

Лихорадка неясного генеза. Всегда ли возможна расшифровка?

Л.И.Дворецкий

Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова

Среди больных лихорадкой неясного генеза в определенных ситуациях причину лихорадки не удается верифицировать, и окончательный диагноз остается неясным даже после тщательного дополнительного обследования. По данным катаннеза больных нерасшифрованной лихорадкой, у большинства происходит нормализация температуры, а в остальных случаях со временем появляются дополнительные клинические или лабораторные признаки, позволяющие диагностировать соответствующую патологию. У меньшего числа пациентов лихорадка персистирует без существенного нарушения состояния больного. Обсуждаются вопросы лечения больных нерасшифрованной лихорадкой, в том числе показания к назначению антибиотиков и глюкокортикоидов. Общепринятой практикой ведения больных с нерасшифрованной лихорадкой следует считать воздержание от лечения при стабильном состоянии, назначение жаропонижающих лекарственных средств и динамическое наблюдение за больными.

Ключевые слова: лихорадка, лихорадка неясного генеза, нерасшифрованные лихорадки, инфекции, антибиотики, глюкокортикоиды.

Fever of Unknown Origin. Is It Always Possible to Decode?

L.I.Dvoretzky

I.M.Sechenov First Moscow State Medicine
University

Among many patients with fever of unknown origin (FUO) diagnosis and fever origin stays not verified. The final diagnosis might be not clear even after profound additional tests. According to catamnesis of patients with not decoded FUO, majority of them normalizes temperature; in other cases additional symptoms and laboratory tests eventually reveal that helps to detect disease. Fewer patients have persistent fever without significant changes in their state. The paper discusses issues on treatment of not decoded FUO, including indications for antibiotics and glucocorticoids. Common approach to the not decoded FUO is no special treatment and only monitoring in case of stable state, as well as administration of fever-reducing medicines.

Keywords: fever, fever of unknown origin, FUO, not decoded FUO, infections, antibiotics, glucocorticoids.

Каждому клиницисту, несомненно, не раз приходилось наблюдать больных с длительной лихорадкой, являющейся основным, а в ряде случаев единственным признаком заболевания, диагноз которого оставался неясным после проведения не только рутинного, но и дополнительного обследования. Такие ситуации порождают целый ряд проблем, связанных не только с неясностью диагноза и задержкой лечения на неопределенный срок, но и с более длительным пребыванием больного в стационаре, большим объемом обследования, нередко дорогостоящего, утратой доверия больного к врачу.

Что означает термин «лихорадка неясного генеза»?

В 1930 г. появляется первое сообщение, в котором был проведен анализ 173 больных, наблюдавшихся в одном из американских госпиталей (Peter Bent Brigham Hospital) с 1913 г. и выписанных с диагнозом «лихорадка неясного генеза» [1]. Значение опубликованного клинического исследования заключалось не только в том, что впервые был использован ставший сегодня привычным термин «лихорадка неясного генеза», но проведено также наблюдение за больными после выписки их из стационара, и впервые показана реальность случаев неясных лихорадок, причина которых не может быть установлена.

Очередной труд о длительных лихорадках у больных появился лишь четверть века спустя в виде монографии [2], в которой детально обсуждалась проблема длительных и неясных лихорадок. Наконец, в 1961 г. R.Petersdorf и P.Beeson [3] опубликовали результаты наблюдения за 2-летний период 100 больных с длительной неясной лихорадкой, причину которой удалось установить у 85 человек. Именно после этой публикации термин «лихорадка неясного генеза» (ЛНГ) прочно вошел в клинический лексикон и утвердился в медицинской литературе, в том числе и в одном из наиболее популярных справочно-библиографических изданий «Index Medicus». Клиническая практика свидетельствует о неоднозначности трактовки и произвольном использовании врачами термина ЛНГ без учета степени повышения температуры, ее длительности и других признаков. Это, в свою очередь, затрудняет выработку стандартного подхода к диагностическому поиску у больных. Введение понятия «лихорадка неясного генеза» придало ему статус своеобразного синдрома, требовавшего соответствующего диагностического подхода у конкретного больного с учетом клинической ситуации, а также знания различных заболеваний, лежащих в основе ЛНГ. Критерии ЛНГ, выдвинутые R.Petersdorf и P.Beeson включали:

- повышение температуры тела до 103 F (38,3°C) и выше при нескольких измерениях;
- длительность лихорадки по меньшей мере в течение 3 нед;
- неясность диагноза после стационарного обследования в течение недели.

Выбор именно этих признаков в качестве критериев «лихорадки неясного генеза» был обусловлен несколькими аргументами. Во-первых, указанная величина повышенной температуры тела предопределила исключение из группы ЛНГ пациентов с субфебрильной температурой, поскольку круг заболеваний, проявляющихся фебрильной лихорадкой и субфебрилитетом, как правило, различны по своей

Сведения об авторе:

Дворецкий Леонид Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ПМГМУ им. И.М.Сеченова

Рис. 1. Профиль отделений, в которые госпитализируются больные с ЛНГ [6]



сущности и требуют соответствующего диагностического поиска (методы исследования, консультация смежных специалистов и др.). Тем не менее, некоторые врачи и в наше время продолжают слишком вольно трактовать клинические ситуации, характеризующиеся повышением температуры тела без учета степени повышения температуры тела. При этом больные с наличием субфебрилитета, беспокоящего как пациента, так и врача, направляются на консультацию или госпитализацию с предположительным диагнозом «лихорадка неясного генеза», что не соответствует вышеприведенным критериям.

Во-вторых, критерий длительности лихорадки, определенный сроком 3 нед, был обусловлен, по мнению авторов, тем обстоятельством, что за этот срок одни заболевания могут уже принять развернутую картину, а другие, проявляющиеся лихорадкой, например, вирусные инфекции, склонны к спонтанной регрессии. В этих случаях врачу нет необходимости в проведении диагностического поиска по поводу лихорадки, а пациент избавляется от ненужных, нередко обременительных и дорогостоящих обследований. С учетом этого случаи кратковременного повышения температуры даже неясного происхождения нецелесообразно относить к ЛНГ.

Наконец, последний критерий – неясность диагноза после обследования в стационаре в течение недели, является, согласно R.Petersdorf и P.Beeson, определяющим в трактовке ситуации как ЛНГ, поскольку полученная при общепринятом (рутинном) обследовании больного информация оказывается недостаточной для расшифровки причин лихорадки за указанный срок. В последующем R.Petersdorf и P.Beeson внесли некоторые изменения в этот последний критерий, исключив из него обязательное обследование в стационаре. Действительно, не все больные с длительной лихорадкой обследуются в стационарных условиях. В этом нет необходимости, если состояние больного не требует госпитализации. Поэтому последний критерий ЛНГ был озвучен в дальнейшем как «неясность диагноза после обследования в течение недели», что подчеркивало необязательность стационарного обследования пациента. Спустя 30 лет после публикации R.Petersdorf и P.Beeson была сделана попытка внести некоторые коррективы в предложенные критерии, в частности, вместо критерия «неясность диагноза после обследования в течение недели» была предложена следующая редакция: «неясность диагноза после трех визитов к врачу или 3-дневного обследования в стационаре» [4].

Дальнейший анализ больных с наличием ЛНГ позволил установить, что нозологическая структура причин ЛНГ имеет свои особенности в зависимости от клинической ситуации (возраст, пребывание в стационаре, наличие и характер фоновой патологии,

иммунокомпетентность больного и др.). С учетом этого было предложено выделять 4 варианта ЛНГ [4]:

- классический вариант ЛНГ;
- нозокомальные лихорадки;
- лихорадки на фоне нейтропений;
- лихорадки у больных с ВИЧ-инфекцией.

Каждый из этих вариантов имеет особенности нозологической структуры, течения, прогноза и терапии заболеваний, лежащих в основе ЛНГ, что предопределяет направление диагностического поиска и тактику ведения больных.

Классический вариант ЛНГ. Основные причины

Наибольшее клиническое значение в практике врачей различных специальностей, прежде всего интернистов, сохраняет классический вариант ЛНГ. Об этом свидетельствует тот факт, что статья R.Petersdorf и P.Beeson [3] дала старт многочисленным, практически не прекращающимся до настоящего времени публикациям с анализом больных, отвечающим критериям классического варианта ЛНГ.

Эпидемиологические данные о встречаемости больных с ЛНГ довольно скудны в связи с определенными трудностями получения и анализа статистических выборок. За 10-летний период с 1982 по 1992 г. среди 5245 больных, находившихся в клинике внутренней медицины одного из японских университетских госпиталей, было зарегистрировано 153 больных, отвечавших критериям ЛНГ, что составляло 2,9% [5].

Спектр заболеваний, лежащих в основе ЛНГ, достаточно широк и включает болезни, относящиеся к компетенции терапевта, хирурга, онколога, инфекциониста и ряда других специалистов, что свидетельствует о клинической междисциплинарности проблемы ЛНГ. Однако до расшифровки истинной природы ЛНГ пациенты, как правило, находятся в общепереводческих, реже – в специализированных отделениях, куда поступают, в зависимости от характера имеющейся симптоматики, с подозрением на пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, ревматические и другие заболевания (рис. 1).

Как видно, подавляющее большинство пациентов (74%) госпитализируются в общепереводческие и инфекционные отделения. В результате проводимого диагностического поиска в большинстве случаев удается верифицировать заболевание, однако у определенной категории пациентов причина лихорадки так и остается нерасшифрованной. Результаты тщательного обследования больных с ЛНГ показали, что в основе данного «лихорадочного» синдрома лежит не эксклюзивная патология и не какие-то редко встречающиеся, малознакомые врачу болезни, а хорошо известные заболевания, характеризующиеся необычным течением как в дебюте, так и на протяжении более длительного периода болезни. Особенностью такого необычного течения является наличие лихорадки, либо преобладающей в клинической картине, либо являющейся основным проявлением заболевания. Можно утверждать, что *в основе ЛНГ лежат обычные заболевания с необычным течением.*

Анализ данных литературы и собственный клинический опыт свидетельствуют о том, что наиболее часто в основе ЛНГ лежат заболевания, которые условно можно разделить на несколько групп:

- генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы;
- злокачественные опухоли;
- неинфекционные воспалительные заболевания (ревматические, системные, аутоиммунные заболевания);

- прочие заболевания, разнообразные по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу;
- у определенной категории больных причину лихорадки расшифровать не удастся несмотря на тщательное обследование с использованием информативных методов.

Как видно, удельный вес каждой из этих групп болезней в структуре причин ЛНГ колеблется, по данным разных авторов, что может быть обусловлено многочисленными факторами (географический регион, специфика стационаров, в которые госпитализируются и обследуются больные, возраст пациентов и их социально-экономический статус, уровень обследования, достоверность диагноза и др.). Так, например, преобладание инфекций среди больных ЛНГ в Турции [7], достигающих 47% всех причин ЛНГ, происходит главным образом за счет туберкулеза (36,4%), что возможно обусловлено высокой заболеваемостью туберкулезом в данном регионе [8]. Причины ЛНГ могут в известной степени зависеть от возраста обследуемых пациентов, что в конечном итоге влияет на процентное распределение причин ЛНГ. Так, если ведущим неинфекционным воспалительным заболеванием у пожилых больных ЛНГ является ревматическая полимиалгия и височный артериит, то у молодых это место занимает болезнь Стилла. Кроме того, уровень обследования пациентов с использованием высокоинформативных методов, в том числе инвазивных (диагностическая лапаротомия) может влиять на показатели неверифицированных причин ЛНГ.

На рис. 2 представлены процентные соотношения причин ЛНГ (группы заболеваний), по данным анализа публикаций за период с 60-х до 90-х годов прошлого столетия.

Как видно, имеется вариабельность в показателях причин ЛНГ в различные десятилетия. Обращает на себя внимание отчетливая тенденция в виде снижения частоты инфекций с 36% до 24,5%, а также доли больных с прочими заболеваниями (с 18% до 7,5%) в качестве причин ЛНГ наряду с возрастанием случаев нерасшифрованной лихорадки (с 9% до 30%). Подобная тенденция сохраняется и в более позднем анализе причин ЛНГ (рис. 3).

Нерасшифрованные лихорадки

Среди больных с ЛНГ определенное место занимают пациенты, у которых, несмотря на тщательное обследование, верифицировать диагноз не удается. Частота таких нерасшифрованных лихорадок в результате обследования больных колеблется, по разным данным, от 9 до 51% [10] и определяется, по-видимому, рядом факторов (особенности и характер самого заболевания, уровень и тщательность обследования, адекватность и информативность используемых методов и т. д.). В некоторых случаях рубрика «неустановленного диагноза» может быть суженой в связи с недостаточно убедительными и обоснованными диагнозами («гранулематозный гепатит», «неспецифический миозит» и др.). В то же время если придерживаться более строгих критериев диагноза заболеваний и степени их верификации, то при их отсутствии причину ЛНГ более правильно считать не установленной.

При анализе причин ЛНГ, по данным различных исследований, выполненных на протяжении нескольких десятков лет обращает на себя внимание возрастающее за последнее время количество больных ЛНГ, у которых диагноз установить не удастся [10]. Так, если в 2003 г., по некоторым данным [11] причину лихорадки не удалось установить у трети

Рис. 2. Основные причины ЛНГ в 50-е и 90-е годы [9]

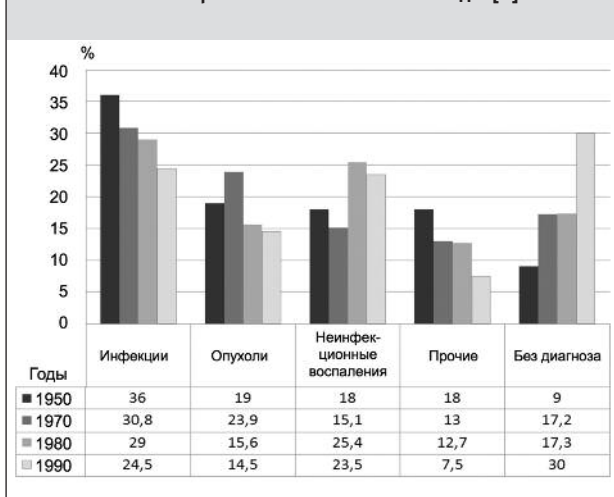
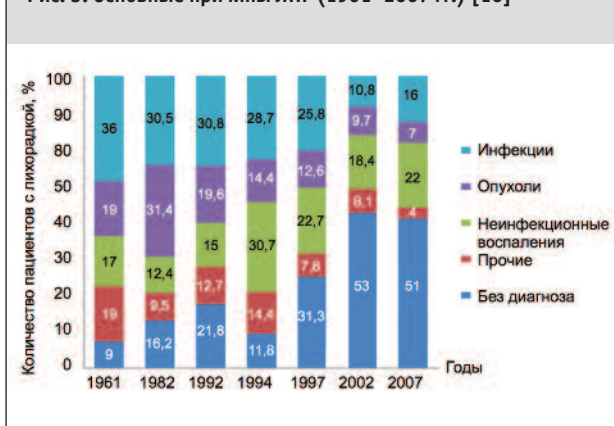


Рис. 3. Основные причины ЛНГ (1961–2007 гг.) [10]



из 290 больных ЛНГ, то в 2007 г. диагноз среди больных ЛНГ не был верифицирован в 51% случаях [12]. Кажется парадоксальным, что, несмотря на имеющийся современный арсенал диагностических средств, включающих высокоинформативные методы лучевой диагностики (КТ, МРТ), микробиологические, серологические, иммунологические и другие методы исследования, удельный вес нерасшифрованных лихорадок за последние десятилетия не только не снижается, но имеет тенденцию к возрастанию. Возможно, что это обусловлено более строгим подходом к верификации причин ЛНГ и основанию соответствующих диагнозов, не всегда отражающих истинную причину лихорадки.

Одной из причин, влияющих на частоту случаев неустановленного диагноза у больных ЛНГ следует считать качество обследования пациентов и адекватность диагностического поиска с использованием информативных методов исследования. Так, было показано, что нозологическая структура причин ЛНГ может меняться в зависимости от уровня обследования больных. При этом с использованием таких методов, как исследование прокальцитонина в крови, сканирование с Ga-67, позитронно-эмиссионная томография, доля больных с нерасшифрованной лихорадкой значительно снижалась за счет более частых случаев распознавания злокачественных опухолей (преимущественно лимфомы) и генерализованных инфекций [13].

По данным длительного мониторинга больных, в ряде случаев лихорадка спонтанно исчезала и в дальнейшем не рецидивировала. Наиболее вероятно, что в подобных ситуациях имели место различные инфекционно-воспалительные заболевания,

которые в силу ряда причин не были верифицированы. Не исключено, что у некоторых больных наблюдалось спонтанное выздоровление от туберкулеза [14]. Менее вероятно такое излечение у больных с нераспознанными злокачественными опухолями или системными васкулитами. Следует помнить о существовании так называемых периодических (эпизодических) лихорадок с длительным безлихорадочным периодом, который может расцениваться как «выздоровление», а возникающий через длительный промежуток времени рецидив – как новое заболевание. В ряде случаев постановка диагноза при нерасшифрованных лихорадках становится возможной только при длительном наблюдении за больными, когда появляются какие-то дополнительные признаки. Поэтому пациенты с нерасшифрованной ЛНГ подлежат тщательному динамическому наблюдению.

Заслуживают внимания исследования, посвященные катамнезу и прогнозу больных с нерасшифрованной лихорадкой. Примечательно, что попытки проанализировать катамнез больных с неясной лихорадкой были сделаны еще в 1930 г. т.е. задолго до появления работы R.Petersdorf и P.Beeson [1]. Авторы проанализировали 173 больных, выписанных из стационара с диагнозом «лихорадка неясного генеза». И хотя данная категория «лихорадочных пациентов» не отвечала критериям R.Petersdorf и P. Beeson, это исследование подчеркивало важность длительного клинического мониторинга за больными с неустановленными диагнозами, в том числе и за пациентами с неясными лихорадками. Представляют также интерес результаты катамнестического анализа 61 больного ЛНГ, которые были выписаны из стационара без верифицированного диагноза, что составило 30% всех больных с ЛНГ [15]. Ценность проведенного исследования заключалась в длительном наблюдении за больными на протяжении 5 лет или до смерти пациентов. У 12 человек диагноз удалось установить через 2 мес после их выписки из стационара. У 31 пациента температура нормализовалась уже во время госпитализации или вскоре после выписки. В 18 случаях постоянная или рецидивирующая лихорадка сохранялась на протяжении месяцев и даже лет, однако 10 из них считались в конце концов излеченными, причем 4 получали глюкокортикоиды, а у 6 проводилась интермиттирующая терапия НПВП. 6 пациентов умерли, хотя только у двух из них причиной смерти было заболевание, проявлявшееся ЛНГ (рис. 4). Подчеркивается, что у некоторых больных с нерасшифрованной причиной ЛНГ лихорадка со временем исчезает спонтанно, на что указывают и другие исследователи, на основании длительного наблюдения данной категории пациентов [9].

В одном из обстоятельных анализов 290 больных ЛНГ [11] представлены результаты длительного наблюдения (от 4 мес до 6 лет) за 80 больными ЛНГ, выписанными без диагноза. 63 пациента находились в удовлетворительном состоянии без лихорадки, а у 14 человек лихорадка сохранялась, что наряду с ухудшением состояния явилось показанием для назначения глюкокортикоидов 7 больным. Трое больных ЛНГ с нерасшифрованной причиной умерли от менингококкового менингита, бронхогенного рака и неходжкинской лимфомы через 12 мес, 20 мес и 6 лет соответственно. По мнению авторов, указанные заболевания не могли быть связаны с ЛНГ, с чем можно согласиться лишь в отношении больного с менингитом. В другом исследовании [16] также указывается на благоприятный прогноз у больных с не-

расшифрованной лихорадкой. Так, 164 больных, выписанных с диагнозом ЛНГ и наблюдаемых, по меньшей мере в течение 6 мес, живы.

Попытки предсказать возможность расшифровки причин ЛНГ на основании исходных клинических и лабораторных признаках не увенчались успехом. Так, группа больных ЛНГ, у которых диагноз удалось установить, не отличалась существенно от пациентов с нерасшифрованной лихорадкой по различным признакам (возраст, пол, длительность, исходные показатели СОЭ, гемоглобина С-реактивного протеина, периодичность или постоянство лихорадки). При регрессионном анализе установлено, что лишь при постоянной лихорадке диагноз удавалось установить достоверно чаще, чем в случаях с периодическим повышением температуры [11]. Ориентировка на высокие показатели СОЭ и снижение содержания гемоглобина в крови, как на предикторы расшифровки причины ЛНГ [17] также неубедительны, поскольку указанные лабораторные признаки не являются специфичными и могут наблюдаться при многих заболеваниях, лежащих в основе ЛНГ.

Не менее важным казалось изучение признаков, свидетельствующих о тяжести заболевания и серьезности прогноза среди больных с наличием ЛНГ, поскольку это могло определять тактику ведения данной категории пациентов (интенсивность диагностического поиска, использование инвазивных методов, симптоматическая и пробная терапия и др.). Так, при анализе 164 больных ЛНГ, наблюдавшихся на протяжении двух лет, было выявлено, что независимыми факторами риска тяжелого течения заболевания являлись: изменение формулы крови, наличие анемии, высокая активность аланиновой трансаминазы и ЛДГ, повышение уровня билирубина [18, 19].

Клиническая практика постоянно убеждает в наличии случаев ЛНГ с неверифицированной причиной лихорадки, о чем свидетельствуют литературные публикации, в которых наряду с выявляемыми причинами прочно занимает место рубрика «без диагноза». Нерасшифрованные ЛНГ продолжают оставаться клинической реальностью, несмотря на тщательный диагностический поиск с использованием современных, высокоинформативных методов исследования. Сформировалось даже мнение, что чем больше времени больной ЛНГ остается без диагноза, тем меньше остается шансов установления причины лихорадки.

В связи с этим следует обратить внимание на формулировку диагноза у больных с нерасшифрованной причиной ЛНГ. Как показывает опыт, в подобных ситуациях выставляются диагнозы, наиболее импонирующие врачу и обсуждаемые на консилиумах, но неверифицированные в процессе проведенного обследования. Практически никогда окончательный диагноз не звучит как «лихорадка неясного генеза». Если причина лихорадки после проведенного стационарного обследования остается неясной, то это обязательно должно быть отражено в медицинских документах. В подобных ситуациях диагноз «лихорадка неясного генеза», как это ни парадоксально, более оправдан, чем такие искусственно сфабрикованные диагнозы, как «пневмония», «обострение хронического бронхита», «обострение хронического пиелонефрита» и ряд других. Правомочность подобного подхода к формулировке диагноза оправдана тем, что в XVI разделе МКБ-10 (симптомы, признаки и неточно обозначенные состояния) имеется рубрика «лихорадка невыясненной причины», шифруемая кодом R50.

Тактика ведения больных с ЛНГ. Лечить или не лечить?

Не меньшие проблемы возникают при ведении больных с нерасшифрованной лихорадкой, поскольку не существует убедительных данных и рекомендаций, базирующихся на принципах доказательной медицины относительно ведения данной категории пациентов [10]. Поэтому вопрос о целесообразности и обоснованности назначения лечения больным с ЛНГ до ее расшифровки не может быть решен однозначно и должен рассматриваться индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Прежде всего, это касается антибактериальной терапии у больных ЛНГ. Трудно найти пациента с неясной лихорадкой, которому, даже при отсутствии убедительных данных за инфекцию, не назначались бы антибиотики. Таков уж менталитет врача, для которого в большинстве случаев лихорадка ассоциируется, прежде всего, с наличием инфекционного процесса. Так, среди 80 больных ЛНГ все пациенты на догоспитальном этапе получали по меньшей мере один курс антибактериальной терапии [20]. Если учесть, что, по данным большинства исследований, инфекционно-воспалительные процессы лежат в основе ЛНГ менее чем у половины пациентов данной группы (16–40%) и только в отдельных публикациях эти цифры достигают 54% [21], то назначение антибиотиков всем больным ЛНГ до верификации причины в половине случаев обречено на неудачу, поскольку оказывается заведомо неэффективным. В случаях принятия решения о назначении антибактериальной терапии больным ЛНГ с неверифицированной инфекцией следует ориентироваться на следующие рекомендации:

- показанием к назначению антибиотика может быть тяжелое состояние больных (интоксикация, нарушения гемодинамики, наличие ДВС-синдрома и др.), не позволяющее исключить инфекционную патологию с системными воспалительными реакциями, нейтропения, высокий уровень прокальцитонина в крови;
- назначение туберкулостатических препаратов может быть оправдано у пациентов при исключении других причин ЛНГ, а также при вероятности туберкулеза (анамнез, включающий пребывание в пенитенциарных учреждениях, положительный квантифероновый тест и др.);
- выбор антибиотика с учетом клинической ситуации (характер предполагаемой инфекции, возможная локализация, ориентировочная этиология инфекционного процесса, риск антибиотикорезистентности и т.д.), эрадикационной активности к предполагаемым микроорганизмам и минимальным риском антибиотикорезистентности (защищенные пенициллины, респираторные фторхинолоны);
- отмена антибактериального препарата при отсутствии эффекта в течение 72 ч.

Другим искушением для врача является назначение больным ЛНГ глюкокортикоидов, что требует особой осторожности с учетом вероятности нераспознанного туберкулеза, нагноительных заболеваний брюшной полости и должно иметь свою клиническую логику. Использование глюкокортикоидов оправдано в тех случаях, когда их эффект может иметь и диагностическое значение, например, при подозрении на ревматическую полимиалгию и височный артериит (болезнь Хортона), болезнь Стилла, подострый тиреоидит. Следует, однако, помнить, что глюкокортикоиды способны снижать или устранять лихорадку при лимфопролиферативных опухолях. Оправданность применения глюкокортикои-

дов при подозрении на ревматическую полимиалгию и височный артериит обусловлена драматическим положительным эффектом в течение 1–2 сут после их назначения у данной категории пациентов.

Общепринятой практикой ведения больных с нерасшифрованной лихорадкой следует считать воздержание от лечения при стабильном состоянии, назначение по показаниям жаропонижающих лекарственных средств и динамическое наблюдение за больными.

В заключении хотелось бы подчеркнуть, что ЛНГ неизменно продолжает оставаться «диагностическим вызовом» врачу, испытывающему целый ряд проблем (диагностических, терапевтических, психологических, деонтологических и др.) при ведении данной категории пациентов. В процессе целенаправленного диагностического поиска при выборе того или иного метода обследования необходимо стремиться к получению диагностически значимой информации. В то же время больные с ЛНГ требуют от курирующего врача особого пристального внимания, терпения, целеустремленности и, конечно же, знания основных заболеваний и синдромов, которые могут лежать в основе ЛНГ. Обследование больных с ЛНГ сопряжено с использованием различных, нередко дорогостоящих методов исследования, неизбежным взаимодействием курирующего врача с многочисленными смежными специалистами, ответственностью перед пациентом и его родственниками в связи с длительностью обследования, неясностью диагноза и задержкой лечения.

Литература

1. Alt H.L., Barker M.H. Fever of unknown origin. JAMA. 1930; 94: 19: 1457–1461.
2. Keefer C.S., Leard S.E. Prolonged and Perplexing Fevers. Little Brown, Boston, 1955.
3. Petersdorf R., Beeson P. Fever of unknown origin. Medicine (Baltimore) 1961; 40: 1–30.
4. Durack D.T., Street A.C. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. Curr. Clin. Top. Infect. Dis. 1991; 11: 35–51.
5. Iikuni Y., Okada J., Kondo H. Kashiwazaki S. Current Fever of Unknown Origin 1982–1992. Internal Medicine. 1994; 33: 67–73.
6. Moawad M.A., Bassil H., Elsherif M. et al. Fever of unknown origin: 98 cases from Saudi Arabia. Ann Saudi Med. 2010; 30: 4: 289–94.
7. Sipahi O.R., Senol S., Arsu G. et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990–2006. Med. Sci. Monit. 2007; 13: 7: 318–22.
8. Tabak F., Mert A., Celik A. D. et al. Fever of Unknown Origin in Turkey. Infection. 2003; 31: 417–420.
9. Mourad O. Palda V. Detski A.S. A comprehensive evidence-base approach to fever of unknown origin. Arch. Int. Med. 2003; 163: 5: 545–51.
10. Horowitz H.W. Fever of Unknown Origin or Fever of Too Many Origins? N Engl J Med. 2013; 368: 197–199.
11. Vanderschueren S., Knockaert D., Adriaessens T. et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. Arch. Intern. Med. 2003; 163: 1033–1041.
12. Bleeker-Rovers C.P., Vos F.J., de Kleijn E.M. et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore). 2007; 86: 26–38.
13. Naito T., Mizooka M., Mitsumoto F. et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. BMJ. 2013; 20: 3: 12.
14. Petersson T. Fever of obscure origin. A follow up investigation of 88 cases. Acta Med Scand. 1962; 171: 5: 575–9.
15. Knockaert D.C., Dujardin K.S., Bobbaers H.J., Long-term Follow-up of Patients With Undiagnosed Fever of Unknown Origin Arch Intern Med. 1996; 156: 6: 618–620.
16. Vanderschueren S., Eyckmans T., De Munter P., Knockaert D. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. Acta Clin Belg. 2014; 69: 1: 12–6.

17. De Kleijn E.M.H., Van Lier H.J.J., van der Meer J.W.Mand. The Netherlands FUO Study Group, Fever of unknown origin (FUO), II: diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1997; 76: 401–414.

18. Bacius C., Bolosiu H.D., Tanasescu C. Fever of unknown origin predictors of outcome: A prospective multicenter study on 164 patients. *Eur. J. Int. Med.* 2003; 14: 4: 249–254.

19. George M., Varghese P. T., Doherty T. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *BMJ*. 2010; 341: 5470.

20. Ergönül E., Willke A., Azap A., Tekeli E. Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities. *Journal of Infection*. 2005; 50: 1: 1–5.

21. 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: 74–76.

Применение Нейрокса и Церетона в практике врача-терапевта

О.А. Низовцева

Центр клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва

Неконтролируемая или неэффективно контролируемая артериальная гипертензия рассматривается в настоящее время как самый значимый фактор риска развития не только острых нарушений мозгового кровообращения, но и медленно прогрессирующего диффузно-очагового поражения головного мозга, обусловленного хроническим нарушением кровоснабжения (гипертензивная энцефалопатия). На всех стадиях гипертензивной энцефалопатии необходимо назначать препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм нервной ткани и способные повлиять на прогрессирование энцефалопатии. В статье обсуждаются преимущества использования этилметилгидроксипиридина сукцината (Нейрокса) и холина альфосцерата (Церетона); описываются клинико-фармакологические свойства названных препаратов, особенности их воздействия на нервную ткань и церебральный кровоток в условиях церебральной патологии. Комбинация этилметилгидроксипиридина сукцината с холина альфосцератом способствует усилению терапевтического эффекта и сокращению длительности лечения у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат, Нейрокс, холина альфосцерат, Церетон, цереброваскулярные болезни, артериальная гипертензия, гипертензивная энцефалопатия, сосудистая деменция, лечение.

Uncontrolled or poorly controlled hypertension is currently considered as the most significant risk factor for the development not only of stroke, but slowly progressive diffuse focal brain lesions caused by chronic circulatory disturbance (hypertensive encephalopathy). At all stages of hypertensive encephalopathy should be treated with drugs that improve cerebral blood flow, metabolism of nerve tissue and can slow the progression of encephalopathy. The paper discusses benefits of Ethylmethylhydroxypyridine succinate (Neurox) and Choline alfoscerate (Cereton) in patients with cerebral vascular diseases. It describes special features of these drugs' impact on nervous tissue and cerebral blood flow in case of cerebral pathology. Combination of Choline alfoscerate and Ethylmethylhydroxypyridine succinate enforces effectiveness and reduces duration of the treatment of cerebral vascular diseases.

Keyword: Ethylmethylhydroxypyridine succinate, Neurox, Choline alfoscerate, Cereton, cerebral vascular diseases, hypertension, hypertensive encephalopathy, vascular dementia, treatment.

В настоящее время в клинической практике все большее значение приобретает использование комплексного лечения в ряде основных терапевтических нозологий, в частности использование препаратов, обладающих антиоксидантными, антигипоксическими, иммуномодулирующими свойствами, так называемых метаболических средств. Одной наиболее важной точкой приложения для данных препаратов является группа заболеваний, относящихся к цереброваскулярной патологии. Однако не менее важное значение имеет применение их в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, метаболического синдрома, заболеваний печени, бронхолегочной патологии, последствий токсических воздействий, инфекции, при чрезмерных физических нагрузках и др.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), учитывая высокую распространенность этой патологии в популяции, достаточно часто встречаются в практике терапевта. Нарушения мозгового кровообращения являются второй по распространенности причиной смертности в группе заболеваний сердечно-сосудистой системы после ишемической болезни сердца. ЦВЗ – группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения [1, 2]. Наиболее частыми причинами развития являются артериальная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет. Различают преходя-

Neurox and Cereton in Internal Medicine Practice

O.A. Nizovtseva

Center of Clinical Pharmacology, Science Center for Medical Products Expertise, Moscow

Сведения об авторе:

Низовцева Ольга Александровна – к.м.н., Центр клинической фармакологии НЦЭСМП, Москва