

УДК 616.92/.93

ШЛАПАК І.П., БОНДАР М.В., ХАРЧЕНКО Л.А., ЦВИК І.М., БОРИСЕНКО С.В., ІВАНЧИНОВ І.Г., МОВЛИК С.О., РАТУШНА Т.П., ФОГЕЛЬ Л.П., ЯКУБ А.О.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії

Український медичний центр інтенсивної терапії сепсису, м. Київ

## ДІАГНОСТИКА ПРИЧИН ЛИХОМАНОК НЕВІДОМОГО ГЕНЕЗУ

**Резюме.** У статті наведені сучасні дані про методи діагностики причин лихоманок невідомого генезу й подано алгоритм їх діагностики, що застосовується в Українському медичному центрі інтенсивної терапії сепсису.

**Ключові слова:** лихоманка, лихоманка невідомого генезу, системні захворювання сполучної тканини, антинуклеарні антитіла.

Температура тіла людини визначається співвідношенням рівнів теплопродукції організму й тепловіддачі в навколишнє середовище, що регулюється центром терморегуляції, який знаходиться в гіпоталамусі. Задні відділи гіпоталамусу регулюють теплоутворення, а передні відділи — процеси тепловіддачі.

Лихоманка (жар, гарячка, febris, pyrexia) — це типова еволюційна адаптаційна терморегуляторна реакція організму, яка полягає в перебудові температурного гомеостазу на підтримку більш високого, ніж у нормі, рівня вмісту тепла в організмі, що клінічно проявляється підвищенням температури тіла. Вона виникла й закріпилась шляхом природного добору в еволюції гомойотермних організмів як реакція на інфекційні агенти й по суті є пристосувальною реакцією, що підвищує резистентність організму до інфекційних хвороб.

Формування лихоманки пов'язане зі збільшенням теплопродукції (в основному в період ознобу) і одночасним обмеженням тепловіддачі за рахунок периферичного спазму судин. В основі формування лихоманки лежать зміни метаболізму структур центру терморегуляції під дією ендогенних пірогенів/прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, TNF-альфа, що секретуються лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, моноцитами, клітинами ендотелію у відповідь на інтервенцію в організм екзогенних пірогенів: мікроорганізмів, токсичних агентів, імунних медіаторів пухлинних клітин (іноді деякі пухлини можуть самостійно продукувати ендогенні пірогени, що в подальшому провокують запальну реакцію, зокрема, це пухлини печінки, нирок, лімфопроліферативні захворювання тощо). Ендогенні пірогени взаємодіють з рецепторами клітинних мембран нейронів переднього гіпоталамусу центру терморегуляції, активують їх внутрішньоклітинну

фосфоліпазу А2, що розщеплює фосфоліпіди їх клітинних мембран зі звільненням арахідонової кислоти, з якої під дією циклооксигенази утворюється PgE2. Останній взаємодіє з рецепторами клітинних мембран нейронів переднього й заднього відділів гіпоталамусу, викликаючи внутрішньоклітинну продукцію в них циклічного АМФ, що змінює внутрішньоклітинний метаболізм термочутливих (передній гіпоталамус) і інтегративних (задній гіпоталамус) структур, формуючи пірогенний ефект.

Антипіретики (типу аспірину) блокують активність циклооксигенази й утворення PgE2 у структурах центру терморегуляції й таким чином знижують температуру тіла. Також антипіретичні властивості виявлені в аргінін-вазопресину (антидіуретичного гормона).

Під лихоманкою невідомого генезу (ЛНГ) розуміють стан підвищення температури тіла до 38,3 °C і вище, що зберігається протягом тижня і довше, коли, незважаючи на проведення повного комплексу діагностичних досліджень, етіологія лихоманки залишається не встановленою, або ж тривалу лихоманку протягом трьох тижнів поза лікувальним закладом (Petersdorf і Beeson, 1961). Нове визначення ЛНГ включає додаткові умови: причина залишається невідомою після трьох відвідувань пацієнтом амбулаторії або після трьох днів перебування в лікарні. Дослідження показали, що ЛНГ можна класифікувати за такими причинами: інфекції (наприклад, абсцеси, ендокардити, туберкульоз та інфекції сечовивідних шляхів), новоутворення (наприклад, лімфоми, лейкози), захворювання сполучної ткани-

© Шлапак І.П., Бондар М.В., Харченко Л.А., Цвик І.М., Борисенко С.В., Іванчинів І.Г., Мовлик С.О., Ратушна Т.П., Фогель Л.П., Якуб А.О., 2015

© «Медицина невідкладних станів», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

ни (наприклад, скроневиї артеріїт, хвороба Стілла, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), різні порушення (наприклад, алкогольний гепатит, гранулематоз) та недиагностовані причини. Також виділяють нозокоміальну причину ЛНГ (наприклад, катетерна інфекція, медикаментозні препарати, що викликають підвищення температури чи спричиняють бактеріальний дисбаланс; тривала іммобілізація, що призвела до утворення пролежнів; гайморит як причина наявності оротрахеальної, назогастральної інтубації; тромбози тощо), імунodefіцитну (найчастіше внаслідок хіміотерапії чи наявності злоякісних гематологічних захворювань, що супроводжуються нейтропенією або порушенням клітинного імунітету), асоційовану з вірусом набутого імунodefіциту людини. З 2010 р. як окрему причину ЛНГ розглядають африканську хантавірусну інфекцію (ретроспективний аналіз показав присутність *Sangassou* вірус-специфічних нейтралізуючих антитіл у сироватці крові хворих, що страждали від ЛНГ). За даними літератури, причинами ЛНГ у дорослих є: інфекція — 32 %, системні захворювання сполучної тканини — 20 %, злоякісні новоутворення — 20 %, інші причини — 28 %. У дорослих найчастішою причиною ЛНГ залишається інфекція з наростанням цієї тенденції в пацієнтів похилого віку. У міру збільшення тривалості лихоманки вірогідність інфекційної причини зменшується. Інфекційні причини ЛНГ: інфекційні ендокардити, абсцеси (міжпелетельні, паратовстокишкові, піддіафрагмальні, підпечінкові, паранефральні, внутрішньопечінкові, апендикулярні, дентальні), менінгіти, синусити, міліарний туберкульоз, туберкульоз нирок, остеомієліт, септичний артрит (часто протезованого суглоба), холецистоангіохоліт, урогенітальна інфекція, ентерит, коліт, грибоквіа інфекція, катетерний сепсис, аспіраційна пневмонія, легенева емболія, післяопераційна ранова інфекція. Серед захворювань сполучної тканини як причини ЛНГ найчастіше виявляються: системний червоний вовчак, полімієозит, дерматоміозит, ревматоїдна хвороба з васкулітом, артеріїт судин головного мозку, захворювання Стілла дорослих. Злоякісні новоутворення як причина ЛНГ: мієлодисплазія, лейкомії, лімфоми, карциноми, гепатоми, хвороба Ходжкіна, приховані метастатичні пухлини (наприклад, молочної залози, бронха, шлунка, простати), метастази в печінку, кістки. Інші ймовірні причини ЛНГ: підвищена чутливість до ліків (drug-fever), препаратів крові, черепно-мозкова травма, міокардит Дреслера, тиреотоксикоз, недостатність надниркових залоз, васкуліт, флеботромбоз, асептичний холангіт, неспецифічні запальні захворювання кишечника, саркоїдоз, хвороба Уїпла (Whipple's), отруєння атропіноподібними речовинами в пацієнтів з наркотичною залежністю (екстазі). Лікувальні препарати, прийом яких може супроводжуватись підвищенням температури тіла: карбамазепін (фінлепсин), літій, інгібітори MAO (особливо в комбінації з трициклічними антидепресантами), ізоніазид, міноциклін, рифампіцин (бенеміцин), гідралазин

(адельфан), прокаїнамід, дизопірамід, пропафенон, деякі інгібітори АПФ, бета-блокатори, пропілтіоурацил, хлорпромазин, фенітоїн, гідрохлортіазид, ловастатин, симвастатин [1–3, 5, 7, 11].

Для встановлення причини ЛНГ необхідні систематизований підхід до комплексу діагностичних маніпуляцій і процедур, забезпечення й організація діагностичного процесу, відсутність упередженості при постановці діагнозу.

При діагностиці ЛНГ важливий всебічний збір анамнезу. Потрібно звернути увагу на такі питання: основні симптоми захворювання, чи є якісь особливості, оперативні втручання й коли вони проводились, чи мали місце недавно терапевтичні або хірургічні обстеження, чи приймає пацієнт регулярно медикаменти і чи вживав наркотики раніше, чи мав контакт з інфекційними хворими, домашніми чи дикими тваринами, чи не має місця інфекція, що передається статевим шляхом; місце роботи й професійна шкідливість, хобі, чи була в минулому травма, що стосувалася б даної хвороби, психіатричний анамнез, чи є необхідність виключити вірус імунodefіциту людини. У пацієнтів молодого віку причиною ЛНГ можуть бути інфекції «розважального» характеру. Наприклад, лептоспіроз після водних лиж, малярія після подорожей Африкою, бруцельоз після перебування на річці Ніл. Нечастими причинами ЛНГ можуть бути інфекції, пов'язані із самозараженням підшкірної клітковини та м'язів різними пірогенними речовинами (штучні лихоманки за типом Munchausen), а також рідкісні сімейні захворювання [7].

Для діагностики причин ЛНГ дуже важливим вважається проведення уважного об'єктивного дослідження: огляд шкіри, нігтів, суглобів, слизових оболонок, очного дна; пошук збільшених в розмірах органів, зокрема гепатоспленомегалії або збільшення нирок; визначення болючих місць при пальпації та перкусії живота, грудної клітки, хребта, кісток; звертають увагу на зміни лімфатичних вузлів, шуми в серці, результати аускультативного легень, живота, ший; ретельно оглядають післяопераційні рубці.

Також необхідно провести ретельний аналіз температурної кривої, що дає можливість запідозрити ту чи іншу патологію та допомагає відшукати правильний напрямок подальшої діагностики. Наприклад, у разі малярії, зумовленої інфікуванням *Pl.falciparum*, реєструється висока температура з дрижанням, що триває 8–12 год. щоденно; у випадках малярії, зумовленої інфікуванням *Pl.vivax*, спостерігається лихоманка, що повторюється кожні 48 год, з проміжками нормальної температури. Абсцеси черевної порожнини проявляються високою температурою 38–40 °C з ранішніми і вечірніми піками, що супроводжуються тахікардією. У разі хвороби Стілла спостерігається гектична лихоманка з високими піками й відносною брадикардією (гімалайський тип) [2, 3, 7].

З лабораторно-інструментальної діагностики проводиться загальний аналіз крові (ЗАК) з лейкоцитарною формулою, лейкоцитарний індекс інток-

сикації, загальний аналіз сечі (ЗАС) з мікроскопією; визначення глюкози, сечовини, креатиніну, креатинінфосфокінази, лактатдегідрогенази, печінкових проб, альбуміну, трансферину, концентрації заліза (бактеріальна інфекція супроводжується різким падінням концентрації заліза), електролітів, С-реактивного білка (СРБ/CRP), концентрації імуноглобулінів.

Для діагностики бактеріємії як причини ЛНГ здійснюють повторні засіви крові під час дрижання й на піках температури (для діагностики інфекційних ендокардитів, сальмонельозу, бруцельозу, лептоспірозу, лістеріозу). На сьогодні діагностично важливим є ВІЛ-тестування.

У комплекс обов'язкових діагностичних досліджень з метою діагностики причин ЛНГ входять: ЕКГ, передньозадня рентгенографія легень + лівий боковий знімок.

Додаткові дослідження проводяться, якщо підозрена конкретна причина ЛНГ, наприклад, повторні мазки крові для пацієнтів, які були у ендемічних зонах малярії, для виключення бруцельозу, сальмонельозу, ієрсиніозу, амебіазу в тих, хто перебував у тропічних зонах.

Дослідження на вірусні гепатити, ВІЛ-інфекцію необхідно проводити пацієнтам, які вживають або вживали наркотики, мали статеві контакти в регіонах значного поширення інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Якщо є підозра на туберкульоз, то повинні досліджуватись ранкова сеча на кислото- і алкогольстійкі бацили (туберкульоз сечового тракту), засіви мокроти (туберкульоз легень), біопсія кісткового мозку (туберкульоз кісток).

У разі підозри на специфічні інфекційні захворювання здійснюють виявлення в сироватці наростання титру специфічних антитіл до герпес-вірусів (EBV, CMV тощо), а також для діагностики токсоплазмозу, хвороби Лайма (бореліоз), хламідіозу, сальмонельозу, бруцельозу, лептоспірозу, Q-лихоманки [1, 2, 7].

Для діагностики тиреотоксикозу як причини ЛНГ визначають сироватковий вміст тироксину, трийодтироніну, тиреотропного гормону. Якщо запідозрені захворювання сполучної тканини, то здійснюють дослідження на СРБ, антинуклеарний фактор, ДНК-зв'язуючі антитіла, автоантитіла.

УЗД органів черевної порожнини й нирок дозволяє виявити внутрішньопечінковий, піддіафрагмальний, підпечінковий, паракишечний, паранефральний чи параселезінковий абсцеси.

Проведення ЕхоКГ-дослідження є необхідним у випадках підозри на інфекційний ендокардит.

Радіонуклідне дослідження скупчення лейкоцитів, мічених Тс-99 (технецій-99), дозволяє виявити локалізований внутрішньочеревний абсцес, емпієму жовчного міхура, септичний артрит чи остеомиєліт. Сканування кісток з використанням Тс-99 і МРТ (магнітно-резонансна терапія) показане для діагностики остеомиєліту, дисциту, прихованих абсцесів (наприклад, параспінальних, екстраду-

ральных) і метастатичного ураження кісток. Позитронно-емісійна томографія з використанням радіоактивно міченої фтордезоксиглюкози має достатньо високі чутливість (84 %) і специфічність (86 %), щоб визначити локалізацію інфекційної причини ЛНГ. Цей радіопрепарат накопичується не тільки в злоякісних пухлинах, але й у тканинах із запальним процесом [7, 8].

Головним у діагностиці мієлодисплазій, предлейкемічних станів і лейкемій є дослідження кісткового мозку. Засіви аспіратів кісткового мозку проводяться у випадках підозри на міліарний туберкульоз.

Визначальне діагностичне значення для діагностики лімфом, гранулематозного ураження печінки (саркоїдоз, Q-лихоманка), автоімунних і поствірусних хронічних активних гепатитів, пухлин (що можуть бути пунктовані й аспіровані черезшкірно тонкими голками під контролем УЗД і КТ чи шляхом прямої візуальної біопсії під час лапароскопії) має біопсія.

Лапаротомія може бути необхідною для діагностики карциноми нирки, для ревізії й прямої біопсії первинних і вторинних пухлин печінки чи збільшених лімфовузлів (наприклад, лімфоми).

Якщо після первинної клінічної оцінки діагноз не встановлений, то збір анамнезу й обстеження повторюють наступного дня, разом з новими діагностичними дослідженнями. Необхідно слідкувати за динамікою процесу. Наприклад, коли знижується рівень альбуміну сироватки крові й збільшується кількість лейкоцитів, ШОЕ, СРБ, повинна виникати підозра на бактеріальний сепсис чи локалізований абсцес. Для деяких пацієнтів виникає потреба в повторному застосуванні ЕхоКГ, УЗД ОЧП і нирок, біопсії конкретного органа, якщо є припущення про помилку при проведенні дослідження чи заборі матеріалу. Двічі, а іноді й тричі необхідно брати сироватку для дослідження з метою виявлення збільшення титру антитіл для підтвердження специфічного етіологічного агента для діагностики Q-лихоманки, токсоплазмозу, хвороби Лайма, лептоспірозу, бруцельозу, ієрсиніозу.

Діагностика бактеріальних інфекцій має свої особливості. Простіше виявляється бактеріальна інфекція в черевній порожнині та сечовому тракті. Складніше об'єктивно діагностується холангіт. З цією метою може застосовуватись дуоденальне зондування з засівом жовчі, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія.

У разі наявності ЛНГ необхідно пам'ятати про хламідійну інфекцію органів малаго таза й легень, хворобу котячих подряпин, лихоманку від укусів щура. Зараження Q-лихоманкою може відбутися не тільки на скотобійні, а й через сире молоко, овочі, внаслідок контакту з кішками, кроликами, великою рогатою худобою, воно викликає ендокардит, гранулематозний гепатит і остеомиєліт. Бруцельоз, бореліоз, лептоспіроз, трепонемна інфекція можуть бути діагностовані культурально, мікроскопічно, серологічно. Титр антистрептолізину О буває підвищеним у разі наявності стрептококової інфекції. Прямий і

непрямий тести зв'язування комплементу на *Brucella abortus* зазвичай підвищені при бруцельозі.

Вірусні інфекції, що можуть супроводжуватись ЛНГ, підтверджуються відповідними серологічними тестами. Наприклад, у гострих фазах інфекцій, спричинених вірусами Епштейна — Барр, цитомегаловірусом (CMV), виявляється підвищення IgM. Крім того, CMV можна культивувати із сечі. Хронічний активний гепатит автоімунного походження підозрюється при наявності підвищення печінкових проб, а поствірусний гепатит — при тестуванні на гепатити В (HBV) і С (HCV). Діагностується HBV при виявленні специфічних антигенів. HCV визначається за допомогою ланцюгової полімеразної реакції. Якщо є підозра на гепатому, слід визначити рівень  $\alpha$ -фетопротеїну. ВІЛ-інфекція може проявлятися лихоманкою. Однак ця лихоманка часто пов'язана з опортуністичними інфекціями бактеріального, вірусного, грибкового, протозойного походження чи недиагностованою злякливою пухлиною (наприклад, лімфомаю).

Грибкові причини ЛНГ часто тяжко діагностувати, бо ця інфекція нерідко розвивається в імунно скомпрометованих пацієнтів, ін'єкційних наркоманів, мандрівників, які повернулись з ендемічних зон.

Захворювання сполучної тканини часто проявляються ЛНГ. Для діагностики захворювань сполучної тканини використовуються методики визначення антинуклеарних антитіл (АНА). Виявлення АНА лежить в основі автоімунної ранньої лабораторної діагностики та ідентифікації основних ревматичних захворювань. Виявлення АНА є аналізом, що найчастіше виконується в практичних імунологічних лабораторіях. Наприклад, у США щорічно виконується понад 1 млн тестів з метою виявлення АНА.

На сьогодні описано більше 200 різновидів АНА, що являють собою сімейства автоантитіл, направлених проти власних ядерних білкових компонентів і зв'язуються з нуклеїновими кислотами, білками ядерної мембрани, сплайсосомами, рибонуклеопротеїнами, гістонами, білками ядерця, центромерами. Антитіла до цитоплазматичних антигенів виявляються у випадках поліміозиту й дерматомиозиту дорослих. Основним механізмом продукції АНА, вірогідно, є імунна відповідь проти постклітинних залишків, що утворюються в результаті апоптозу кератиноцитів, лімфоцитів та інших клітин, що виникає при дифузних захворюваннях сполучної тканини. У 1994 р. було досліджено, що при індукції апоптозу культури кератиноцитів основні антигени АНА накопичуються в складі декількох популяцій апоптотичних тілець на поверхні клітини. Ці апоптотичні тільца, що містять у своєму складі антигени АНА, нагадують за структурою вірусні частинки, здатні індукувати специфічні імунні відповіді. Значні відкладення апоптотичного матеріалу, зв'язаного з АНА, можна знайти під час прямого імунофлюоресцентного дослідження біопсії шкіри. Цей феномен називають «вовчаковою смужкою». Вона являє собою крупногранулярні відкладення

імуноглобулінів усіх класів і компонентів комплементу під базальною мембраною шкіри. Виявлення «вовчакової смужки» може використовуватись для діагностики системних форм СЧВ. Зазвичай АНА не проникають у живі клітини і є нешкідливими, проте іноді утворюють комплекси «антиген — антитіло», що викликають пошкодження тканин (наприклад, ураження нирок при СЧВ). АНА виявляються більше ніж у 90 % хворих з дифузними захворюваннями сполучної тканини, такими як: системний червоний вовчак (СЧВ), дифузна склеродермія, змішані захворювання сполучної тканини (ЗЗСТ), синдром Шегрена. Виявлення АНА має велике значення для діагностики ювенільного ревматоїдного артриту та автоімунних захворювань печінки. Крім цього, АНА виявляються у 1–5 % клінічно здорових людей і в 10–37 % осіб старше 65 років. Дослідження АНА використовуються для скринінгу автоімунних захворювань у пацієнтів з клінічними ознаками автоімунного процесу — тривала лихоманка невідомого генезу, суглобовий синдром, шкірна висипка, загальна слабкість тощо. У разі позитивного результату аналізу на АНА такі пацієнти потребують подальшого лабораторного обстеження, що передбачає більш специфічні для кожного автоімунного захворювання тести, наприклад, у разі підозри на системну склеродермію — визначення наявності анти-Scl-70 антитіл, у разі підозри на первинний міліарний цироз — антитіл до піруватдегідрогеназного комплексу мітохондрій. Необхідно зазначити, що негативний результат дослідження АНА не виключає наявності автоімунного захворювання й дозволяє віднести пацієнта до групи високого ризику щодо захворювань сполучної тканини. Також АНА використовуються для діагностики й оцінки перебігу автоімунних захворювань: системних захворювань сполучної тканини (поліміозиту, дерматомиозиту, ревматоїдного артриту, системної склеродермії, синдрому Шегрена). Системні захворювання, при яких виявляються АНА, характеризуються вираженим імунопрозапальним компонентом, схожим на такий при системній запальній відповіді в разі хронічних інфекцій. Крім цього, більшість цих захворювань супроводжується ураженням судин з розвитком васкуліту або васкулопатії різного ступеня. АНА найбільш характерні для пацієнтів із СЧВ. Вони виявляються у 98 % хворих, що дозволяє вважати це дослідження основним тестом для діагностики СЧВ. У невеликій частині хворих на момент появи симптомів СЧВ АНА можуть бути відсутніми в крові, але вони з'являються протягом першого року захворювання. У разі негативного результату аналізу в пацієнта із симптомами СЧВ доцільно провести більш специфічні для СЧВ лабораторні тести, у першу чергу на антитіла до дволанцюгової ДНК (анти-dsDNA). Виявлення цих антитіл у пацієнта з клінічними ознаками СЧВ трактується на користь діагнозу СЧВ навіть за відсутності АНА. Виявлення анти-dsDNA є характерною патогенетичною ознакою СЧВ з ураженням нирок. СЧВ розвивається протягом тривалого часу. На першому

етапі лабораторні ознаки можуть бути відсутніми. На другому етапі можуть бути відсутніми клінічні ознаки СЧВ, але часто виявляються антитіла до ядерних антигенів, а також антиRo-, антиLa- та антифосфоліпідні антитіла. Період між появою АНА й розвитком клінічних симптомів може різнитися й у середньому становить 3,5 роки. Третій етап аутоімунного процесу в разі СЧВ характеризується появою клінічних симптомів захворювання, і в цей час у крові визначається найбільш широкий спектр аутоантитіл, включаючи антиSm-антитіла, антитіла до дволанцюгової ДНК і рибонуклеопротеїну [9, 10].

Особливим клінічним синдромом є медикаментозний вовчак. Він розвивається на фоні прийому деяких лікувальних препаратів, а саме препаратів літію, карбамазепіну, хлорпромазину, фенітоїну, новокаїнамідів, дизопірамідів, пропafenону, гідралазину (адельфану), деяких інгібіторів АПФ і бета-блокаторів, ізоніазиду, міноцикліну, сульфасалазину, гідрохлортиазиду, пропілтіоурацилу, ловастатину, симвастатину й характеризується симптомами, що нагадують СЧВ. У крові більшості пацієнтів з медикаментозним вовчаком також виявляються АНА. Особливістю медикаментозного вовчака є зникнення імунних порушень і симптомів захворювання після повної відміни препарату.

Для визначення концентрації АНА здійснюється забір венозної крові пацієнта. Хворого просять протягом 30 хв до здачі аналізу не палити; з'ясовують, чи приймає він препарати, що можуть вплинути на результат. Будь-яких обмежень у дієті не вимагається. Наявність уремії може давати псевдонегативний результат дослідження на АНА.

Злоякісні новоутворення також можуть проявлятися лихоманкою. Пухлини, що найчастіше супроводжуються лихоманкою: мієлодиспластичні синдроми, лейкемії, лімфоми, карцинома нирки, гепатома, передсердна міксوما, заочеревинна пухлина (наприклад, рабдоміосаркома), прихована метастатична пухлина (наприклад, молочної залози, бронха, простати). У пацієнтів похилого віку найбільш часто лихоманкою проявляється карцинома нирки, лімфома, метастази пухлин шлунка, бронха, товстого кишечника. Часто в таких хворих відсутні провідні симптоми, що орієнтували б лікаря в напрямку правильного діагнозу.

Серед уроджених захворювань, що супроводжуються розвитком лихоманки, слід назвати такі: середземноморська лихоманка, хвороба Фабрі, гіпертригліцеридемія, первинний амліоїдоз, патологія центральної нервової системи з гіпоталамічним синдромом (терморегуляторною дисфункцією).

Штучна (симуляційна) лихоманка має бути запідозрена в пацієнтів, які клінічно виглядають задовільно, у яких відсутні тахікардія та маркери системної запальної відповіді (підвищення кількості лейкоцитів та СРБ, низькі рівні альбуміну та заліза). Такі хворі мають схильність до обману, це можуть бути психопатичні особи або колишні працівники лікувальних закладів. Інфекції, викликані штучно, зазвичай полімікробні й часто є наслідком інокуляції фекаліями.

Абсцеси переважно розміщені на нижніх кінцівках, сідницях. Також пацієнти можуть фальсифікувати вимірювання оральної, аксиллярної температури. Якщо штучний характер лихоманки розпізнаний, то хворий повинен бути направлений до психіатра.

Ретельне обстеження пацієнта з ЛНГ дає результат вже через 7–10 днів після надходження. Якщо діагноз за такий проміжок часу не встановлений, а стан пацієнта стабільний, то можна використати тактику очікування (фактор часу) як діагностичний засіб. Поки проводитимуться подальші обстеження, лихоманка може зникнути або діагноз стане явним. Але якщо стан хворого погіршується, то терапія лихоманки *ex juvantibus* повинна бути розпочата й без точно поставленого діагнозу [3, 4, 6, 7].

Український медичний центр інтенсивної терапії сепсису (УМЦІТС) протягом 20 років займається проблемою діагностики й лікування причин ЛНГ. Щорічно тут лікується до 50 хворих з первинним діагнозом ЛНГ. Структура причин ЛНГ у хворих, які лікувались в УМЦІТС з діагнозом ЛНГ, виявилась такою: генералізовані або локалізовані інфекційні процеси — 30–50 %, паранеопластичні реакції (пухлини) — 25–30 %, системні захворювання сполучної тканини — 15 %, специфічні й неспецифічні захворювання кишечника та інших органів (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, саркоїдоз тощо) — 5–10 %, гіпертермія центрального генезу — 1 %. Виявлені такі закономірності перебігу цього патологічного процесу: ЛНГ зустрічається приблизно в 3 рази частіше в жінок, ніж у чоловіків; у разі ЛНГ в молодих пацієнтів необхідно обов'язково виключити туберкульоз, а в пацієнтів похилого віку — пухлину.

Роками відпрацьований алгоритм діагностики причин ЛНГ в УМЦІТС передбачає таку послідовність діагностичного обстеження: оцінка анамнезу й результатів фізикального обстеження, ЗАК, ЗАС, бакзасів крові, бакзасів сечі, біохімічні аналізи, включаючи коагулограму, рентгенографія органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок.

**Якщо запідозрений запальний процес інфекційної етіології, то попередні обстеження доповнюються такими:** прокальцитоніновий тест, тест на ВІЛ-інфекцію, на виявлення вірусних гепатитів (В, С), герпес-вірусів; дуоденальне зондування з бактеріоскопією мазків всіх порцій жовчі та засівом жовчі на мікрофлору й чутливість до антибіотиків.

**Якщо діагноз залишається невстановленим, то діагностичний алгоритм доповнюється** черезстраховідною ехокардіографією для виключення інфекційного ендокардиту, люмбальною пункцією з наступним дослідженням ліквору, включаючи бакзасів, полімеразні ланцюгові реакції для виявлення запідозрених інфекцій. Також виконуються тести для виявлення збудників опісторхозу (*Opisthorchis felineus*), токсоплазмозу (*Toxoplasma gondii*), ієрсиніозів (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*), хламідіозу (*Chlamydia trachomatis*), бореліозу (*Borelia burgdorferi*), лямбліозу (*Lambliia intestinalis*) та ін.

**Якщо запідозрене захворювання крові, то діагностичний алгоритм має такий вигляд:** повторний загальний аналіз крові, стерильна пункція з наступним аналізом мієлограми, консультація гематолога. Якщо патології не виявлено, то проводяться: магнітно-резонансна томографія мозку, біопсія лімфовузла, біопсія печінки.

**Якщо гематологічне захворювання виключене, то виключають пухлинний процес.** З цією метою здійснюють дослідження на виявлення онкомаркерів, маммографію, СКТ органів грудної порожнини, скінтиграфію легень, нирок; ендоскопію верхніх і нижніх відділів ШКТ.

**Якщо все вищеперераховане виключене, то проводять дослідження на аутоімунні захворювання** — тести на системні захворювання сполучної тканини (АНА).

**При негативному результаті** — біопсія шкіри (імунофлуоресцентний метод — виявлення «вовчакової смужки»).

На жаль, незважаючи на вражаючий перелік вищенаведених діагностичних тестів для виявлення причин ЛНГ, які використовуються в УМЦІТС, великий клінічний досвід, співпрацю з інфекціоністами, фтизіатрами, ревматологами, гематологами, онкологами, кардіологами та іншими спеціалістами, частота недиагностованих причин ЛНГ у цій клініці досягає 17 %.

Отже, і на сьогодні діагностика причин ЛНГ залишається далеко не вирішеною проблемою й вимагає проведення подальших наукових і практичних пошуків.

## Список літератури

1. Гіпертермія нествановленого генезу у хворих у відділенні інтенсивної терапії // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можжаєва. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 12-17.
2. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з гарячкою невідомого генезу, затверджений наказом МОЗ України № 626 від 08.10.2007.
3. *Classical Fever of Unknown Origin* [Електронний ресурс] // *Mandell's Principles and Practices of Infection Diseases*. — 7<sup>th</sup> Edition. — 2009. — Chapter 51. — Режим доступу до ресурсу: [http://www.mdconsult.com/das/search/results/476714062-](http://www.mdconsult.com/das/search/results/476714062-1441?searchI=1559614148&kw=FUO&bbSearchType=single&are=a=BookFast&set=1&DOCID=2163)

[1441?searchI=1559614148&kw=FUO&bbSearchType=single&are=a=BookFast&set=1&DOCID=2163](http://www.mdconsult.com/das/search/results/476714062-1441?searchI=1559614148&kw=FUO&bbSearchType=single&are=a=BookFast&set=1&DOCID=2163).

4. *Fever of Unknown Origin (FUO)* [Електронний ресурс] // *Mount Sinai Hospital*. — 2014. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.mountsinai.org/patient-care/health-library/diseases-and-conditions/fever-of-unknown-origin>.

5. *Fever of Unknown Origin (FUO)* [Електронний ресурс] // *The Merck Manual Professional Editions*. — 2013. — Режим доступу до ресурсу: [http://www.merckmanuals.com/professional/infectious\\_diseases/biology\\_of\\_infectious\\_disease/fever\\_of\\_unknown\\_origin\\_fuo.html](http://www.merckmanuals.com/professional/infectious_diseases/biology_of_infectious_disease/fever_of_unknown_origin_fuo.html)

6. *Florin T.A. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of Bartonella henselae infection* [Електронний ресурс] / T.A. Florin, T.E. Zaoutis, L.B. Zaoutis // *Pediatrics*. — 2008. — 121 (5). — 1413-25. doi:10.1542/peds.2007-1897. PMID 18443019. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443019>.

7. *Vincent Jean-Louis. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study* [Електронний ресурс] / Jean-Louis Vincent, David J. Bihari, Peter M. Suter et al.] // *The Journal of the American Medical Association (Impact Factor: 29.98)*. — 1995. — 274(8). — 639-644. doi: 10.1001/jama.1995.03530080055041. — Режим доступу до ресурсу: [http://www.researchgate.net/publication/236303552\\_The\\_Prevalence\\_of\\_Nosocomial\\_Infection\\_in\\_Intensive\\_Care\\_Units\\_in\\_Europe\\_Results\\_of\\_the\\_European\\_Prevalence\\_of\\_Infection\\_in\\_Intensive\\_Care\\_%28EPIC%29\\_Study](http://www.researchgate.net/publication/236303552_The_Prevalence_of_Nosocomial_Infection_in_Intensive_Care_Units_in_Europe_Results_of_the_European_Prevalence_of_Infection_in_Intensive_Care_%28EPIC%29_Study).

8. *Meller J. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F] FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET*. [Електронний ресурс] / J. Meller, G. Altevorder, U. Munzel // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2000. — 27 (11). — 1617-25. doi:10.1007/s002590000341. PMID 1110581. — Режим доступу до ресурсу: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs002590000341>.

9. *Recommendations of the ACR committee on the standardization of autoantibody detection* [Електронний ресурс] // 7<sup>th</sup> international congress on autoimmunity. — 2010. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.easi-network.com/upload/EASI%20Conference/Mero-ni%20ANA.pdf>

10. *Schiller M. New aspects of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. [Електронний ресурс] / Schiller M., Lorenz H., Blank N. // *Z. Rheumatol.* — 2007. — 66(6). — 505-9. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849124>.

11. *Sangassou virus, the first hantavirus isolate from Africa*. [Електронний ресурс] / Boris Klempa, Peter T. Witkowski, Brita Auste ma in. // *Journal of Virology*. — 2012. — 86(7). — 3819. doi: 10.1128/JVI.05879-11. — Режим доступу до ресурсу: <http://jvi.asm.org/content/86/7/3819.full>.

Отримано 14.02.15 ■

Шлапак І.П., Бондарь М.В., Харченко Л.А., Цвык І.Н., Борисенко С.В., Іванчинов І.П., Мовлик С.А., Ратушная Т.Ф., Фогель Л.П., Якуб А.А.  
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев  
Украинский медицинский центр интенсивной терапии сепсиса, г. Киев

## ДІАГНОСТИКА ПРИЧИН ЛИХОРАДОК НЕІЗВЕСТНОГО ГЕНЕЗА

**Резюме.** В статье представлены современные данные о методах диагностики причин лихорадок неизвестного генеза и дан алгоритм диагностики лихорадки неизвестного генеза, применяющийся в Украинском медицинском центре интенсивной терапии сепсиса.

**Ключевые слова:** лихорадка, лихорадка неизвестного генеза, системные заболевания соединительной ткани, антинуклеарные антитела.

Shlapak I.P., Bondar M.V., Kharchenko L.A., Tsvyk I.M., Borysenko S.V., Ivanchynov I.H., Movlyk S.O., Ratushna T.P., Fohel L.P., Yakub A.O.  
National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kyiv  
Ukrainian Medical Center of Intensive Care for Sepsis, Kyiv, Ukraine

## DIAGNOSIS OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN CAUSES

**Summary.** The article presents current data on the methods for diagnosing fevers of unknown origin causes and provides algorithm for their diagnosis that has been used in Ukrainian medical center of intensive care for sepsis.

**Key words:** fever, fever of unknown origin, systemic connective tissue diseases, antinuclear antibodies.