

УДК 616–002–092:612.556(075.8)

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА

Архангельский Юрий Дмитриевич – к.м.н.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Хандюкова Наталья Николаевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Климант Евгения Викторовна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Бузюк Светлана Викторовна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Иванчура Галина Сергеевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

В статье представлен обзор современных литературных источников, посвященных вопросу тактики ведения пациентов с лихорадкой неясного генеза. Приведен клинический случай диагностического поиска у больного с лихорадкой неясного генеза.

Ключевые слова: ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ХОЛЕДОХОЛИТИАЗ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

UDC 616–002–092:612.556(075.8)

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

Arkhangelsky Yuriy Dmitriyevich – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Khandyukova Natalya Nikolayevna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Klimant Eugeniya Viktorovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Bouzyuk Svetlana Viktorovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Ivanchura Galina Sergeevna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

The article presents the review of modern literature devoted to management of patients with fever of unknown origin. The clinic case of diagnostics of the disease is shown.

Key words: FEVER OF UNKNOWN ORIGIN, PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS, CHOLEDOCHOLITHIASIS, URINE BLADDER NEOPLASM

Термином «лихорадка неясного генеза» (ЛНГ) обозначают встречающиеся в клинической практике ситуации, при которых лихорадка с температурой более 38,3 °С является основным или единственным симптомом заболевания. Спектр нозологий, лежащих в основе ЛНГ, достаточно широк и включает различные заболевания. Однако основу ЛНГ составляют самые обычные заболевания с необычным течением.

К критериям лихорадки неясного генеза относятся:

- наличие у больного температуры тела более 38,3 °С
- длительность лихорадки три недели и более, возможна не постоянная лихорадка, а периодическое повышение температуры тела в этот период;
- неочевидный диагноз [1].

Необходимо отметить, что длительное повышение температуры тела до 37,5 °С при неустановленном диагнозе называется субфебрилитетом неясного генеза. Случаи неясных субфебрилитетов требуют применения другого подхода, а именно – поиска вегетативной дисфункции или инфекционно-воспалительного процесса (например, туберкулеза).

Причины возникновения ЛНГ:

- генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы – 30–50 % всех случаев ЛНГ (туберкулез, абсцессы брюшной полости и таза – поддиафрагмальный, подпеченочный, внутripеченочный, межкишечный, внутрикишечный, тубоовариальный, паранефральный, абсцесс предстательной железы, холангиты, апостематозные нефриты, инфекционный эндокардит, остеомиелит чаще в позвоночнике, костях таза, стоп);
- опухолевые заболевания – 20–30 % случаев ЛНГ;
- системные поражения соединительной ткани (системные васкулиты) – 10–20 % случаев ЛНГ;

– прочие заболевания, разнообразные по этиологии, патогенезу, методам диагностики, лечения и прогнозу – 10–20 % (тромбофлебит глубоких вен конечностей, таза, рецидивирующие тромбозы легочной артерии), лекарственные лихорадки (антибиотики, цитостатики, хинидин, карбамазепин, галоперидол, ибупрофен, аллопуринол и др.), неврогенные центральные (повреждение ЦНС) и психогенные (функциональные нарушения), рефлексогенные (мочекаменная болезнь, желчекаменная болезнь), эндокринные (гипертиреоз).

Необходимо отметить, что приблизительно у 10 % больных причину лихорадки расшифровать не удастся, несмотря на тщательное обследование с использованием современных методов. В 3 % случаев даже после летального исхода и последующего проведения аутопсии причина ЛНГ остается невыясненной [2].

Различают варианты лихорадки неясного генеза:

- классический вариант лихорадки неясного генеза – трудный для диагностики заболеваний, традиционно ассоциирующихся с лихорадкой;
- госпитальные варианты;
- лихорадка неясного генеза на фоне нейтропении;
- ВИЧ-ассоциированные лихорадки неясного генеза (микобактериозы, цитомегаловирусная инфекция, криптококкоз, гистоплазмоз) [3].

Наиболее часто в амбулаторной практике встречается классический вариант ЛНГ. У пациента важно выяснить, являлся ли он до появления лихорадки здоровым или страдал каким-либо заболеванием (ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, гемобластозами, нейтропенией, поражения печени), а также уточнить у него, какие лекарственные средства регулярно принимал (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, антибиотики); перенесенные операции (протезирование тазобедренного сустава, клапанов сердца и др.); эпидемиологический анамнез:

путешествие в районы, эндемичные по ряду инфекций (подозрение на паразитозы); применение внутривенных наркотиков (риск инфекционного эндокардита, вирусного гепатита).

Если лихорадка у больного сопровождается потрясающими ознобами и выраженной потливостью, то наиболее вероятной причиной ЛНГ является бактериальная инфекция или лимфогранулематоз [4].

Представляем интересный случай из клинической практики, когда для уточнения диагноза больной с длительной ЛНГ был направлен в кардиологический центр поликлиники СКАЛ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2).

Больной Б., 68 лет, 13.11.2014 поступил на обследование в кардиологический центр поликлиники СКАЛ ККБ № 2 по направлению участкового терапевта с жалобами на общую слабость, непрерывно рецидивирующие двух-, трехдневные эпизоды повышения температуры до 39...40 °С, с ознобом, обильным потом и болями в левом подреберье, частое мочеиспускание, снижение веса на 8 кг в течение последних двух месяцев. Кардиологических жалоб больной на момент осмотра не предъявлял.

Из анамнеза болезни было выяснено, что указанные жалобы беспокоили больного на протяжении последних двух месяцев. За это время дважды был на обследовании и лечении в стационарах города по поводу лихорадки, однако состояние не улучшилось, диагноз оставался неясным. Направлен к кардиологу СКАЛ для исключения инфекционного эндокардита.

Из анамнеза жизни удалось установить, что в 1992 г. проходил лечение в отделении неврозов. В 2010 г. перенес инфаркт миокарда без зубца Q, с 2013 г. страдает пароксизмальной фибрилляцией предсердий, гипертонической болезнью. Принимает лизиноприл – 1,25 мг в день, бисопролол – 2,5 мг в день, варфарин – 2,5 мг в день, аторвастатин – 10 мг

в день. Пациент болел панкреатитом, желчекаменной болезнью. В 2012 г. была выполнена холецистэктомия. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отрицает.

При объективном исследовании: рост – 172 см, масса тела – 57 кг, индекс Кетле – 19,3 кг/м². В легких дыхание везикулярное, 18 в мин. Сердечные тоны приглушены, шумы сердца не выслушиваются. Пульс 60 ударов в минуту, удовлетворительных качеств, ритмичный. АД на правой и левой руке – 120/80 мм рт. ст.

На ЭКГ от 13.11.2014 имелась синусовая брадикардия с ЧСС 50 в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка с изменениями в миокарде в виде систолической перегрузки. По сравнению с ЭКГ от 2012–2013 гг. отрицательной динамики не зарегистрировано.

С учетом жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, инструментальных данных (ЭКГ) был поставлен предварительный диагноз: ИБС: постинфарктный кардиосклероз (2010 г.), пароксизмальная фибрилляция предсердий. Гипертоническая болезнь, III стадия, 1-я степень. Риск 4. Сопутствующий диагноз: Лихорадка неясного генеза.

Был начат диагностический поиск возможных причин ЛНГ, проведены лабораторные исследования. В общем анализе крови выявили повышение СОЭ (метод Вестергрена) – до 27 мм/ч (норма 1–20 мм/ч). В общем анализе мочи было выявлено: удельный вес ниже нормы – 1010, протеинурия – 0,25 г/л, лейкоциты 3–5 в поле зрения, эритроциты единичные в поле зрения.

Из биохимических показателей обращало на себя внимание повышение уровня гамма-ГТ до 156,6 Ед/л (норма 8–61 Ед/л), незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы до 125 Ед/л (норма 35–104 Ед/л), остальные показатели были в норме, в том числе глюкоза, АЛТ, АСТ, креатинин, общий холестерин.

На ЭхоКГ были выявлены признаки асимметричной гипертрофии миокарда левого желудочка, данных о наличии клапанной патологии, характерной для инфекционного эндокардита, получено не было.

Больной был осмотрен инфекционистом, убедительных данных о наличии острой инфекционной патологии выявлено не было.

В связи с сохраняющимися эпизодами повышения температуры и неясным диагнозом были выполнены контрольный общий и биохимический анализ крови, а также общий анализ мочи.

В анализах наблюдалась выраженная отрицательная динамика. За две недели в общем анализе крови появились признаки нормохромной анемии (гемоглобин понизился с 13,3 до 12,0 г/дл (норма 13–17,2 г/дл), уровень эритроцитов понизился с 4,5 до 4,1 Т/л (норма 4,2–5,7 Т/л). В общем анализе мочи сохранялась протеинурия 0,25 г/л и появились лейкоцитурия (лейкоциты 5–10 в поле зрения) и микрогематурия (эритроциты 10–20 в поле зрения). В биохимическом анализе крови за 2 недели динамического наблюдения за больным также произошли существенные изменения: резко повысилось содержание трансаминаз (АЛТ – с 12,8 до 151 Ед/л, норма 1–41 Ед/л; АСТ – с 15 до 97 Ед/л, норма 1–37 Ед/л), гамма-ГТ – с 156,6 до 568 Ед/л (норма 8–61 Ед/л), маркер холестаза – щелочная фосфатаза – с 125 до 609 Ед/л (норма 35–104 Ед/л), общий билирубин – с 15,9 до 37,5 мкмоль/л (норма 3,4–20,5 мкмоль/л) за счет прямого билирубина (23,3 мкмоль/л при норме 0–8,6 мкмоль/л).

С учетом наличия желчекаменной болезни и холецистэктомии в анамнезе (2012 г.) пациенту было выполнено УЗИ органов брюшной полости с прицельным осмотром желчных протоков для исключения холедохо- и холангиолитиаза, а также при появлении анемического и мочевого синдромов было сделано УЗИ почек, простаты и мочевого пузыря.

На УЗИ органов брюшной полости была выявлена дилатация холедоха до 11–12 мм, в его интрапанкреатической части обнаружен конкремент – 10 мм в диаметре, лимфаденопатия гепатодуоденальной связки, а также увеличенные лимфоузлы между воротной и нижней полой веной и в бассейне общей печеночной артерии.

Были также выявлены два новообразования мочевого пузыря 17×26×30 мм по левой стенке ближе к верхушке и 6 мм в диаметре по задней стенке.

Сочетание клинических (жалобы, анамнез, объективный осмотр), лабораторных и инструментальных данных позволило установить следующий диагноз:

ИБС: постинфарктный кардиосклероз (2010 г.), пароксизмальная фибрилляция предсердий. Гипертоническая болезнь, III стадия, 1 степень. Риск 4.

Сопутствующий диагноз: ЖКБ, Холедохолитиаз. Механическая желтуха. Холецистэктомия в 2012 г. Новообразование мочевого пузыря.

После того, как была выявлена наиболее вероятная причина возникновения лихорадки (холедохолитиаз с механической желтухой), больной 05.12.2014 был экстренно госпитализирован в хирургическое отделение № 5 ГБУЗ «ККБ 2», где была успешно проведена эндоскопическая папиллотомия и из холедоха извлечен конкремент. Состояние больного после этого значительно улучшилось, исчезли проявления механической желтухи, температура тела нормализовалась. Пациент стал набирать вес.

Затем в связи с подозрением на рак мочевого пузыря больной был обследован в урологическом отделении ГБУЗ «ККБ 2», диагноз был подтвержден, также было выполнено успешное оперативное вмешательство. Установлен послеоперационный диагноз: рак мочевого

пузыря, T2N0M0, II стадия, радикальная цистпростатэктомия (20.03.2015 г.) III клиническая группа.

Через два года 28.11.2016 пациент поступил на контрольное обследование к кардиологу поликлиники СКАЛ. Состояние пациента было удовлетворительное, за 2 года он прибавил в весе 14 кг, индекс Кетле на момент осмотра увеличился по сравнению с данными двухлетней давности с 19,3 до 25,0 кг/м². Лихорадка за последние два года не рецидивировала.

Через 5 лет в июле 2019 г. больному был сделан контрольный звонок. Пациенту на момент написания статьи исполнилось 73 года, он находится в удовлетворительном состоянии, активных жалоб не предъявлял, лихорадка не рецидивировала, регулярно получает кардиотропную терапию, находится под диспансерным наблюдением в краевом онкологическом диспансере (последний осмотр в мае 2019 г.), данные о рецидиве или метастазировании опухоли отсутствуют.

Обсуждение

Длительные лихорадки неясного генеза остаются одной из насущных проблем в клинической практике. Такие ситуации нередко связаны с долгим пребыванием больного по листу нетрудоспособности амбулаторно или в стационаре, большим объемом обследований, нередко дорогостоящих, утратой доверия больного к врачу.

В случае с **пациентом Б.** необходимо отметить, что у него были выявлены сразу две возможные причины лихорадки неясного генеза – холангит на фоне ЖКБ и злокачественное новообразование мочевого пузыря, причем оба диагноза были поставлены благодаря безупречной работе врача ультразвуковой диагностики.

Известны случаи холангита, при которых лихорадка является основным или единственным симптомом заболевания. Болевой синдром и желтуха нередко отсутствуют. Температура может снижаться на несколько дней спонтанно или под влиянием антибиотиков. Ключом к расшифровке

природы лихорадки может стать повышение активности щелочной фосфатазы. Постановка диагноза требует тщательного ультразвукового исследования для исключения обтурационного характера холангита и холедохолитиаза, а в ряде случаев последний выявляется лишь при проведении ретроградной холангиопанкреатографии. Разобраться в непростой ситуации помогло наличие опытного специалиста ультразвуковой диагностики.

Второе место в структуре причин ЛНГ занимают опухолевые процессы различной локализации, в том числе гемобластозы. Механизм возникновения лихорадки при опухолевых процессах связан, вероятно, с продукцией опухолевой тканью различных пирогенных субстанций (интерлейкин-1 и др.), а не с распадом или перифокальным воспалением.

Часто диагностируются лимфопролиферативные опухоли (лимфогранулематоз, лимфосаркома), рак почки, опухоли печени (первичные и метастатические). Среди других опухолей выявляются бронхогенный рак, рак толстой кишки, поджелудочной железы, желудка и некоторых других локализаций. С учетом вероятности наличия при ЛНГ опухоли любой локализации онкологический поиск у этих больных должен быть нацелен не только на самые уязвимые «опухолевые мишени», но и на другие органы и ткани. Основные трудности своевременного распознавания опухолевого процесса у больных ЛНГ обычно обусловлены минимальными местными проявлениями или их отсутствием. Кроме того, онкологический поиск нередко отстает в силу сложившегося взгляда врачей на лихорадку как на проявление инфекционного процесса [1].

ЛНГ у пожилых имеет свои особенности с точки зрения возможных причин, определяющих ее развитие. При обследовании пожилых больных следует учитывать то обстоятельство, что характерные признаки инфекции (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, сывороточного уровня С-реактивного белка и фибриногена, а также повышение температуры тела) у этой категории

пациентов могут быть выражены умеренно. На первый план в клинической картине могут выступать потеря массы тела (известна как кетическая маска гнойного пиелонефрита, свойственная пожилым), а также ухудшение функционального статуса – нарушения сознания, памяти, походки. Необходимо иметь в виду, что длительно существующая лихорадка у пожилых может быть обусловлена злокачественными опухолями [5].

Важно помнить, что у больных пожилого возраста могут сочетаться различные конкурирующие болезни, что показано на примере больного Б. Поэтому диагностический поиск при лихорадке неясного генеза должен осуществляться по всем направлениям, которые подсказывают клиника и простейшие лабораторные анализы. В нашем случае это был синдром холестаза в сочетании с мочевым синдромом и анемией, что позволило своевременно выявить у одного больного два тяжелых заболевания.

Следует стремиться к тому, чтобы больной с ЛНГ подвергался не тотальному, а селективному обследованию в соответствии с клинической ситуацией. Последовательность выполнения различных исследований определяется характером выявленных дополнительных признаков, диагностической информативностью, доступностью, степенью инвазивности и экономичностью метода.

Несмотря на то, что сама по себе длительная лихорадка является показанием к госпитализации, амбулаторный врач должен владеть навыками дифференциальной диагностики для распознавания ее причин с целью выставления предварительного диагноза, правильного и своевременного направления больного в профильное отделение стационара.

Живший в прошлом веке Бертольд Брехт писал: «Чтобы кого-либо вылечить, нужно сперва поставить правильный диагноз. А чтобы суметь поставить правильный диагноз, нужно обладать не только основательными медицинскими познаниями, но и подлинной заинтересованностью в

излечении болезни». Недостаточно быть врачом, надо еще уметь помочь пациенту.

Список литературы

1. *Низов А. А.* Лихорадка неясного генеза: учебно-метод. пособие для студентов лечебного факультета / А. А. Низов, Н. С. Асфандиярова, Э. И. Колдынская; РязГМУ Минздрава России. – Рязань: РИО РязГМУ, 2015. – 137 с.
2. *Мухин Н. А.* Внутренние болезни: учебник В 2 т. / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 648 с.
3. *Дворецкий Л. И.* Лихорадка неясного генеза: реальна ли расшифровка? / Л. И. Дворецкий // Русский медицинский журнал. – Электрон. дан. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_2108.htm
4. *Мухин Н. А.* Лихорадка неясного генеза / Н. А. Мухин // Фарматека. – 2011. – № 19. – С. 9–14.
5. *Инзель Т. Н.* Дифференциальный диагноз. Трудности в клинической практике и алгоритмы их решения: руководство для врачей / Т. Н. Инзель. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 616 с.