

УДК 616.92-93

## ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Л.В. Ильмухина, А.В. Галявин, М.А. Свешникова

*Ульяновский государственный университет*

В статье приведен ретроспективный анализ 41 истории болезни пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с предварительным диагнозом лихорадка неясного генеза. У 59 % пациентов был установлен диагноз инфекционного заболевания, у 41 % – диагноз инфекционного заболевания исключен.

**Ключевые слова:** лихорадка, лихорадка неясного генеза, инфекционная лихорадка.

**Введение.** Термином «лихорадка неясного генеза» (ЛНГ) обозначают нередко встречающиеся в клинической практике ситуации, когда лихорадка является основным или единственным признаком различных заболеваний, диагноз которых остается неясным после проведения обычного (а в ряде случаев и дополнительного) обследования. Спектр нозологий, лежащих в основе ЛНГ, достаточно широк и включает различные заболевания инфекционной природы, злокачественные опухоли, системные васкулиты, а также другие разнообразные по своему происхождению заболевания [1]. У небольшой части больных причина лихорадки остается нерасшифрованной. В основе ЛНГ лежат обычные заболевания с необычным течением. Диагностический поиск при ЛНГ включает выявление дополнительных клинико-лабораторных признаков, определяющих характер целенаправленного обследования с использованием наиболее информативных для данной ситуации диагностических методов [1, 2]. Вопрос о целесообразности назначения лечения, в т.ч. пробного, до расшифровки ЛНГ должен решаться индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации [4].

**Цель исследования.** Определить окончательный клинический диагноз больных, поступивших в инфекционное отделение с предварительным диагнозом лихорадка неясного генеза.

**Материалы и методы.** Нами была проанализирована 41 история болезни пациентов, находившихся на лечении в инфекцион-

ном стационаре ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска». Соотношение мужского и женского полов в данных историях – 2:1 (65,85 и 34,15 % соответственно). Больных в возрасте 18–39 лет – 48,8 %, в возрасте 40–74 лет – 51,2 %. Статистическая обработка данных проводилась программой Statistica 8.0.

**Результаты и обсуждение.** В 39,02 % случаев больные с предварительным диагнозом лихорадка неясного генеза направлены на госпитализацию в инфекционное отделение из поликлиники, в 34,15 % – подстанциями скорой медицинской помощи, в 17,07 % – другими стационарами г. Ульяновска, а 9,76 % больных сами обратились в приемное отделение инфекционного корпуса. В среднем пациенты были направлены на лечение через  $15,26 \pm 7,85$  сут от начала заболевания. Средняя продолжительность нахождения больных в отделении составила  $13,19 \pm 3,05$  койко-дня.

На догоспитальном этапе больным были проведены следующие обследования: обзорная рентгенография органов грудной клетки – 12,2 %, ЭКГ – 7,32 %, ЭхоКГ – 2,44 %, рентгенография черепа – 2,44 %, УЗИ брюшной полости – 9,76 %, УЗИ почек – 7,32 %, кровь на стерильность – 2,44 %, кровь на малярию – 2,44 %, реакция Видаля – 2,44 %, консультация эндокринолога – 2,44 %, консультация гинеколога – 2,44 %. Лишь в 21,95 % случаев был исследован общий анализ крови, и в 17,07 % проведено биохимическое исследование крови, в ходе которых были выявлены: анемия – у 7,32 % больных, лейкоцитоз со смещением лейкоформулы влево – у 9,76 %,

в 14,63 % случаев определялось ускорение СОЭ. По данным результатов общего анализа мочи выявлены: микрогематурия (7,32 %), пиурия и лейкоцитурия (4,88 % случаев); глюкозурия, гипостенурия и протеинурия (2,44 %).

Зарегистрированная лихорадка у исследуемых имела следующие тенденции: 37,0–37,5 °С – у 12,19 %; 37,6–38,0 °С – у 9,76 %; 38,1–38,5 °С – у 9,76 %; 38,6–39,0 °С – у 21,95 %; 39,1–39,5 °С – у 7,32 %; 39,6–40,0 °С – у 7,32 %; 40,0–40,5 °С – у 31,71 % больных. Лихорадочный период в общей сложности длился 2 нед. и более, протекал у большей части больных по гектическому типу с изнуряющей симптоматикой: общей слабостью, отсутствием аппетита, ознобом по ночам и потливостью по утрам, ломотой в теле (у 12,2 %), бессонницей у лиц как молодого, так и пожилого возраста. Часть больных с субфебрилитетом долгое время не обращалась за помощью.

При проведении рутинных лабораторных тестов в стационаре выявлены некоторые изменения. В общем анализе крови: СОЭ в среднем у женщин – 34,77±15,70 мм/ч, у мужчин – 18,62±15,70 мм/ч ( $p < 0,05$ ). Средний показатель гемоглобина у женщин составил 110,79±19,09 г/л, в то время как у мужчин – 133,21±19,09 г/л ( $p < 0,05$ ), причем у женщин анемия носила гипохромный характер (ЦП=0,76). Кроме того, в общем анализе крови у 3 больных с ЛНГ обнаружилась токсическая зернистость лейкоцитов. У одного из этих пациентов на фоне длительной лихорадки (на 70-й день лихорадки и на 28-й день лечения в стационаре) развились стрессовые язвы желудка и кишечника, осложненные перфоративным перитонитом, в связи с чем он был экстренно переведен в хирургическое отделение. У 2 пациентов токсическая зернистость нейтрофилов выявлена при ангиогенном сепсисе. У 5 больных (12,2 %) выявлена тяжелая анемия с микроанизоцитозом, двое из этих больных имели положительный ВИЧ-статус, у одного больного (2,44 %) в крови обнаружались плазматические клетки и впоследствии диагностирована миеломная болезнь, еще у одного больного обнаружен стойкий макроцитоз, что впоследствии при-

вело к установлению диагноза лимфопролиферативного заболевания.

Биохимический анализ крови выявил склонность мужчин, имеющих лихорадочный симптом, к гипергликемии – 6,48±0,93 ммоль/л, в то время как у женщин наблюдался нормальный показатель сахара крови (4,91±0,93 ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Зафиксировано повышение значений печеночных трансаминаз: АЛТ у мужчин – 49,39±27,35 U/l, АСТ – 48,04±24,07 U/l ( $p < 0,05$ ), в то время как у женщин – 31,11±27,35 и 35,83±24,07 U/l ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень креатинина в крови у мужчин выше, чем у женщин (154,45±13,42 и 81,28±13,42 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) соответственно), что связано с установленной впоследствии у данных пациентов-мужчин геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

В общем анализе мочи у пациентов с лихорадкой неясного генеза выявлены следующие изменения: у 32 % больных – лейкоцитурия, у 10,7 % – микрогематурия, у 9,3 % – макрогематурия; у 14,7 % – протеинурия (в основном это пациенты с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, лишь у двоих больных определялся белок в связи с обострением хронического пиелонефрита); у 9,3 % – бактериурия и оксалатурия; у 2,7 % – глюкозурия и фосфатурия. Массивная протеинурия (пиурия) наблюдалась также у некоторой части больных (9,3 %), имеющих мутную, низкую по плотности мочу (гипостенурия). Все больные, в моче которых отмечалась лейкоцитурия и протеинурия, жаловались на боли в поясничной области, уменьшение суточного диуреза. Больные же с гематурией определенной симптоматики не имели, за исключением лихорадки и слабости. Однако у одной больной были боли по ходу мочеточников, частое мочеиспускание, моча приобретала малиновый оттенок. Пациентке впоследствии был выставлен диагноз солевой диатез.

С целью доказательства (или исключения) инфекционной природы заболевания при проведении дополнительных бактериологических и серологических методов исследования у 6 больных выделены микроорганизмы из крови: *Enterococcus faecalis*;

*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus* et *pyogenus*. Обнаружены сывороточные антитела к *Chlamidia psitacii* – у 1 больного, а *Chlamidia trachomatis* et *pneumonia* – у 2 больных с ЛНГ. Кроме того, у одного больного высеяна *Klebsiella pneumoniae* из полости абсцесса печени, у 1 больного обнаружен *Staphylococcus epidermidis* в моче, а также у 2 больных найдены антигены ЦМВ в слюне.

С целью установления окончательного клинического диагноза и проведения дифференциальной диагностики в инфекционном стационаре были использованы различные методы лабораторной и инструментальной диагностики: рентгенография органов грудной клетки – 100 %, ЭКГ – 31,72 %, ЭхоКГ – 12,2 %, рентгенография черепа – 14,64 %, УЗИ брюшной полости – 46,36 %, УЗИ почек – 43,92 %, кровь на стерильность – 51,24 %, кровь на малярию – 21,96 %, реакция Видаля – 21,96 %, консультация гинеколога – 4,88 %, анализ ликвора – 9,76 %, мазок из носа на менингококк – 4,88 %, кровь на гемокультуру – 41,48 %, моча на степень бактериурии – 4,88 %, рентгенологическое исследование почек – 2,44 %, УЗИ щитовидной железы – 14,64 %, анализ крови на гормоны щитовидной железы – 9,76 %, плевральная пункция – 4,88 %, реакция Пауля–Буннеля (антитела к инфекционному мононуклеозу) – 7,32 %, анализ мокроты (бактериологический, общий) – 7,32 %, ревматологические пробы – 9,76 %, стерильная пункция – 4,88 %, исследование отделяемого носа и ротоглотки на вирус гриппа А (H1N1) методом ПЦР – 7,32 %, рентгеноскопия желудка – 2,44 %, ФГДС – 4,88 %, КТ брюшной полости – 2,44 %, МРТ брюшной полости – 2,44 %. Исследования внутренних органов указали на поражение следующих систем: нервной – 4,88 % случаев, гепатолиенальной – 14,63 %, дыхательной – 24,38 %, лимфатической – 12,20 %, мочевыделительной – 24,39 %, эндокринной и пищеварительной – 7,39 %.

Чтобы выставить конечный клинический диагноз в стационаре было затрачено: 1 день – в 21,21 % случаев, 2 дня – в 39,39 %, 3 дня – в 24,24 %, 4 дня – в 3,03 %, 5 дней – в 6,06 % и, наконец, 6 дней – также в 6,06 %.

Окончательные результаты исследований, полученные различными методами диагностического поиска и дифференциальной диагностики, позволили установить следующие клинические диагнозы у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с предварительным диагнозом лихорадка неясного генеза: бактериемия смешанной этиологии – 2,44 % случаев, тепловой удар – 2,44 %, ВИЧ – 4,88 %, менингит – 2,44 %, солевой диатез – 2,44 %, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – 21,96 %, пневмония – 9,76 %, острое респираторное заболевание – 12,2 %, острая ревматическая лихорадка – 2,44 %, узловой зоб – 7,32 %, пищевая токсикоинфекция – 2,44 %, хронический вирусный гепатит В – 4,88 %, хронический вирусный гепатит С – 4,88 %, функциональные кишечные расстройства – 4,88 %, субфебрилитет неясной этиологии – 2,44 %, лимфогранулематоз – 2,44 %, орнитоз – 4,88 %, рак легкого в сочетании с миеломной болезнью – 2,44 %, абсцесс правой доли печени – 2,44 %.

Таким образом, после обследования в стационарных условиях у 24 (59 %) пациентов, поступивших в инфекционный стационар, установлен диагноз инфекционного заболевания. Подтверждение диагноза инфекционного заболевания у больных неясными лихорадками осуществлялось с помощью комплекса лабораторных исследований, включающих бактериологическое исследование крови, кала, мочи, а также серологических реакций.

Самую большую группу больных, направленных с лихорадкой неясного генеза в инфекционный стационар, составили больные геморрагической лихорадкой с почечным синдромом – 9 чел. Атипичная (в некоторых случаях) клиническая картина данного заболевания вызывает трудности дифференциальной диагностики и постановки клинического диагноза. При этом следует учитывать наличие цикличности заболевания и этапность появления симптомов, опираться на данные эпидемиологического анамнеза. В диагностике помогают лабораторные тесты, выявляющие раннее появление массив-

ной протеинурии, наличие изогипостенурии, цилиндрурии, чего по каким-либо причинам не учитывают врачи первичного звена. Подтверждается диагноз при помощи серологического метода – проведения реакции непрямой флюоресценции.

Вторую, на наш взгляд, большую группу составили больные с установленной в стационаре пневмонией (4 чел.), что указывает на поспешность врача, переоценку им своих знаний, неполно собранный анамнез заболевания, невнимательный осмотр пациента, пренебрежение лабораторными и инструментальными методами исследования, мнением консультантов. По этим же причинам, как мы считаем, на первичном этапе не распознан менингит.

У 6 больных при бактериологическом исследовании крови обнаружена позитивная гемокультура, однако с диагнозом бактериемия смешанной этиологии выписан только один больной, у пяти других пациентов бактериемия расценена как осложнение инфекционных заболеваний.

Несмотря на многочисленные исследования в условиях стационара, как мы считаем, у ряда больных диагноз был «натянут», и это касается постановки диагнозов острое респираторное заболевание (5 чел.) и функциональное кишечное расстройство (2 чел.). В 1 случае причину лихорадки установить не удалось, несмотря на проведенный комплекс клиничко-лабораторных исследований, и больной выписан с диагнозом субфебрилитет неуточненной этиологии.

При верификации диагнозов хронический гепатит В, С, ВИЧ-инфекция (впервые выявленная), орнитоз наибольшее значение имело применение серологических методов диагностики.

У 17 больных (41 %) был установлен диагноз неинфекционного заболевания. Среди них острая ревматическая лихорадка, узловой зоб, лимфогранулематоз, рак легкого в сочетании с миеломной болезнью, абсцесс правой доли печени.

**Заключение.** Под термином «лихорадка неясного генеза» понимается фебрильная, более 38,3 °С, лихорадка, длящаяся более

3 нед. и не сопровождающаяся никакими специфическими симптомами, при этом этиология лихорадки остается неясной после проведения рутинных исследований. Существует множество этиологических классификаций данного состояния, но суть их сводится к выделению 6 основных групп заболеваний:

1 – хронические инфекции (прежде всего, хронические абсцессы нераспознанной локализации, внелегочный туберкулез, бруцеллез, малярия и т. д.); 2 – паранеопластические реакции организма (гипернефрома и вообще рак любой локализации); 3 – злокачественные лимфобластомы с преимущественным поражением лимфатических узлов брюшной полости (лимфогранулематоз, лимфосаркоматоз); 4 – системные поражения соединительной ткани (прежде всего, узелковый периартериит и сходные с ним васкулиты, некоторые формы ревматоидного артрита); 5 – лихорадка при нейроэндокринных поражениях (гипоталамический синдром); 6 – лихорадка, этиология которой остается невыясненной, несмотря на самое тщательное обследование (на нее приходится 12–15 %) [1–3].

Дифференциальная диагностика больных неясными лихорадками должна проводиться на основании клинической картины заболевания с учетом эпидемиологического анамнеза. При этом важно учитывать высоту, длительность лихорадки, ее сочетание с другими клиническими симптомами. Установление причины лихорадки, связанной с инфекционным заболеванием, должно быть подтверждено бактериологическими, серологическими, молекулярными в сочетании с инструментальными методами исследования.

1. *Инзель Т. Н.* Дифференциальный диагноз. Трудности диагностики и алгоритмы их решения / Т. Н. Инзель. – М. : МИА, 2012. – 616 с.

2. *Казанцев А. П.* Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / А. П. Казанцев, В. А. Казанцев. – М. : МИА, 2013. – 496 с.

3. *Комаров Ф. И.* Длительный субфебрилитет / Ф. И. Комаров, А. В. Сучков // Клиническая медицина. – 1998. – № 2. – С. 47–50.

4. *Лобзин Ю. В.* Руководство по инфекционным болезням : в 2 т. / Ю. В. Лобзин. – СПб. : Фолиант, 2011.



## THE FEVER OF UNKNOWN GENESIS IS IN CLINIC OF THE INFECTION DISEASES

L.V. Ilmukhina, A.V. Galyavin, M.A. Sveshnikova

*Ulyanovsk State University*

The retrospective analysis of 41 clinical records of the patients hospitalized in an infectious hospital with the preliminary diagnosis- the fever of unknown genesis is presented in the article. The diagnosis of infectious diseases has been established at 59 per cent of the patients, and the diagnosis of infectious diseases was excluded at 41 per cent of the patients.

**Keywords:** the fever, the fever of unknown origin, the infectious fever.