

ГЛАВА 4. ЛИХОРАДОЧНЫЙ СИНДРОМ

И.А. Баранова

CHAPTER 4. FEVER SYNDROME

Irina A. Baranova

Повышение температуры тела — одна из наиболее распространенных жалоб пациентов, обращающихся к врачу. Достаточно часто лихорадка сопровождает заболевания инфекционной природы, однако не стоит забывать и о неинфекционных причинах, среди которых аутоиммунные заболевания, лекарственное воздействие, злокачественные новообразования и пр. Их несвоевременная диагностика является основной ошибкой клинициста, так же как и необоснованное исключение инфекции при отсутствии повышения температуры тела. В рамках главы невозможно описать все заболевания терапевтического профиля, вызывающие лихорадку. Поэтому здесь обсуждаются только основные виды патологии, относящиеся к респираторной медицине.

Общие сведения

Нормальная температура тела контролируется центром терморегуляции, расположенным в переднем гипоталамусе. Благодаря ему поддерживается необходимый баланс между избыточным образованием тепла (в результате метаболической активности в мышцах и печени) и его потерями (через кожу и легкие). Однако при неблагоприятных условиях окружающей среды человеку необходимо надевать одежду и находиться в помещении, чтобы поддерживать узкие суточные колебания температуры тела. В определенной степени она зависит от условий окружающей среды (температуры воздуха, его влажности и скорости движения), интенсивности физической активности, одежды, чистоты и влажности кожных покровов и т. д.

История термометрии начинается с работ *Герона Александрийского* (I в. до н. э.). Созданный им прибор представлял собой стеклянный сосуд с водяным столбиком, который смещался при нагревании [1]. Считается, что, изучая его работы, *Галилео Галилей* впервые создал аналог современного термометра, но не оставил собственного письменного свидетельства об этом. Большой вклад в развитие термометрии внесли *Санторио Санкториус*, *Гийом Амонтон*, *Даниель Габриель Фаренгейт*, *Исаак Ньютон*, *Андерс Цельсий*. Использование термометра в медицине связывают с *Германом Бургаве*, *Герардом ван Свитеном*, *Антоном де Гаеном* и *Джорджем Мартином* [2].

Термометрия стала общепринятым методом исследования благодаря работам *Карла Вундерлиха* (*Carl Wunderlich*) в 1868 г. [3]. С помощью инструмента длиной в 1 фут, выполнявшего измерение в течение 20 мин, он записал более 1 млн данных. Благодаря этой работе был сделан вывод о том, что температура тела здорового человека в аксиллярной области находится в диапазоне 36,3–37,5 °С (в среднем — 37,0 °С) [2].

Показатели температуры тела в различных отделах тела различаются. Периферические методы ее измерения (например, в подмышечной области, во рту) не столь точны, но более практичны, чем центральные (катетеризация легочной артерии, мочевого пузыря; пищеводная или ректальная термометрия).

Наиболее точным методом оценки является измерение ректальной температуры, в норме она составляет 37,2–37,7 °С. В ротовой полости температура ниже на 0,5–0,6 °С и может опускаться еще при употреблении перед исследованием холодных напитков, дыхании через рот, гипервентиляции. В норме температура в полости рта составляет 35,3–37,7 °С при среднем значении 36,7 °С. При измерении в подмышечной впадине температура тела колеблется в пределах 36,0–37,1 °С, она несколько ниже на коже шеи, лица, туловища, еще меньше — на коже кистей рук и стоп, самая низкая — на коже пальцев ног. Пластиковые полоски с термокристаллами или инфракрасные устройства для измерения температуры кожи лица применяются при скрининге, особенно в общественных местах, но не являются чувствительными и точными методами оценки [3, 4].

Вариабельность нормальной температуры тела в течение суток обычно составляет 0,5 °С: она ниже ранним утром и выше — вечером. У здорового человека небольшое повышение температуры возможно после еды, при эмоциональном напряжении, физической работе. У лиц, выздоравливающих после воспалительных заболеваний, разница температуры в течение дня может быть больше — около 1,0 °С [4].

Необходимо учитывать возрастные особенности нормальной температуры тела. У младенцев и детей младшего возраста температура обычно выше, чем у более старших детей и взрослых. Это связано с более высокими показателями отношения пло-

щади поверхности к массе тела, а также скорости метаболизма. У новорожденных (от 0 до 28 дней) средняя нормальная ректальная температура составляет обычно 37,5 °С при верхней границе нормальных значений 38 °С. В раннем детском возрасте отмечается особая неустойчивость температуры тела с большими колебаниями при различных состояниях, в т. ч. физиологических [5]. У менструирующих женщин утренняя температура зависит от фазы менструального цикла: в первые 2 нед. она ниже, затем повышается на $\approx 0,6$ °С во время овуляции и сохраняется на этом уровне до начала менструации. У лиц пожилого и старческого возраста температура тела может быть несколько ниже, чем у взрослых молодого и среднего возраста; также может нарушаться способность к ее повышению при патологических состояниях (в т. ч. при тяжелых инфекциях) [4].

Термины «лихорадка» и «гипертермия» не являются синонимами. Лихорадка — это аномальное повышение температуры тела, возникающее как часть специфической биологической реакции, которая опосредуется и контролируется центральной нервной системой. При гипертермии, которая представляет собой аномальное повышение температуры тела, не связанное с центром терморегуляции в гипоталамусе, нарушение нормального гомеостаза приводит к накоплению тепла, превышающего теплоотдачу. Гипертермия возникает, например, при высокой температуре окружающей среды, воздействии лекарственных препаратов. Лихорадка может длиться долго, гипертермия быстро приводит к смерти человека. Антипиретики эффективны при лихорадке, но не при гипертермии, когда требуются физические методы снижения температуры тела [4, 6].

Патофизиология лихорадки

При лихорадке происходит смещение под действием пирогенов «установочной точки» центра терморегуляции гипоталамуса на более высокий уровень (см. рисунок).

Пирогены подразделяют по механизму действия на первичные и вторичные. Первичный пироген — это этиологический фактор развития лихорадки, а вторичный — основное звено патогенеза лихорадки.

Первичные пирогены могут быть инфекционного и неинфекционного происхождения. Поэтому в зависимости от этиологического фактора выделяют инфекционную и неинфекционную лихорадку.

К инфекционным пирогенам относят микробы или их токсины. Классическим примером экзогенных пирогенов являются липополисахариды грамотрицательных бактерий (обычно называемые эндотоксинами). Грамположительные микроорганизмы образуют другие сильнодействующие пирогены. Наиболее изучен токсин *Staphylococcus aureus*, который вызывает токсический шок (*toxic shock syndrome toxin* — TSST-1). Экзотоксины стрептококков группы А действуют как прямые токсины, но также являются суперантигенами. Суперантигены взаимодействуют с главным

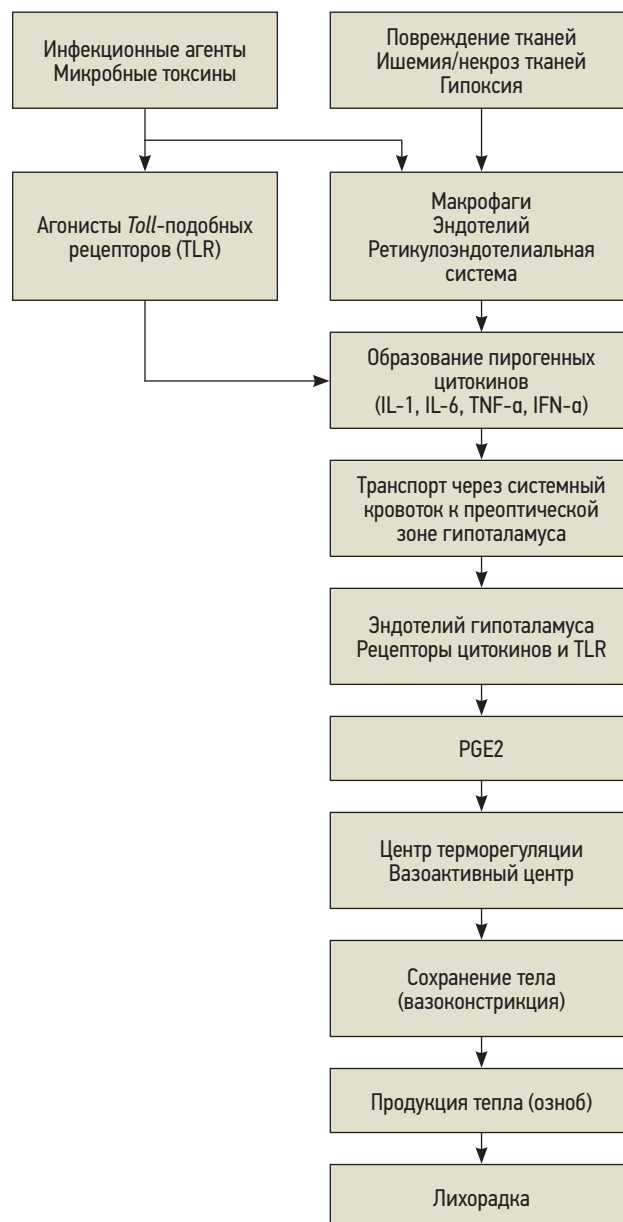


Рисунок. Патофизиология лихорадки (по Ward M.A., 2022 [1])

Примечание: IL — интерлейкин; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; IFN-α — интерферон-α.

комплексом гистосовместимости II и рядом субпопуляций Т-клеток с высвобождением пирогенных цитокинов [4]. Вирусы индуцируют образование вторичных цитокинов, инфицируя клетки [7].

К неинфекционным экзогенным пирогенам относятся продукты распада нормальных и патологически измененных тканей, иммунные комплексы, фрагменты комплемента. Неинфекционная лихорадка наблюдается:

- при некрозе тканей (например, при инфаркте миокарда);
- асептическом воспалительном процессе (например, при панкреатите);
- злокачественных опухолях;
- аллергических заболеваниях;
- аутоиммунных заболеваниях и пр.

Действие первичных пирогенов опосредуется через образование вторичных эндогенных пирогенов, называемых также «пирогенными цитокинами». Наиболее известны интерлейкин (IL)-1, IL-6, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), цилиарный нейротрофический фактор, интерферон- α (IFN- α). Их источниками, в первую очередь, являются моноциты, нейтрофилы и лимфоциты, хотя и другие клетки могут синтезировать пирогенные цитокины [7].

Попадая в кровотоки, эндогенные пирогены способствуют образованию простагландина E₂ (PgE₂) в эндотелиальных клетках сети капилляров, окружающих центры терморегуляции в преоптической области и переднем гипоталамусе. Под влиянием PgE₂ происходит смещение установочной точки центра терморегуляции на более высокий уровень. Нередко области гипоталамуса, контролирующие температуру тела человека, сравнивают с термостатом, поддерживающим определенную температуру в доме. Подобно тому как термостат можно настроить на более высокий уровень обогрева помещения, смещение установочной точки терморегуляции в гипоталамусе приводит к повышению температуры тела [4]. Преоптическая зона гипоталамуса также контролирует другие терморегуляторные реакции организма, включая спазм кожных сосудов, «несократительный» термогенез в бурой жировой ткани и «сократительный» термогенез в скелетных мышцах [3]. В результате спазма сосудов кожи кровь отводится с периферии к внутренним органам, существенно уменьшаются потери тепла через кожу, человеку становится холодно. В попытке согреться он использует дополнительную одежду, одеяла и пледы, ищет теплое место в доме, снижает активность, что также способствует увеличению температуры тела. Кроме того, повысить температуру тела помогает и термогенез бурого жира (т. н. несократительный (адаптивный) термогенез). Эволюционное значение бурой жировой ткани связано с образованием тепла и защитой от гипотермии, что особенно необходимо в младенческом возрасте. В организме новорожденных детей бурый жир составляет до 5% массы тела, у взрослого человека его количество незначительно. «Сократительный» термогенез способствует выработке тепла скелетными мышцами. Также увеличивается теплопродукция в печени [4]. Анорексия, связанная с лихорадкой, также опосредована выработкой простагландинов [3]. Пирогенные цитокины способствуют продукции PgE₂ не только в гипоталамусе, но и в периферических тканях, что приводит к появлению неспецифической миалгии и артралгии, часто сопровождающих лихорадку [4].

Процессы сохранения тепла (вазоконстрикция), теплопродукции (несократительный и сократительный термогенезы, усиление метаболической активности), изменение поведения человека продолжают до тех пор, пока температура крови, омывающей

нейроны гипоталамуса, не будет соответствовать новым параметрам установочной точки терморегуляции. При их достижении центр терморегуляции станет поддерживать эту высокую температуру тела так, как ранее поддерживал ее на нормальном уровне: механизмы уравнивания процессов теплоотдачи и теплопродукции при лихорадке и афебрильном состоянии одинаковы.

При снижении концентрации эндогенных пирогенов или при использовании жаропонижающих средств установочная точка терморегуляции гипоталамуса снижается, ускоряются процессы потери тепла за счет расширения сосудов и потоотделения. В это время также меняется поведение человека: он снимает теплую одежду. Потеря тепла продолжается до тех пор, пока температура крови, омывающая гипоталамус, не сравняется с новой заданной температурой установочной точки терморегуляции [4].

Таким образом, лихорадочный процесс всегда протекает в 3 стадии.

На 1-й стадии (*stadium incrementi*) температура тела повышается. Продукция тепла превышает его отдачу. Теплопродукция увеличивается в результате активации обмена веществ в мышцах на фоне их повышенного тонуса и мышечной дрожи. Теплоотдача ограничивается сужением периферических сосудов, торможением потоотделения, сокращением мышц волосяных луковиц. Пациенту становится холодно. Клиническими признаками этой стадии являются озноб, сухость и бледность кожных покровов, появление «гусиной кожи».

На 2-й стадии лихорадки (*stadium fastigii*) температура тела держится некоторое время на повышенном уровне. При этом увеличивается теплоотдача, и дальнейшего повышения температуры тела не происходит. Включение теплоотдачи осуществляется благодаря расширению периферических сосудов. Бледность кожных покровов сменяется их гиперемией, кожа становится горячей на ощупь, возникает чувство жара.

После прекращения действия пирогенов «установочная точка» центра терморегуляции снижается, температура тела уменьшается — это 3-я стадия лихорадки (*stadium decrementi*). Накопившееся в организме тепло выводится за счет расширения кожных сосудов, обильного потоотделения и частого дыхания. Снижение температуры тела может быть постепенным, литическим (несколько суток) или быстрым, критическим (несколько часов). В последнем случае оно сопровождается резким расширением сосудов, и, если это сочетается с интоксикацией, возможно резкое снижение артериального давления.

Оценка лихорадки врачом

Проводя опрос и обследование пациента, врач должен задаться следующими основными вопросами:

1. Какова причина лихорадки?
2. Насколько тяжелое состояние у больного?

Тревожными признаками, сопровождающими лихорадку, являются:

- изменение психического статуса;
- гипотензия;
- одышка;
- тахикардия и тахопноэ;
- головная боль, ригидность шеи или оба явления;
- петехиальная сыпь;
- очень высокая ($> 40^{\circ}\text{C}$) температура тела.

У ослабленных пожилых людей лихорадка отсутствует в 30–50% случаев даже при наличии серьезных инфекций, таких как пневмония и эндокардит [8, 9], что может привести к задержке диагностики у таких пациентов, изначально подверженных риску повышенной заболеваемости и смертности из-за инфекции.

В клинических рекомендациях Американского общества инфекционистов определены следующие критерии лихорадки и симптомы/признаки, позволяющие предположить инфекционный процесс у пожилых людей, находящихся в учреждениях длительного ухода [10]:

- снижение функционального статуса – вновь возникшие или резко прогрессирующие признаки, такие как спутанность сознания, недержание мочи, падения, снижение физической активности и потребления пищи, отказ от сотрудничества с медицинским персоналом;
- характеристики лихорадки:
 - однократная температура полости рта $> 37,8^{\circ}\text{C}$;
 - постоянная температура полости рта $> 37,2^{\circ}\text{C}$ или ректальная температура $> 37,5^{\circ}\text{C}$;
 - повышение температуры более чем на $1,1^{\circ}\text{C}$ от обычных значений.

В большинстве случаев диагностика основного заболевания не представляет труда, однако некоторые причины лихорадки требуют скрупулезного поиска, и диагноз поначалу не ясен (т. н. лихорадка неясного генеза). Не ставя цель осветить все причины лихорадки, остановимся на тех, которые представляют некоторые трудности.

Инфекционные причины лихорадки

Для острого бронхита и обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), как правило, не характерно повышение температуры тела. Напротив, типичная клиника внебольничной пневмонии обычно характеризуется остро возникшей лихорадкой с температурой $> 38^{\circ}\text{C}$ в начале заболевания. Исключения возможны, как было указано ранее, среди пациентов пожилого и старческого возраста, а также у иммунокомпрометированных больных (например, получающих иммуносупрессанты). Определенные трудности в ведении пациентов с пневмонией возникают, если лихорадка не снижается на фоне стандартной антибактериальной терапии. В качестве примера можно привести виды атипичной пневмонии, вызванные внутриклеточными возбудителями

(*Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*). В этих случаях клиническая картина порой не отличается от «типичной» пневмонии и рентгенологические изменения неспецифичны. На амбулаторном этапе часто применяют β -лактамы антибиотики как антибиотики 1-го ряда, которые не оказывают должного эффекта. Отсутствие клинического улучшения заставляет врачей искать причины неудачи. Основой диагностики являются экспресс-тест по выявлению легионеллезной антигенурии, молекулярно-биологические исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления некультивируемых/трудно культивируемых возбудителей, иммуносерологические исследования (определение антител классов M, G (IgM, IgG) к возбудителю в крови) [11]. Однако их выполнение требует времени, и они имеют высокую стоимость.

Пациенты с бронхоэктазами предрасположены к рецидивам инфекции, что может сопровождаться длительной лихорадкой. Основным методом диагностики бронхоэктазов является компьютерная томография (КТ) с высоким разрешением.

Новые вирусные инфекции человека, в частности COVID-19, изменили наше представление об основных причинах лихорадки. В эпоху текущей пандемии диагностика инфекции SARS-Cov-2 как причины повышения температуры тела, вышла на первый план, оттеснив другие вирусные заболевания. Однако при этом не стоит забывать о тяжелом поражении легких при гриппе и других вирусах.

Туберкулез также является причиной лихорадки и иногда не сразу диагностируется. Врачи проявляют определенную настороженность к этому заболеванию у пациентов, проживающим в плохих жилищных условиях, бездомных, недоедающих, находящихся в местах лишения свободы, а также у больных, принимающих иммуносупрессанты, но нередко упускают из внимания лиц без этих известных медико-социальных факторов риска. Туберкулез, который трудно диагностировать при обычном обследовании, – это, как правило, туберкулез множественных, в т. ч. внелегочных, локализаций. Либо это туберкулез органов дыхания у пациентов с уже имеющимися выраженными изменениями, возникшими вследствие сопутствующих тяжелых легочных заболеваний и подтвержденными при рентгенографии или КТ органов грудной клетки. Некоторые затруднения связаны с получением образца мокроты, если у больного отсутствует продуктивный кашель. Нередко туберкулиновые пробы показывают отрицательные результаты вследствие ложной анергии. Исследование продукции IFN- γ лимфоцитами, стимулированными микобактериальным антигеном, также имеет невысокую чувствительность в диагностике активного туберкулеза. Поскольку микроскопия диагностического материала (мокроты) с окраской на кислотоустойчивые микобактерии является недостаточно чувствительным методом, посев на выявление микобактерий

значительно улучшает выявление легочного туберкулеза. Для быстрой диагностики возбудителя туберкулеза все чаще используются методы молекулярно-генетического исследования с применением тестов с амплификацией нуклеиновых кислот, такие как ПЦР [12].

Причиной стойкой лихорадки может быть абсцесс легкого. Это осложнение пневмонии чаще наблюдается у больных с нарушениями сознания, глотания, злоупотреблением алкоголя. Ранние признаки и симптомы абсцесса легкого невозможно отличить от пневмонии, они включают лихорадку с ознобом, кашель, ночную потливость, одышку, потерю веса и усталость, боль в груди, иногда анемию. Для подтверждения диагноза зачастую требуется КТ, потому что классического рентгенологического исследования легких может быть недостаточно [12, 13].

Инфекционный эндокардит правых отделов сердца, преимущественно трикуспидального клапана и реже клапана легочной артерии, в 90% случаев сопровождается лихорадкой, которая часто проявляется ознобом, ночной потливостью, анорексией, потерей веса. Основными факторами риска являются внутривенная наркомания, внутрисердечные и внутрисосудистые устройства, аномалии правых отделов сердца [14, 15]. Септическая легочная эмболия возникает в > 50% случаев. Клинические проявления включают кашель, плевральные боли, кровохарканье и одышку. При рентгенографии или КТ органов грудной клетки выявляют одиночные или множественные легочные инфильтраты размером 5–35 мм с распадом в центре, которые располагаются преимущественно в базальных и периферических отделах легких; их количество может увеличиваться день ото дня [14]. В отличие от левостороннего инфекционного эндокардита, поражение правых клапанов сердца не всегда сопровождается появлением шумов в сердце.

Инфекционный воспалительный процесс может осложниться сепсисом – жизнеугрожающей органной дисфункцией, вызванной неуправляемым ответом организма на инфекцию. Одна из наиболее часто используемых шкал быстрой оценки органной недостаточности (*Sequential Organ Failure Assessment (Quick)* – qSOFA) позволяет быстро определить состояние пациента. При наличии ≥ 2 критериев qSOFA (частота дыхания ≥ 22 мин⁻¹, нарушение сознания, систолическое артериальное давление (АД) < 100 мм рт. ст.) необходимо срочное проведение лабораторных, инструментальных исследований и оценка органной дисфункции по полному варианту данной шкалы (*Sequential Organ Failure Assessment* – SOFA). Септический шок – это подтип сепсиса, при котором особенно выраженные циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения связаны с более высоким риском летального исхода, чем при собственно сепсисе. Клинически септический шок определяется как сепсис, при котором, несмотря

на адекватную инфузию (отсутствие гиповолемии), наблюдаются: 1) постоянная гипотензия, требующая назначения вазопрессоров для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст.; 2) уровень лактата сыворотки крови > 2 ммоль/л (> 18 мг/дл).

Аутоиммунные заболевания

В большинстве исследований аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания занимают 2-е место (15–40%) среди причин длительной лихорадки [12]. Для многих системных заболеваний характерны легочные проявления. Нередко их бывает трудно отличить от инфекционного поражения или токсического действия лекарственной терапии, применяемой при этих патологиях. Развитие легочных инфекций обусловлено основным заболеванием и во многом иммуносупрессивной терапией (например, глюкокортикостероидами (ГКС), антимагнетитами, антицитокиновой терапией). Так, при использовании ингибиторов TNF- α (инфликсимаба, этанерцепта) сообщалось об увеличении риска туберкулеза, нетуберкулезного микобактериоза, кандидоза, кокцидиомикоза, гистоплазмоза, нокардиоза, гистоплазмоза, листериоза [16, 17]. При терапии метотрексатом, лефлуномидом, сульфасалазином и биологическими препаратами (нацеленными на TNF- α , IL-6 и т. д.) также требуется исключение лекарственно-индуцированной пневмопатии [18].

При **системной красной волчанке** (СКВ) лихорадка может быть началом активного заболевания и наблюдается у 50% больных, однако ее характер не имеет определенных характеристик [19]. Острый люпус-пневмонит встречается редко и характеризуется лихорадкой, кашлем (иногда с кровохарканьем), одышкой, изменениями на рентгенограмме, гипоксемией и хрипами в базальных отделах. Обычно выявляют антинуклеарные и анти-ДНК антитела в сыворотке крови. К другим легочным проявлениям СКВ относятся плеврит (с выпотом или без), интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), легочную гипертензию и альвеолярное кровоизлияние. У пациентов с антифосфолипидными антителами или с волчаночным антикоагулянтом повышается риск тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [20].

В случае **ревматоидного артрита** лихорадка, как и другие общие симптомы, может появиться за несколько месяцев до начала суставного синдрома. Легочные проявления ревматоидного артрита включают плевральный выпот, ИЗЛ, ревматоидные узлы у легких, облитерирующий и фолликулярный бронхиолит, бронхоэктазы. Повышен риск ТЭЛА [21].

Болезнь Стилла у взрослых представляет собой воспалительное заболевание, характеризующееся ежедневной лихорадкой, артритом и кратковременной макулопапулезной сыпью. Клинические проявления болезни Стилла у взрослых сходны с картиной системного ювенильного идиопатического артрита у детей. Плевральный выпот и преходящие легочные инфильтраты наблюдаются у 30–40% пациентов.

Больные могут жаловаться на легкий кашель, плевральные боли или легкую одышку. В ряде случаев описано тяжелое ИЗЛ. Редко у некоторых пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [12].

Клинические проявления **эозинофильного гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита** в начальной стадии могут быть неспецифическими и включать лихорадку, недомогание, анорексию, потерю веса, миалгии и артралгии. Эти симптомы могут сохраняться от нескольких недель до месяцев без признаков поражения конкретных органов. «Классический» эозинофильный гранулематоз с полиангиитом представляет собой системный некротизирующий васкулит (полиангиит) с преимущественным поражением верхних и нижних дыхательных путей и почек. «Ограниченные» формы с клиническими проявлениями поражения верхних дыхательных путей или легких встречаются примерно в ¼ случаев. Микроскопический полиангиит представляет собой некротизирующий васкулит без гранулематозного воспаления, который преимущественно поражает мелкие сосуды (например, капилляры, венулы или артериолы) и может проявляться легочным капилляритом или ИЗЛ. Он вызывает риносинусит реже, чем эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Оба заболевания относятся к васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), однако АНЦА определяются не у всех пациентов [22].

Другие системные заболевания также могут проявляться лихорадкой и поражением легких (в т. ч. узелковый полиартериит, криоглобулинемия).

Опухоли

Лихорадка может наблюдаться при раке легкого, что иногда затрудняет диагностику. Ее появление часто расценивается как инфекционный процесс. Подозрение на злокачественную опухоль может вызвать наличие в анамнезе «повторных пневмоний» одинаковой локализации или «затянувшихся пневмоний». Обычно лихорадка обусловлена распадом быстро растущей опухоли.

Причинами лихорадки являются лимфомы. Наиболее часто встречается лимфогранулематоз с поражением внутригрудных лимфатических узлов. К лимфомам, возникающим в легких, относятся: MALT-лимфома (из лимфоидных тканей слизистых — *mucosa-associated lymphoid tissue*); лимфоматоидный гранулематоз (полиморфные лимфоидные инфильтраты с очаговыми участками некроза внутри, инфильтрация артерий и вен лимфоидными клетками — «ангиит»); болезнь Кастанеллана (с поражением ≥ 1 группы лимфатических узлов); первичная выпотная лимфома (с наличием выпота в серозных полостях и отсутствием какого-либо объемного образования); нодулярная лимфоидная гиперплазия (с единичными, реже множественными узлами). В связи с редкостью этих лимфом в клини-

ческой практике их не включают в обычную дифференциальную диагностику. Однако минимально инвазивные процедуры (исследование плевральной жидкости и трахеобронхиальная биопсия) с иммуногистохимией или молекулярными биологическими методами довольно часто позволяют установить диагноз [23].

Другие причины лихорадки

К причинам, вызывающим лихорадку, также относят ТЭЛА и ИЗЛ.

Острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммана—Рича) — редкий и молниеносный вариант идиопатической интерстициальной пневмонии, который обычно возникает у ранее здоровых людей. Для нее характерно быстрое нарастание симптомов, прогрессирующей гипоксемии. У большинства пациентов заболевание начинается с гриппоподобного синдрома. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка (75%), кашель (79%) и тяжелая одышка (90%). Диагноз ставится на основании идиопатического ОРДС и гистологического подтверждения диффузного альвеолярного повреждения [24].

В 50% случаев **криптогенной организуемой пневмонии** болезнь начинается с острых гриппоподобных симптомов (лихорадка, недомогание). Заболевание часто имитирует внебольничную пневмонию, сопровождаясь кашлем, одышкой, появлением инфильтратов по типу «матового стекла» или консолидации легочной ткани, но без ответа на терапию антибиотиками (зачастую — несколько курсов). Дополнительные исследования могут потребоваться для исключения атипичных инфекций, злокачественных новообразований и системных заболеваний; окончательный диагноз иногда требует хирургической биопсии легкого [25].

Несмотря на название, при **гиперчувствительном пневмоните** общие симптомы, включающие лихорадку, наблюдаются редко.

При **саркоидозе** лихорадка характерна для острого течения синдрома Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, суставной синдром и лихорадка) или синдрома Хеерфорда—Вальденстрёма (увеит, паротит и лихорадка), но возможен и длительный субфебрилитет [26].

Клиническая картина других ИЗЛ, реже протекающих с лихорадкой, подробно описана в соответствующей главе.

В 4% случаев **ТЭЛА** является причиной лихорадки неясного генеза у пожилых людей [27], поскольку может не проявляться классическими симптомами и признаками, например одышкой и болью в грудной клетке.

Лихорадочноподобные состояния, связанные с изменением функции центральной нервной системы, наблюдаются также в ряде случаев у больных истерией, при психических расстройствах, приступах эпилепсии и т. д.

Нозокомиальная лихорадка

К основным причинам нозокомиальной лихорадки (т. е. связанной с оказанием медицинской помощи) относят: воздействие лекарственных средств; госпитальную и вентилятор-ассоциированную пневмонию; послеоперационные осложнения; септический тромбофлебит; инфекции, связанные с постановкой сосудистого катетера; колит, вызванный *Clostridioides difficile* (ранее — *C. difficile*).

В случае т. н. **лекарственной лихорадки** повышение температуры тела обусловлено реакцией гиперчувствительности и реакциями, напрямую связанными с введением препаратов, а также вызванными расширенным фармакологическим действием лекарственного средства, идиосинক্রазией, нарушением терморегуляции [28].

Реакция гиперчувствительности — наиболее распространенная причина лекарственной лихорадки. Клинически значимые реакции гиперчувствительности, вызванные лекарственными препаратами, возникают из-за реакций гиперчувствительности немедленного типа (тип I, IgE-опосредованные реакции, такие как анафилаксия) и реакций замедленного типа (тип IV, T-клеточно-опосредованные реакции). Врачи часто исключают повышенную чувствительность к лекарственному средству, если пациент принимает его длительно. Тем не менее продолжительность приема не является надежным диагностическим критерием. Обычно реакция развивается от нескольких дней до 3 нед. после начала приема препарата, но может возникнуть быстро, в течение нескольких часов, у ранее сенсibilизированного пациента и, наоборот, бывает отсроченной до нескольких лет. Отмена лекарственного средства, вызвавшего лихорадку, приводит к нормализации температуры тела через 72–96 ч, что подтверждает правильный диагноз. Однако в некоторых случаях температура тела снижается через 5–7 дней. Практически любое лекарственное средство может вызвать лихорадку в результате реакции гиперчувствительности [28].

Лихорадка может быть единственным проявлением реакции гиперчувствительности, но у некоторых пациентов возможно развитие жизнеугрожающего DRESS-синдрома (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* — реакция на лекарства с эозинофилией и системными симптомами), сопровождающегося эозинофилией и полиорганной дисфункцией. Для подтверждения или исключения диагноза пользуются критериями RegiSCAR (*Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions* — Регистр тяжелых кожных неблагоприятных реакций):

- 1) лихорадка (температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ при исследовании в аксиллярной области);
- 2) увеличение лимфоузлов > 1 см как минимум в 2 разных областях тела;
- 3) эозинофилия $\geq 0,7 \times 10^9$ или $\geq 10\%$ при лейкопении;
- 4) число лимфоцитов выше или ниже референсных значений;

- 5) кожные поражения;
- 6) поражение хотя бы одного внутреннего органа;
- 7) длительность заболевания ≥ 15 дней;
- 8) исключение альтернативного диагноза [29].

Вероятность заболевания легче оценить с помощью онлайн-калькулятора RegiSCAR.

Идиосинক্রазические лихорадочные реакции на препараты представляют собой гетерогенную категорию лихорадок, вызванных лекарствами. Эти реакции включают в себя непредсказуемые синдромы и генетические нарушения: злокачественную гипертермию во время общего наркоза, нейролептический злокачественный синдром, серотониновый синдром.

К нарушению терморегуляции может привести прием различных препаратов.

- Экзогенные гормоны щитовидной железы способны увеличивать скорость метаболизма и продукцию тепла в организме.
- Препараты с антихолинергической активностью, такие как трициклические антидепрессанты, атропин, антигистаминные препараты, фенотиазины и бутирофенон, могут нарушать функцию гипоталамуса, повышать продукцию тепла и снижать ее потери. Более часто такие реакции наблюдаются при сочетании нескольких препаратов.
- Симпатомиметики, такие как амфетамины, кокаин и связанные с ними средства, вызывают сужение периферических сосудов в результате нарушений функции гипоталамуса и периферических эффекторных механизмов. Кроме того, психомоторное возбуждение, обусловленное приемом этих средств, может, в свою очередь, привести к мышечной активности и дополнительной продукции тепла [28].

Выделяют реакции, напрямую связанные с введением препаратов. Так, растворы лекарственных средств могут быть загрязнены эндотоксинами или экзогенными пирогенами. В таком случае в местах введения развиваются химический флебит, локальное воспаление и/или стерильные абсцессы.

Наиболее яркими примерами реакций, вызванных расширенным фармакологическим действием лекарственного средства, считаются лихорадка после химиотерапии различных солидных опухолей, лимфом и лейкозов. Некроз и лизис злокачественных и здоровых клеток сопровождается высвобождением из них различных пирогенных веществ, развивается воспалительная реакция, сопровождаемая активацией цитокинов, воздействующих на центр терморегуляции. Обычно лихорадка начинается спустя 3–4 дня после химиотерапии и может длиться в течение ≥ 1 нед. [28]. Эту раннюю температурную реакцию следует отличать от фебрильной нейтропении, которая реже развивается в течение 1-й нед. после проведения химиотерапии и обычно возникает по причине инфекции. Фебрильная нейтропения является угрожающим жизни состоянием и характеризуется хотя бы однократным повышением температуры до фебрильных цифр

у пациентов с нейтропенией (уровень нейтрофилов периферической крови ≤ 500 /мкл либо $\leq 1\,000$ /мкл, если в следующие 2 суток вероятно их снижение до ≤ 500 /мкл). В 90% случаев причиной является бактериальная инфекция [30].

Лихорадка и поражение легких у иммунокомпроментированных пациентов

Число иммунокомпроментированных пациентов постоянно растет за счет увеличения продолжительности жизни реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов и гемопоэтических клеток, больных с иммунодефицитом (включая врожденные заболевания и ВИЧ/СПИД), аутоиммунными заболеваниями и благодаря внедрению новых технологий лечения злокачественных опухолей, включающих иммунотерапию и ингибиторы контрольных точек иммунитета. Дифференциальный диагноз поражения легких у пациентов с ослабленным иммунитетом достаточно широк и включает как инфекционные (вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные), так и неинфекционные состояния (злокачественные новообразования) или их сочетание [31].

Определенные подгруппы пациентов с ослабленным иммунитетом очень восприимчивы к инфекции. К ним относятся пациенты:

- с агрессивными опухолями (например, лейкозом, лимфомой или неконтролируемым метастатическим раком);
- недавней трансплантацией гемопоэтических клеток;
- недавно перенесенными инфекциями, особенно вызванными цитомегаловирусом (ЦМВ) или респираторными вирусами, либо с известной колонизацией грибами или резистентными бактериями;
- абсолютным количеством нейтрофилов < 500 /мкл (особенно < 100 /мкл), или с быстрым его снижением, или в случаях, когда ожидается, что абсолютное число нейтрофилов уменьшится до < 100 /мкл;
- терапией высокими дозами ГКС или при недавнем усилении иммуносупрессивной терапии (например, у реципиентов паренхиматозных органов, получающих лечение по поводу отторжения трансплантата).

Инфекции могут быть вызваны микроорганизмами, которые не являются болезнетворными для обычного человека. Их распознавание часто затрудняется, поскольку из-за ослабленной воспалительной реакции обычные признаки инфекции отсутствуют. Поэтому большинство пациентов с иммунодефицитами нуждаются в неотложной госпитализации для детального обследования и лечения.

Частота встречаемости различных возбудителей у больных с ослабленным иммунитетом, не связанным с ВИЧ, составляет: обычные бактерии — 37% (выше при нейтропении и в ранние сроки после трансплантации легких); грибы — 14% (выше при

длительной нейтропении); вирусы — 15% (часто с подавлением Т-лимфоцитов); *P. jirovecii* (ранее *P. carinii*) — 5–15%; *Nocardia spp.* — 8%; *Mycobacterium tuberculosis* — 1%; смешанные инфекции — 20% [32–34]. Спектр легочных грибковых инфекций включает инфицирование нефумигатусными видами *Aspergillus*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* и *Mucorales* у пациентов с нейтропенией и/или в сочетании с реакцией «трансплантат против хозяина». Смешанные инфекции с комбинациями респираторных вирусов, ЦМВ, *Aspergillus spp.* и/или грамотрицательных бактерий часто встречаются у пациентов с нейтропенией и у реципиентов трансплантата гемопоэтических клеток. Пневмоцистная пневмония обычно развивается у пациентов, получающих ГКС в рамках химиотерапевтического или поддерживающего режима.

Инвазивную ЦМВ-инфекцию бывает трудно отличить от выделения вируса (или его активации в условиях тяжелого системного заболевания). Спектр клинических проявления ЦМВ у пациентов с ослабленным иммунитетом достаточно широк и помимо лихорадки включает поражение органов: гепатит, пневмонит, ретинит, энцефалит, эзофагит и колит. Для подтверждения репликации вируса используют ПЦР и тест на антигеномию CMV pp65. Серологические тесты не играют роли в диагностике ЦМВ-заболевания у пациентов с ослабленным иммунитетом. Золотым стандартом диагностики поражения органов является выявление включений ЦМВ или положительное иммуногистохимическое окрашивание ЦМВ при гистологическом исследовании биоптатов тканей. Кроме того, проводят ПЦР плазмы или цельной крови, поскольку результаты этого исследования часто доступны до результатов биопсии и могут повлиять на решение о начале противовирусной терапии [35].

При обследовании иммунокомпроментированных пациентов следует учесть, что обычная рентгенография органов грудной клетки и исследование мокроты не всегда позволяют выявить изменения. При наличии респираторных симптомов или анамнеза, указывающего на возможный легочный процесс, необходимо проведение КТ органов грудной клетки даже при минимальных изменениях на рентгенограмме. Серологическое тестирование, как правило, бесполезно, поскольку адекватный или своевременный ответ антител на инфекцию часто отсутствует. Микробиологическое тестирование должно включать в себя определение антигенов и/или определение нуклеиновых кислот, а также культуральное исследование. После отправки микробиологических образцов в лабораторию начинают эмпирическую антимикробную терапию, которую можно будет скорректировать после получения результатов исследования.

К наиболее частым неинфекционным причинам легочных инфильтратов с лихорадкой у пациентов с ослабленным иммунитетом относят легочную эмболию, злокачественную опухоль, лучевой пневмо-

нит, легочный фиброз, лекарственную аллергию/интоксикацию и легочное кровотечение.

У пациентов с ВИЧ частыми инфекционными причинами лихорадки являются бактериальные, вирусные и пневмоцистная пневмонии, туберкулез. Неинфекционные заболевания легких включают рак легких, лимфому Ходжкина, саркому Капоши.

Искусственная лихорадка (симуляция)

Искусственная лихорадка может отмечаться у лиц любого возраста, но, как правило, это или подростки, или молодые женщины 23–32 лет, которые учатся в медицинских институтах/колледжах или уже работают в медицинских учреждениях. Пациенты, симулирующие лихорадку, обычно преследуют определенные цели. Они могут наносить себе увечья, часто госпитализируются, подвергаются инвазивным диагностическим исследованиям (например, коронароангиографии) и хирургическим вмешательствам.

Подъемы температуры обычно сфабрикованы манипуляцией с термометрами. Такая температура может быть очень высокой, иногда превышающей 41 °С. При этом наблюдается несоответствие между ее одновременным измерением во рту и прямой кишке, отсутствует суточное колебание температуры. Лихорадка не сопровождается изменением поведения пациента (укутывание теплой одеждой, укрытие одеялами) и физикальными признаками (озноб, пот, холодные или теплые конечности, тахикардия), температура тела быстро снижается. В анамнезе таких пациентов есть и другие проявления синдрома Мюнхгаузена [36, 37]. Лихорадка также может быть индуцирована приемом лекарственных средств, на которые пациенты имеют аллергию (например, фенолфталеин), или парентеральной инъекцией инородных материалов (например, молоко, моча, кал). В результате заболевание может быть ассоциировано с полимикробной бактериемией или инфекцией мягких тканей [38].

Диагностический алгоритм при лихорадке

Ступень I. Основой диагностики любого заболевания является подробный сбор жалоб и анамнеза, полный клинический осмотр.

В перечень основных вопросов входят следующие:

1. До каких цифр поднимается температура тела?
2. Сопровождается ли лихорадка ознобом?
3. На сколько килограммов снизился Ваш вес за последний месяц?
4. Какие лекарства Вы принимаете?
5. Есть ли у Вас вредные привычки (табакокурение, злоупотребление алкоголем)?
6. Принимаете ли Вы наркотики? Если да, какой способ введения используете?
7. Какую работу Вы выполняете?
8. Больны ли члены Вашей семьи и знакомые?
9. Куда Вы ездили за последний год?

При возможности следует проанализировать амбулаторную карту и выписки предыдущих госпитализаций. Если диагностический ключ найден, необходимо назначить соответствующие обследование для подтверждения и уточнения диагноза. На этом этапе выполняется минимальный объем исследований: полный клинический анализ крови с микроскопией и СОЭ, биохимический анализ крови, выявление С-реактивного белка, общий анализ мокроты, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки.

В последнее время значительно увеличился диапазон методов исследования, имеющих более высокую чувствительность. Так, зачастую классической рентгенограммы грудной клетки недостаточно для визуализации изменений в легких (чувствительность составляет 60%), ключевая роль отведена мультиспиральной КТ (чувствительность – 82%) [39].

Ступень II. Выполняют дополнительные лабораторные исследования: анализ на ферритин и D-димер, посев мокроты, мочи, гемокультура трижды (до начала антибактериальной терапии), исследование наличия ВИЧ и вирусных гепатитов, эхокардиография. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови является высокочувствительным и высокоспецифичным маркером развития бактериальной инфекции, но не критерием установления сепсиса или септического шока.

Повторные микробиологические исследования играют важную роль в определении инфекционных причин поражения легких. В диагностике атипичных респираторных инфекций также значимы серологические методы исследования.

Ступень III. В зависимости от клинической картины, обследование может быть расширено тестами на выявление аутоиммунных заболеваний, васкулитов, ультразвуковым исследованием и/или КТ брюшной полости/малого таза, дуплексным сканированием вен нижних конечностей, исследованием на туберкулез (Диаскин-тест или тест высвобождения IFN- γ (T-SPOT.TB)).

Ступень IV. Если диагностический ключ найден, могут потребоваться дополнительные исследования, такие как магнитно-резонансная томография, скинтиграфия легких, позитронно-эмиссионная томография в сочетании с КТ, инвазивные методы (включая бронхоскопию) с забором материала для гистологического и культурального исследования. При неясном диагнозе следует перейти к ступени V.

Ступень V. Если причина по-прежнему не ясна, рекомендованы повторные медицинские осмотры с анализом анамнеза. При появлении новых данных применяют соответствующие неинвазивные или инвазивные диагностические методы.

Консультация узкого специалиста (например, инфекциониста, ревматолога, дерматолога, гематолога, онколога) проводится на любом этапе диагностического поиска.

Лечение на этапе диагностического поиска

Лечение любого заболевания должно быть своевременным и полноценным. При неясном диагнозе следует по возможности воздержаться от назначения антибактериальных препаратов или иммуносупрессантов в стремлении «сделать хоть что-нибудь» для больного. Например, эмпирическая антибактериальная терапия влияет на данные микробиологического исследования, «смазывает» клиническую картину заболевания, нередко вызывает осложнения. Кроме того, при ряде заболеваний (в т. ч. инфекционном эндокардите) требуются более высокие терапевтические дозы и большая длительность терапии. Уроки пандемии COVID-19 показали, что неоправданное назначение антибиотиков при вирусной инфекции приводит к тяжелым поражениям кишечника, печени, почек, гематологическим нарушениям.

Аналогична и ситуация с применением ГКС. При разовом введении эти препараты способны снизить температуру, но одновременно — привести к ухудшению течения инфекционных заболеваний. Пробная терапия не должна заменять проведение биопсии при заболеваниях, чувствительных к терапии ГКС, таких как саркоидоз, васкулиты и пр. Применение ГКС при аутоиммунных заболеваниях (например, СКВ) является одновременно патогенетической и антипиретической терапией. Антицитокиновая терапия позволяет значительно уменьшить проявления лихорадки при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях.

Последствия лихорадки и применение средств для снижения температуры тела

При гипертермии снижение температуры обязательно. Антипиретики в данном случае не помогают, необходимы физические методы. Решение, надо ли лечить лихорадку, принимается врачом в каждом случае индивидуально с учетом ее причины, возраста и состояния больного.

Взгляды о влиянии лихорадки на исходы заболеваний и необходимости применения жаропонижающих средств менялись на протяжении тысячелетий. Древние ученые считали, что она приносит пользу. С начала XIX в. лихорадка стала широко восприниматься как реакция, нежелательная для организма человека, и в настоящее время применение жаропонижающих средств, особенно у госпитализированных больных, считается стандартной практикой [3]. Однако исследования последних лет существенно изменили взгляд на необходимость снижения температуры тела даже у тяжелых пациентов.

Основные задачи при назначении антипиретиков при лихорадке — это уменьшение дискомфорта и улучшение самочувствия пациента, снижение метаболических потребностей организма, которые сопровождаются увеличением минутной вентиляции и потребления кислорода тканями, изменением сердечного выброса, ухудшением неврологической симптоматики. Лихорадка может ухудшить течение

уже имеющихся у пациентов заболеваний сердца и легких. У пациентов с органическими заболеваниями головного мозга возможны ментальные нарушения, бред и галлюцинации. У детей младшего возраста, имеющих высокую судорожную активность по данным электроэнцефалографии, могут возникать судороги. Частой жалобой является потеря аппетита, нередко снижается масса тела. При интоксикации происходит распад белка, увеличивается выделение с мочой азотистых продуктов обмена (мочевины и мочевой кислоты), может появляться белок в моче.

Основными показаниями к применению жаропонижающих средств (антипиретиков) считают высокую и продолжительную лихорадку с подъемом температуры до 39–40 °С, а также умеренную лихорадку у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и других жизненно важных органов, острыми неврологическими расстройствами, при шоке, сепсисе, резко выраженных нарушениях метаболизма. Кроме того, жаропонижающие средства назначают пациентам старческого возраста, а также детям младше 5 лет, особенно с судорожными приступами в анамнезе.

Однако доказано, что лихорадка индуцирует клеточные и иммунологические механизмы, защищающие от микроорганизмов [40]. Большинство патогенных бактерий являются мезофилами (т. е. для их роста идеально подходит температура ≈ 35 °С), поэтому повышение температуры тела подавляет их размножение [3].

Лихорадка способствует ослаблению репликации вирусов. Исследования при неопасных для жизни вирусных заболеваниях продемонстрировали благотворное влияние лихорадки на элиминацию возбудителя и вред от применения жаропонижающих лекарственных средств. У детей, больных ветряной оспой, применение ацетаминофена не облегчало симптомы и задерживало выздоровление [41]. Использование аспирина и ацетаминофена при риновирусной инфекции приводило к усилению назальных симптомов и признаков, увеличивало сроки выделения вируса из организма человека и, таким образом, повышало вероятность контактного распространения инфекции [42, 43].

Крупный метаанализ, в который вошли исследования взрослых пациентов с инфекционной и неинфекционной лихорадкой, находящихся на амбулаторном лечении и в стационаре, показал: терапия, направленная на снижение температуры тела, не снижала риск смерти и развития серьезных нежелательных явлений [40].

Влияние лихорадки на течение тяжелых инфекций менее определенное. В некоторых исследованиях было показано, что наличие фебрильной лихорадки даже улучшало выживаемость пациентов [44, 45]. Однако в ходе крупного эпидемиологического исследования было выявлено, что у критически тяжелых больных имеется определенный верхний

предел допустимого фебрильного диапазона. Так, температура тела 38,3–39,5 °C не влияла на прогноз, но ее повышение $\geq 39,5$ °C сопровождалось повышением летальности [46].

Нужно ли лечить лихорадку у критически тяжелых больных? Нередко в отделении интенсивной терапии достаточно активно снижают температуру тела у пациентов в надежде улучшить прогноз и увеличить выживаемость. Однако это предположение опровергают несколько метаанализов. По данным *Z. Zhang et al.* терапия антипиретиками не снижала риск смерти у больных сепсисом, а физические методы охлаждения даже повышали его в 1,5 раза [47]. В другом исследовании было показано, что у больных сепсисом в отделениях реанимации летальность была ниже при температуре $\geq 38,5$ °C, чем при 36,5–37,4 °C. При повышении температуры $\geq 39,5$ °C летальность не увеличилась у пациентов с сепсисом, но возросла у больных без сепсиса [48]. В исследовании *P.J. Young et al.* активная тактика лечения лихорадки не улучшила выживаемость критически тяжелых больных, в т. ч. в подгруппе с ограниченным физиологическим резервом (включая пациентов старческого возраста, с высокой активностью течения болезни, очень высокой температурой тела ($\geq 39,5$ °C)) [49]. *A. Sakkat et al.* было показано, что терапия антипиретиками по сравнению с плацебо не влияла на 28-дневную летальность, длительность нахождения в отделении реанимации, выход из состояния шока [50].

Еще одним контраргументом широкого назначения антипиретиков является то, что подавление лихорадки может затруднить диагностику некоторых заболеваний и прогнозирование их тяжести.

Сильными антипиретиками являются ингибиторы циклооксигеназы; кроме того, они уменьшают выраженность других системных симптомов (головной боли, миалгии и артралгии). Ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются для лечения лихорадки, но могут оказывать нежелательное воздействие на желудочно-кишечный тракт и тормозить агрегацию тромбоцитов. Их применение противопоказано пациентам с аспириновой (НПВП-индуцированной) бронхиальной астмой, язвой желудка и кишечника, тромбоцитопенией, терминальной почечной и печеночной недостаточностью. Применение ацетилсалициловой кислоты на фоне вирусного инфекционного заболевания у детей и подростков может привести к развитию синдрома Рея (быстро прогрессирующей, жизнеугрожающей острой энцефалопатии, сочетающейся с поражением печени). Поэтому наиболее предпочтительным антипиретиком является парацетамол (за рубежом известный как ацетоминофен). Он не обладает заметной противовоспалительной активностью в периферических тканях, однако является прекрасным антипиретиком вследствие преимущественного действия на центр терморегуляции в центральной нервной системе. Если пациент не может принимать

антипиретики перорально, можно использовать парентеральные формы или ректальные суппозитории.

Заключение

Причины развития лихорадки разнообразны: одни из них легко определяются при первом визите пациента, другие требуют определенного диагностического поиска, а в некоторых случаях генез лихорадки долго остается неясен. В последние годы стали доступны современные методы исследования, обладающие большей чувствительностью по сравнению с классическими. Это позволяет быстрее и более качественно ставить диагноз, а значит, своевременно оказывать помощь больному человеку.

Литература

1. Вавилов А., Найденова Т. Современные возможности термометрии при установлении времени смерти человека. Вопросы криминологии, криминалистики и судебной экспертизы 2018; 2: 267-273.
2. Захарова ИН, Османов ИМ, Бережная ИВ и др. История создания специальных приборов для измерения температуры у человека. Педиатрия Приложение к журналу Consilium Medicum. 2022; 2: 139-145.
3. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med.* 2022; 386(5): 463-477. doi: 10.1056/NEJMra2111003.
4. Dinarello C.A., Porat R. Pathophysiology and treatment of fever in adults 2022. UpToDate. <https://www.uptodate.com>.
5. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperature in infants less than 3 months old. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32(3): 142-6. doi: 10.1177/000992289303200303.
6. Ward M.A. Fever in infants and children: Pathophysiology and management. 2022. UpToDate. <https://www.uptodate.com>.
7. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(5): ofaa132. doi: 10.1093/ofid/ofaa132.
8. Henschke PJ. Infections in the elderly. *Med J Aust.* 1993; 158(12): 830-834. doi: 10.5694/j.1326-5377.1993.tb137672.x.
9. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(1): 148-51. doi:10.1086/313896.
10. High KP, Bradley SF, Gravenstein S et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(2): 149-71. doi: 10.1086/595683.
11. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1.
12. Krupa R, Zielonka TM, Hadzik-Blaszczyk M et al. Lung Lesions During Fever of Unknown Origin. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1022: 35-43. doi:10.1007/5584_2017_37.
13. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsigogianni K et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment op-

- tions. *Ann Transl Med.* 2015; 3(13): 183. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.07.08.
14. Palepu A, Cheung SS, Montessori V et al. Factors other than the Duke criteria associated with infective endocarditis among injection drug users. *Clin Invest Med.* 2002; 25(4): 118-25.
15. Revilla A, López J, Villacorta E et al. Isolated right-sided valvular endocarditis in non-intravenous drug users. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(12): 1253-59. doi: 10.1016/s1885-5857(09)60052-9.
16. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345(15): 1098-1104. doi: 10.1056/NEJMoa011110.
17. Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(9): 1261-65. doi: 10.1086/383317.
18. Трофименко ИН, Черняк БА. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. *Пульмонология* 2019; 29(5): 604-611.
19. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5): 299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
20. PF D. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate* 2022. <https://www.uptodate.com>.
21. Matteson E.L., Davis J.M. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate.* 2023. <https://www.uptodate.com>.
22. King T.E. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Respiratory tract involvement. *UpToDate.* 2023. <https://www.uptodate.com>.
23. Borie R, Wislez M, Antoine M, Cadranel J. Lymphoproliferative Disorders of the Lung *Respiration* 2017; 94(2): 157-175. doi: 10.1159/000477740.
24. King T.E. Acute interstitial pneumonia (Hamman-Rich syndrome). *UpToDate.* 2023. <https://www.uptodate.com>.
25. King TE, Lee JS. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *N Engl J Med.* 2022; 386(11): 1058-1069. doi: 10.1056/NEJMra2116777.
26. Саркоидоз. Клинические рекомендации министерства здравоохранения РФ. 2022.
27. Tal S, Guller V, Gurevich A. Fever of unknown origin in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2007; 23(3): 649-68, viii. doi: 10.1016/j.cger.2007.03.004.
28. Spelman D. Drug fever. *UpToDate.* 2021. <https://www.uptodate.com>.
29. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013; 169(5): 1071-80. doi: 10.1111/bjd.12501.
30. Сакаева Д., Борисов К., Булавина И. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли 2021; 11 (3S2-2): 55-63.
31. Fishman J.A. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. *UpToDate.* 2023. <https://www.uptodate.com>.
32. Rañó A, Agustí C, Jimenez P et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001; 56(5): 379-87. doi: 10.1136/thorax.56.5.379.
33. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004; 125(1): 260-71. doi: 10.1378/chest.125.1.260.
34. Danés C, González-Martín J, Pumarola T et al. Pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: analysis of a diagnostic protocol. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6): 2134-40. doi: 10.1128/JCM.40.6.2134-2140.2002.
35. Caliendo A.M. Approach to the diagnosis of cytomegalovirus infection. 2022. *UpToDate.* <https://www.uptodate.com>.
36. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC et al. Factitious fever and self-induced infection: a report of 32 cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1979; 90(2): 230-42. doi: 10.7326/0003-4819-90-2-230.
37. Таточенко В., Бакрадзе М., Гадлия Д. и др. Фиктивная (притворная) лихорадка. *Фарматека* 2016; 11 (324): 56.
38. Bor D.H. Etiologies of fever of unknown origin in adults. *UpToDate.* 2022. <https://www.uptodate.com>.
39. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(1): 26-38. doi: 10.1097/MD.0b013e31802fe858.
40. Holgersson J, Ceric A, Sethi N et al. Fever therapy in febrile adults: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2022; 378: e069620. doi: 10.1136/bmj-2021-069620.
41. Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, Melits ED. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989; 114(6): 1045-48. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80461-5.
42. Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis.* 1990; 162(6): 1277-82. doi: 10.1093/infdis/162.6.1277.
43. Stanley ED, Jackson GG, Panusarn C et al. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *JAMA* 1975; 231(12): 1248-51.
44. Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig MG. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* 1971; 127(1): 120-128.
45. Weinstein MP, Iannini PB, Stratton CW, Eickhoff TC. Spontaneous bacterial peritonitis. A review of 28 cases with emphasis on improved survival and factors influencing prognosis. *Am J Med* 1978; 64(4): 592-598. doi: 10.1016/0002-9343(78)90578-8.

46. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW et al. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med* 2008; 36(5): 1531-35. doi: 10.1097/CCM.0b013e318170efd3.

47. Zhang Z, Chen L, Ni H. Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: an interaction with body temperature. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121919. doi: 10.1371/journal.pone.0121919.

48. Lee BH, Inui D, Suh GY et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012; 16(1): R33. doi: 10.1186/cc11211.

49. Young PJ, Bellomo R, Bernard GR et al. Fever control in critically ill adults. An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive*

Care Med 2019; 45(4): 468-476. doi: 10.1007/s00134-019-05553-w.

50. Sakkat A, Alquraini M, Aljazeera J et al. Temperature control in critically ill patients with fever: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2021; 61: 89-95. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.016.

Информация об авторе

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-16, e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)