

А.Н. Смирнов*, Е.П. Погорельская, С.А. Васильев

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», кафедра гематологии и трансфузиологии, г. Москва

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРТЕРМИЙ ПРИ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ. ЧАСТЬ 1

Резюме

В статье обсуждаются вопросы патогенеза, клиники, диагностики и дифференциальной диагностики лихорадочных состояний, обусловленных висцеральной неинфекционной патологией, в том числе опухолями, гемопатиями, ревматическими болезнями, иммунокомплексной и нейро-эндокринной патологией. Приводятся некоторые алгоритмы диагностики при гипертермиях для врачей общей практики, в том числе оценка гемограмм.

Ключевые слова: гипертермия, озноб, иммунокомплексная патология, опухоли, железодефицитная анемия, излучение.

Abstract

The article discusses the questions of pathogenesis, clinic, diagnosis and differential diagnosis of fever, caused by visceral non-infectious pathology, including tumors, haemopathies, rheumatic diseases, immunocomplex and neuroendocrine abnormalities. Are some of the algorithms of diagnostics at the hyperthermia for General practitioners, including assessment of haematologia.

Key words: hyperthermia, chills, immune complexes pathology, tumors, iron deficiency anemia, radiation.

ГТ — гипертермия, ИК — иммунные комплексы, ЛГМ — лимфогранулематоз, ЛУ — лимфатический узел, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, СКВ — системная красная волчанка, ХАГ — хронический агрессивный гепатит, ЦВД — центральное венозное давление.

Повышение температуры тела (ГТ, лихорадка) представляет собой неспецифическую реакцию организма на инфекционные и неинфекционные раздражители. В большинстве случаев пусковой момент ГТ — это воздействие экзогенного микробного или эндогенного (интерлейкин-1, интерлейкин-6, ФНО- α) пирогена на центр терморегуляции, находящийся в гипоталамусе [9, 17, 18].

Биологическое значение ГТ состоит в том, что при повышенной температуре значительно усиливается миграция нейтрофилов в ткани и повышается активность клеточных ферментов, ускоряется метаболизм, усиливается синтез антител и фагоцитоз клеточного детрита и микробных тел, ускоряется распад иммунных комплексов и выведение токсинов из организма. Продукция поликлональных иммуноглобулинов (Ig) особенно выражена при инфекционной ГТ. Появление множественных воспалительных очагов в тканях или массивное поступление патогенной микрофлоры в кровоток вызывает активацию Т-лимфоцитов хелперов (CD-4), дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, натуральных киллеров, а также гипергенерацию провоспалительных интерлейкинов (Ил-1, Ил-6, Ил-8,

ФНО- α и др.), тканевых интерферонов (α , β). Имеется достаточно экспериментальных данных, что эпизодическая ГТ повышает противоопухолевый иммунитет, в частности путём усиления активности CD-4 лимфоцитов и натуральных киллеров [9, 18], а также путём активации В-лимфоцитов. Клинический опыт показывает, что у пациентов, якобы никогда не болеющих «простудой», чаще выявляются висцеральные злокачественные опухоли, рак молочной железы, базалиомы кожи и другие неоплазмы.

От своевременной расшифровки ГТ нередко зависит прогноз для жизни пациента. Например, 97% всех случаев I–III стадии ЛГМ в настоящее время излечимы с помощью интенсивной полихимиотерапии, а при многих лимфосаркомах удаётся добиться длительных ремиссий. Однако непротокольное предлечение резко ухудшает прогноз, т.к. превращает опухоль в рефрактерную [8, 10]. Поэтому не следует назначать глюкокортикостероидные гормоны, пресосил, метамизол и большие дозы метиндола, диклофенака, пока причина лихорадки не найдена. «Преднизолон без диагноза — преступление» (А.И. Воробьёв).

*Контакты. E-mail: mw70@yandex.ru. Телефон: (499) 761-13-70

Этиология ГТ

Известно разделение ГТ на инфекционные и неинфекционные. Оно во многом условно, т.к. и при гематосаркомах, и при ЛГМ повышение температуры — следствие не только цитолиза, но и инфекционных осложнений, нередких при иммунодефиците у этих больных. Таким образом, при ГТ часто речь идёт о микст-патологии.

Высокая ГТ вначале закономерно вызывает у врача мысль о её чисто инфекционной этиологии; однако неэффективность антибиотической терапии заставляет продолжить непростой дифференциально-диагностический поиск. Если не прикрываться туманными диагнозами «недифференцированный коллагеноз» и т.п., а настойчиво искать причину, то иногда диагноз открывается лишь после диагностической лапаротомии или торакотомии с биопсией лимфоузла или печени [4, 11]. В нашей практике достаточно случаев, когда высокая ГТ была связана с патологией ЛУ средостения или ворот селезёнки (ЛГМ, лимфосаркомы).

Пример из практики

Больной В., 48 лет, поступил в стационар с жалобами на температуру до 38°C, ознобы, боли в спине, похудание, слабость. Выявлена слегка увеличенная «селезёнка», нейтрофильный лейкоцитоз с левым сдвигом в крови, ускорение СОЭ до 45 мм/ч; при РГФ лёгких — округлые мягкие тени. Поставлен диагноз «недифференцированный коллагеноз», начата преднизолоно-терапия. Повторное физикальное исследование показало, что в левом подреберье пальпируется не селезёнка, а образование левой почки. При компьютерной томографии выявлен паранефральный абсцесс. Больному было проведено оперативное лечение, успешно назначена антибиотикотерапия.

Однако известны и действительно труднодиагностируемые ГТ (таблица).

Таблица. Труднодиагностируемые ГТ

Тиреоидиты
«Странные» пневмонии
Нагноение тромба в крупном сосуде
Забрюшинный абсцесс
Остеомиелиты
Иерсиниоз
Пиелиты (в т.ч. ТБК)
Синуиты
Диэнцефалиты
Туберкулома ЦНС
Патологический климакс
Менингиты
Геморрагические лихорадки
Гистиоцитозы (болезнь Леттерер–Сиве; болезнь Хэнда–Шюллера–Кристиана)
Макрофагальные лейкозы, гистиоцитарные саркомы
Субсепсис Висслера–Фанкони
Синдром Вебера–Крисчена
Синдром Обреданна

Температуру тела желательно измерять под языком, в течение 3 минут; в норме температура здесь составляет 36,1–37,3°C (М = 36,8°C). В аксиллярных зонах¹ — 36,0–36,7°C, в прямой кишке — 37,1–37,5°C (измерять 1–2 минуты). ГТ называют состояние, когда температура во рту выше 37,3°C или ректальная температура превышает 37,8°C. Различают субфебрильную температуру (до 38°C), фебрильную (в пределах 38–39°C), высокую (39–40°C), чрезмерную (выше 40°C) и гиперпиретическую² (более 41°C).

В зависимости от часовой и суточной динамики выделяют лихорадку постоянного типа (колебания температуры тела в течение суток не более 1°), ремиттирующую или послабляющую, при которой вечерняя температура на 1–3°C выше утренней, а утром — субфебрильная; интермиттирующую (перемежающуюся), когда наряду с пиками высокой температуры имеются дни, когда она субфебрильна или нормальна. Гектическая (истощающая) ГТ характеризуется ежедневными размахами температуры тела в 2–3° и более; при извращённой ГТ утренняя температура выше вечерней. При волнообразной (ундулирующей) лихорадке температура постепенно увеличивается день ото дня и постепенно снижается. Возвратная лихорадка отличается чередованием периодов высокой и нормальной температуры тела, при этом температура нарастает очень резко и держится на высоком уровне с незначительными колебаниями в течение 5–7 суток, после чего так же резко снижается до нормальной; через 3–5 дней следует новый подъём температуры; он сохраняется на высоких показателях 3–4 дня и опять резко падает до нормы (таблица). Оценка характера гипертермии помогает в диагностике. Неправильная лихорадка — следствие самой болезни, но чаще — беспорядочной антибактериальной терапии. Этот вид ГТ, к сожалению, встречается в настоящее время чаще всего.

Нозологическая диагностика при ГТ

Амбулаторная диагностика при ГТ опирается в основном на скрупулёзно (и целенаправленно) собранный анамнез (в т.ч. эпидемиологический); оценивают только факты — субъективные симптомы, объективные данные (рентгенограммы в прошлом и т. д.), сдвиги в крови, моче, а также эффект лекарств, но ни в коем случае не мнение самого больного об их значении. Иногда приходится уточнять анамнез после физикального исследования или длительного наблюдения за больным. Диагностически важны такие субъективные симптомы, как утренняя скованность,

¹ Этот метод часто даёт погрешность.

² При гиперпирексии возможен тепловой удар (у детей и подростков): галлюцинации, нарушения сознания и гемодинамики.

миалгии/артралгии, тошнота, расстройства стула, нарушения сна и психики.

Успех диагностики причин ГТ во многом определяется подробным физикальным исследованием. Особое внимание обращают на состояние кожи (пототделение, цианоз, лихорадочный румянец на лице при туберкулёзе, ИК-патологии), на характер сыпи (например, розеола при брюшном тифе, саркома Капоши при СПИДе), размеры лимфоузлов и селезёнки [14]. При многих лихорадочных состояниях наблюдаются герпетические высыпания на коже лица, туловища как результат активации латентной (сопутствующей) инфекции [3, 6]. Необходима внимательная аускультация лёгких и сердца (так, диастолический шум над аортой может указывать на *sepsis lenta*). В комплекс лихорадочных симптомов входит характерное учащение частоты сердечных сокращений по правилу Либермейстера, нередко ознобы, одышка, судорожный комплекс и др. Тщательно исследовать органы брюшной полости: пальпируемый край селезёнки может быть симптомом гепатита, затяжного сепсиса. Обращать внимание на старые осколочные и пулевые ранения как возможный источник остеомиелита и абсцессов. Мы наблюдали обширную забрюшинную гематому с нагноением как результат ошибочного введения гепарина в ягодичную мышцу. Обязательна регистрация температуры тела в виде графика каждые 3 часа; в стационаре необходимо отмечать на температурном листе частоту сердечных сокращений, артериальное давление, ЦВД, параметры гемограммы, время и дозы применённых медикаментов.

При физикальной диагностике с особым вниманием визуально и пальпаторно исследуют периферические ЛУ: шейные, надключичные, подмышечные, паховые, а также глоточные миндалины; в определённых случаях — локтевые и подколенные. В норме ЛУ мягкоэластической консистенции, практически безболезненные. Увеличение ЛУ может быть обусловлено воспалительным процессом, как локальным (например, подчелюстной лимфаденит при периодонтите), так и генерализованным (лимфаденит при туберкулёзе, сифилисе). В этих случаях характерны та или иная степень болезненности ЛУ, явления общей интоксикации (ГТ, ознобы, нейтрофильный лейкоцитоз, «воспалительные» острофазные белки и другие биохимические тесты). При туберкулёзной интоксикации ЛУ мягкие («тестоватые»), слегка болезненные, иногда они открываются свищевыми ходами. Очень многие вирусные, бактериальные и другие инфекции вызывают реактивные лимфадениты [3, 11]. Паховый лимфаденит заставляет исключать венерические болезни [9].

Появление в какой-либо области тела плотного безболезненного ЛУ, медленно, но неуклонно увеличивающегося, должно рассматриваться как серьёзная патология [8, 10]. Так, если и через 2–3 недели по-

сле стихания воспалительного процесса (кроме инфекционного мононуклеоза и болезни кошачьей царапины) ЛУ не уменьшается, следует подумать о возможности лимфатической опухоли. Такой узел должен быть хирургически удалён, по возможности со всеми соседними узлами (это можно сделать и амбулаторно), после чего исследуют гистологический препарат и мазки-отпечатки удалённого ЛУ. Наш анализ морфологических данных у поступающих в Гематологический центр МЗ РФ больных показывает, что пункция увеличенного узла нередко может дать как ложноотрицательный, так и ложноположительный (в смысле диагноза) результат. Заметим, что инфицирование опухолевого ЛУ банальной микрофлорой затрудняет морфологическую диагностику — «лимфаденит опухолевого узла» (А.И. Воробьёв, 1989). Необходимо оценить состояние вен нижних конечностей, т.к. повторные тромбоэмболии мелких ветвей лёгочной артерии — нередкая причина повышения температуры и неясных болей в груди. Чаще наблюдается у женщин, принимающих пероральные контрацептивы. Нередко у этих пациенток выявляются наследственные дефекты факторов свёртывания крови [2]. Обязателен осмотр уролога, гинеколога, ЛОР-врача, невролога.

ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторное обследование лихорадочного больного включает: развёрнутый анализ крови (с ретикулоцитами и тромбоцитами); фактически всегда ГТ сопровождается закономерными изменениями состава периферической крови [11, 18]. Выполняют анализ мочи, посевы крови, мочи, мокроты и соскоба из прямой кишки; тест Зимницкого; исследуют белковые фракции, билирубин, С-реактивный белок, антинуклеарные антитела и другие «ревматические» пробы, фибриноген, трансферазы, щелочную фосфатазу, LE-клетки, антигены гепатитов А, В, С; антитела EBV, CMV, ВИЧ; выполняют анализ свёртывающей системы крови, исследуют RW; при необходимости толстую каплю крови, тест Манту; по показаниям выполняют пункцию костного мозга и трепанобиопсию. Используют и рентгенографию/флюорографию грудной клетки, обзорный снимок живота (при необходимости — КТ, МРТ, ПЭТ), обязательно электрокардиография и УЗ-сканирование сердца; желательна РГФ придаточных пазух носа; по показаниям эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта, доплерография вен ног. Определённую помощь может оказать выявление онкомаркёров в крови. По показаниям выполняют чрескожную биопсию печени иглой Менгини, люмбальную пункцию.

Особую диагностическую важность имеет посев крови на микрофлору. Его следует брать во время

озноба пациента, в 2–3 пробы, желательна на фоне предварительной отмены антибактериальных средств. Обязательны посевы мочи, особенно если установлен мочевого катетер.

Если температура выше 38,3°C держится без доказательного диагноза более 3 недель амбулаторно (а в стационаре — более 7–14 дней), по определению это «ГТ неясного генеза» [18, 19]. Установлено, что в трети всех случаев её этиология — инфекционная (в т.ч. неадекватная антибактериальная терапия); в 30–40% — злокачественные новообразования, в 15–20% — ИК-патология (т.н. «ревматические болезни», впрочем, недоказанные морфологически). Углублённый диагностический поиск (полимеразная цепная реакция, FISH-анализ) приводит к тому, что неясных ГТ в крупных клиниках становится всё меньше [3, 13]. По нашим данным, настойчивый поиск причины ГТ путём инструментальной диагностики — пункция и биопсия ЛУ, чрескожная биопсия печени, пункция селезёнки, трепанобиопсия, диагностическая лапаротомия или торакотомия с биопсией лимфоузлов и печени — нередко открывал диагноз гемобластоза или солидной опухоли [9, 11].

Ознобы при ГТ являются результатом присоединения инфекционной патологии, т.е. указывают на септицемию. Фебрильная ГТ — почти всегда признак тканевого распада (как локального, так и диссеминированного, в т.ч. васкулита) [3, 12]; она наблюдается при пневмонии, язвенном колите, злокачественных новообразованиях (гипернефрома, рак желудка с метастазами в печень, гепатома), при макрофагальных лейкозах, при ЛГМ. С ГТ протекает иногда ХАГ, энтериты (особенно у молодых пациентов), терминальный илеит, болезнь Крона, абсцессы головного мозга, остеомиелиты, гнойный простатит. Известно, что даже субклинический пиелонефрит (проявляющийся лишь никтурией и гиповолюметрией в тесте Зимницкого) может быть источником сепсиса; в других случаях пиелонефрит вызывает ГТ с ознобами. У пожилых пациентов при такой же патологии температура нередко нормальна. При остром пиелонефрите выражена боль в пояснице, болезненность и напряжение мышц при пальпации поясничной области, имеется ГТ, дизурия. При УЗИ выявляются конкременты, острое расширение чашечно-лоханочной системы на стороне обструкции, крупные гнойники в почке, паранефральный абсцесс. Более мелкие гнойники (апостематоз) выявляются при компьютерной томографии. В крови почти всегда наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз с левым сдвигом. Осложнения: уросепсис с септикопиемией, бактериемическим шоком, острая почечная недостаточность. При остром пиелонефрите в старческом возрасте отсутствуют люмбалгии и лейкоцитоз в крови. ХПН нередко встречается у женщин; характерные симптомы: никтурия, гиповолюметрия; часто субфебрилитет, потливость. При

необструктивном ХПН отмечаются непостоянные тупые боли в пояснице, дизурия, субфебрилитет. При обструктивном ХПН обострения клинически сходны с острым пиелонефритом, часто возникают гнойные осложнения. Характерна лейкоцитурия (> 4000 клеток/мл мочи), представленная более чем на 90% нейтрофилами; бактериурия > 10–5 микробных тел/мл мочи. Ранние признаки ХПН: очаговые изменения чашечно-лоханочной системы при внутривенной урографии; при УЗИ и КТ — очаговые изменения на полюсах почки, неравномерное истончение коры — симптом Ходсона.

Ⓐ

Список литературы

1. Абрамов М.Г. Клиническая цитология. Изд. 2-е. М.: Медицина, 1974.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.
3. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни. М.: Ньюдиамед, 2007.
4. Вайль С.С. Ошибки клинической диагностики. Ленинград: Медицина, 1969.
5. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. и др. Патология иммунных комплексов // Терапевт. архив. 1979. № 9. С. 3.
6. Затуеф М. Симптомы внутренних болезней. Цветной атлас. Пер. с англ. М.: Практика, 1997.
7. Карманный справочник по диагностическим тестам. Пер. с англ. под ред. В.С. Камышникова. М.: Медпрессинформ, 2004.
8. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. 2-е изд. М.: Медицина, 2010.
9. Общая врачебная практика. Под ред. Дж. Нобеля. Пер. с англ. М.: Практика, 2005.
10. Онкология. Справочник практического врача. Под ред. И.В. Поддубной. М.: Медпрессинформ, 2009.
11. Смирнов А.Н. Болезни крови. М.: Энциклопедия, 2008.
12. Тамарин И.В., Ляускина Е.Б., Васильев С.А. Система гемостаза при септическом шоке у больных с миелотоксическим агранулоцитозом // Вестник интенсивной терапии. 5-й Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов. 1996. Т. 2. С. 106–107.
13. Тейлор Р.Б. Трудный диагноз. Пер. с англ. Т. 1, 2. М.: Медицина, 1989.
14. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 1999.
15. Хегглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. 8-е изд. Пер. с нем. М.: Инженер, 1993.
16. Чепель Э. и др. Основы клинической иммунологии. Пер. с англ. 5-е изд. М.: Гэотар, 2009.
17. Dinarello C.A., Cannon J.G. New concepts in the pathogenesis of Fever. Arch. Intern. Med. 1995. № 155. P. 8.
18. Kumer P.J., Clark M.L. Clinical Medicine. 2nd Edit. London. Tindall. 1990.
19. Petersdorf R.J., Bison P.B. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. Medicine. 1961. № 40. P. 1.

Окончание статьи читайте в № 5 (14) журнала «Архивъ внутренней медицины».

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.