Pediatrics*. — Philadelphia, 2008.
6. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. — Ed. 7. — Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010. — P. 780.
7. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F. Stanton. — 18th edition. — Saunders, 2007.
8. *Nelson Textbook of Pediatrics* / By Robert M. Kliegman, Bonita M.D. Stanton, Joseph St. Geme, Nina Schor, Richard E. Behrman. — 19th edition. — Saunders, Elsevier Inc., 2011.
9. Richard A. Polin, Mark F. Ditmar. *Pediatric secret*. — 5th edition. — Elsevier Mosby, 2011.
10. Tolan R.W. Jr. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem // *Clin. Pediatr*. — 2010.
11. Waddle E., Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localizing signs after pneumococcal conjugate vaccine // *Arch. Dis. Child*. — 2009.
12. Wood M., Abinun M., Foster H. Pyrexia of unknown origin // *Arch. Dis. Child. Ed. Pract*. — 2004. — 89. — 3.

Получено 27.11.12 □

Хоменко В.Є.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

ЛИХОМАНКА НЕВІДОМОГО ПОХОДЖЕННЯ У ДІТЕЙ: ДІАГНОСТИКА ПРИЧИН

Резюме. У статті розглянуто причини, клінічні прояви та методи діагностики лихоманки невідомого походження у дітей.

Ключові слова: лихоманка, діти, діагностика.

Khomenko V.Ye.

National Medical University named after A.A. Bogomolets,
Kyiv, Ukraine

FEVER OF UNDETERMINED ORIGIN IN CHILDREN: DIAGNOSING CAUSES

Summary. The article describes the causes, clinical manifestations and diagnostic methods of fever of undetermined origin in children.

Key words: fever, children, diagnosis.