

А.І. Таран<sup>1</sup>, О.О. Белоус<sup>1</sup>,  
Г.В. Волкова<sup>1</sup>, М.О. Левчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний  
університет ім. О.О. Богомольця,  
м. Київ

<sup>2</sup> Центральний госпіталь МВС  
України, м. Київ

## СИНДРОМ ЛИХОМАНКИ ЯК ПРОЯВ АВТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У СУЧАСНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ТЕРАПЕВТА

### Резюме

Лихоманка (підвищення температури тіла) є одним із симптомів багатьох захворювань. У статті висвітлюються цікаві випадки орфанних і автоімунних захворювань, які супроводжувалися лихоманкою, з власної практики авторів, надані рекомендації з лікування.

### Ключові слова

Орфанна патологія, автоімунна патологія, хвороба Гудпасчера, дерматоміозит, хвороба Стілла дорослих.

Лихоманка — другий за частотою (після болю) синдром, який зустрічається у практиці лікаря. Підвищення температури тіла є однією з універсальних реакцій на різноманітні патологічні впливи організму.

Як відомо, основною причиною лихоманки є генералізовані або локальні інфекційно-запальні процеси (30-50% випадків). Тому за наявності лихоманки діагностичний пошук починають з інфекції. Якщо інфекційний генез лихоманки виключається, тоді починають шукати інші захворювання, різноманітні за етіологією, патогенезом, методами діагностики, лікування, прогнозом. У близько 10% хворих причину лихоманки розкрити не вдається навіть при використанні найсучасніших методів діагностики [3].

У даній статті ми хотіли б представити випадки орфанної та автоімунної патології з нашої практики, що може бути корисним як молодим терапевтам, сімейним лікарям, так і досвідченим спеціалістам.

Орфанна (від англ. *orphan* — *сирота*) хвороба — це узагальнена назва для вроджених чи набутих захворювань, які включають різноманітні хвороби: ендокринні, розлади харчування та порушення обміну речовин, хвороби нервової, кістково-м'язової системи та сполучної тканини (синдром Гудпасчера, хвороба Рейтера, дерматополіміозит, ювенільний дерматоміозит) тощо, частота яких не перевищує п'яти випадків на 10 тис. осіб, що хронічно прогресують, погіршують якість життя людини та призводять до його скорочення чи інвалідизації. У медичній літературі прийняті подібні визначення з рівнем по-

ширеності від 1 на 1000 до 1 на 200 000. Багато рідкісних захворювань є генетичними й, отже, супроводжують людину протягом усього життя, навіть якщо симптоми проявляються не відразу.

Автоімунне захворювання виникає, коли імунна система організму атакує і руйнує здорові тканини тіла помилково. Є понад 80 типів автоімунних розладів. Клітини крові в імунній системі допомагають організму захиститись від шкідливих речовин — бактерій, вірусів, токсинів, ракових клітин, а також чужорідної крові і тканин. Якщо у людини є автоімунні розлади, імунна система не розрізняє здорові тканини й антигени. Як наслідок, руйнуються нормальні тканини [4, 5].

Причини автоімунних розладів невідомі. Єдиної теорії патогенезу також немає. Одна з них полягає в тому, що деякі зовнішні чинники — бактерії, віруси або ліки тощо, можуть викликати патологічні зміни в імунній системі, що частіше відбувається у генетично схильних до автоімунних захворювань людей.

Хвороба Гудпасчера (ХГ) зустрічається досить рідко, частіше у молодих осіб чоловічої статі, і характеризується швидкопрогресивним гломерулонефритом та легеневидами проявами у вигляді гемофтизу. У крові виявляються циркулювальні автоантитіла до базальної мембрани клубочків (GBM). Автоантитіла зв'язуються з реакційними епітопами колагену типу IV альфа-3 ланцюжка в базальних мембранах клубочків та альвеол. Автоантитіла активують каскад комплекменту, що призводить до пошкодження тканини у результаті реакції гіперчутливості типу II відповідно до класифікації реакцій антиген-антитіло

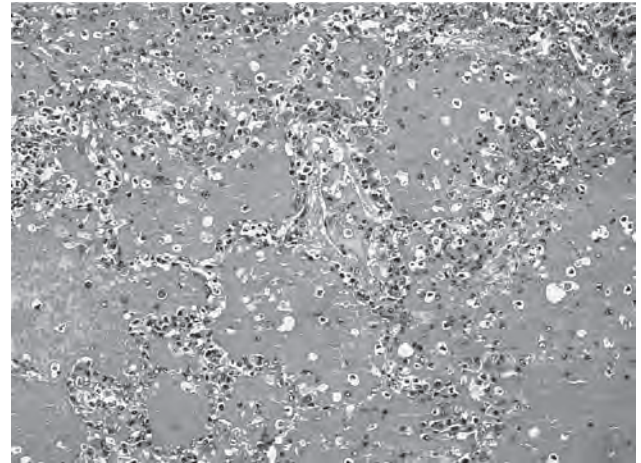
Кумбса і Джелла. Швидка і точна діагностика та раннє й адекватне лікування є життєво важливими для пацієнтів. Лікування повинно бути агресивним для досягнення кращого результату. Діагноз базується на гістологічній картині нирок при біопсії: серпоподібний гломерулонефрит, пов'язаний з антитілами проти GBM [2, 4, 7].

ХГ із блискавичним перебігом, що завжди має поганий прогноз у разі тотального ураження капілярів легень, ми спостерігали у чоловіка, 24 р., який впродовж місяця двічі був госпіталізований до хірургічних стаціонарів із діагнозом загострення панкреатиту, начебто після вживання алкогольних напоїв. Біль у животі та блювота зникали після стандартного лікування — антибіотики, спазмолітики, крапельниці, стан пацієнта поліпшувався. Ніхто не звернув уваги на сечовий синдром — незначну протеїнурію та постійну еритроцитурію. Оскільки хірургічне втручання не планувалось, хворого перевели до відділення гастроентерології, де на другий день з'явилася лихоманка, температура — 38,5 °С, непродуктивний кашель; черговий лікар призначив цефтриаксон. Рентгенологічно підтвердився діагноз поширеної двобічної пневмонії.

На третю добу від початку лихоманки, з урахуванням швидкого погіршення стану пацієнта, що проявилось у значній задишці, тахікардії, появі анемії та персистивної мікрогематурії, а головне — у загальному вигляді молодого людини (здоровий чоловік раптом відчув страх смерті, що відбивався в його очах), був встановлений діагноз гострого васкуліту з ураженням судин нирок і легень (хвороба Гудпасчера) (рис. 1). Для повної картини захворювання бракувало кровохаркання. Хворого перевели до реанімаційного відділення. Були призначені кортикостероїди. На деякий час його стан стабілізувався, але на третю добу від встановлення діагнозу у пацієнта раптово виникла масивна легенева кровотеча, зупинка серця. Після автопсії та гістологічного дослідження (рис. 2) причина смерті стала більш



**Рис. 1. Рентгенологічна картина легеневого васкуліту. Хвороба Гудпасчера**



**Рис. 2. Гістологічний препарат. Тотальний васкуліт легневих капілярів**

зрозумілою. Альвеоли були повністю заповнені кров'ю.

Ідіопатичні запальні міопатії — це системні автоімунні захворювання, що характеризуються симетричною слабкістю проксимальних м'язів. Представлені однорідні групи, в яких спостерігаються схожі симптоми. Відповідь на терапію і прогноз можуть визначатися міозит-специфічними автоантитілами. Міозит-специфічні автоантитіла спрямовані проти специфічних білків, виявлених у цитоплазмі або в ядрі клітин. На сьогоднішні літературні дані свідчать про рідкісність співіснування двох міозит-специфічних автоантитіл [2, 4, 9].

Пацієнт Є., 17 р., надійшов до неврологічного відділення Центрального госпіталю (ЦГ) МВС України у листопаді 2012 р. зі скаргами на слабкість та біль у м'язах стегон та плечей, набряк обличчя, загальну слабкість, задишку під час швидкої ходьби. З анамнезу відомо, що захворів у вересні 2012 р., коли розпочав до навчання в Академії МВС України. Лікувався амбулаторно у терапевта та невропатолога, інфекціоніста протягом жовтня 2012 р. Проводилась диференційна діагностика лікарями поліклініки між інфекційним захворюванням, алергічним дерматитом, міопатіями, міозитом; отримував противірусну, протизапальну, антигістамінну терапію, але покращення стану не відмічав. Був скерований до ЦГ МВС України із діагнозом «міопатія» для подальшого обстеження та лікування. Враховуючи результати лабораторно-інструментальних методів обстеження: підвищення рівня КФК у сироватці крові, ШОЕ, синусову тахікардію, пацієнт був переведений до кардіологічного відділення для подальшого лікування.

При надходженні загальний стан середньої важкості, свідомість ясна, нормальної тілобудови, задовільної вгодованості, шкіра та слизові оболонки звичайного забарвлення, щитоподібна залоза та регіональні лімфатичні вузли



**Рис. 3. Періорбітальний набряк, еритема**



**Рис. 4. Симптом «руки слюсаря (механіка)»**



**Рис. 5. Висип на колінах**

не збільшені. Субфебрильна температура тіла у вечірній час. Періорбітальний набряк, еритема (рис. 3). Симптом «руки механіка» (рис. 4). Висип на колінах (рис. 5). Визначалася помірна болючість при пальпації м'язів проксимальних відділів верхніх і нижніх кінцівок, знижена м'язова сила у вказаних ділянках (2-3 бали). Пересування пацієнта утруднене, присідає та підводиться за допомогою сторонніх. Візуально суглоби не змінені, рухи у повному обсязі. Пульс ритмічний, 110 уд./хв, задовільних властивостей, АТ — 120/80 мм рт. ст. Ліва межа відносної серцевої тупості на 0,5 см досередини від лівої серединно-ключичної лінії. Тони серця звучні, ЧСС — 110/хвилину. ЧД — 18 хв. Інші органи — без патології. Фізіологічні відправлення — у межах норми. Неврологічної симптоматики не виявлено. При ЛОР-огляді діагностовано декомпенсований тонзиліт.

Дані додаткових методів обстеження. В аналізі крові: ШОЕ — 32 мм/год; СРБ — різко позитивний; АлАТ — 211 Од/л; АсАТ — 114 Од/л; ЛДГ — 2239 Од/л; КФК — 13714 Од/л; МВ-фракція — 972 Од/л; гомоцистеїн — 22,1 мкмоль/л (N — до 5); АТ до циклічного цитрулінованого пептиду, цитрулінованого віментину, до односпіральної ДНК, двоспіральної ДНК, ANA — негативні. На ЕКГ: синусова тахікардія із ЧСС — 100 уд./хв. При ЕхоКГ та УЗД-дослідженнях внутрішніх органів, рентгенографічних дослідженнях та МСКТ органів грудної порожнини патологія не виявлена. З урахуванням перелічених даних був встановлений клінічний діагноз: «Дерматоміозит, гострий перебіг, активність II-III ст., з ураженням шкіри (дерматит), м'язів (поліміозит), серця (міокардит). СН I ст. Хронічний декомпенсований тонзиліт».

Проводилась патогенетична терапія: метилпреднізолон 80 мг на добу з наступною корекцією дози; метотрексат 15 мг на тиждень підшкірно № 8 із наступним переведенням на пероральне приймання у тому ж дозуванні; фолієва кислота 5 мг на тиждень. На початку лікування, враховуючи високу активність процесу, двічі проводилась внутрішньовенна інфузія циклофосфану

1000 мг; антигістамінні засоби, інгібітори протонної помпи, симптоматично застосовувались β-адреноблокатори. Після проведеної пульс-терапії відмічалась досить швидка позитивна динаміка клініко-лабораторних змін: практично регресували періорбітальний набряк та еритема, нормалізувалась м'язова сила у кінцівках; нормалізувався рівень ферментів м'язового розпаду у сироватці крові. Пацієнт був виписаний на амбулаторне лікування у задовільному стані під нагляд ревматологів поліклініки. Незважаючи на корекцію доз препаратів базисної терапії протягом перших трьох місяців лікування, у пацієнта неодноразово спостерігались ГРВІ, прояви герпетичної інфекції, а також випадок лакунарної ангіни.

На прикладі даного клінічного випадку бачимо, що, незважаючи на досить яскраві клінічні прояви, мали місце труднощі у встановленні характеру патології, від чого залежать терміни та ефективність лікування. Поясненням такої ситуації можна було б назвати досить низьку поширеність дерматоміозиту та недостатню настороженість відносно даної патології, а також труднощі щодо лабораторно-інструментальних методів диференційної діагностики на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Гостра ревматична лихоманка — системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, що розвивається у зв'язку з гострою інфекцією, викликаною β-гемолітичним стрептококом групи А у схильних осіб, переважно у дітей і підлітків віком 7-15 років. Основна кількість досліджень при ревматичній лихоманці була спрямована на перехресну реактивність між стрептококовим білком М та міокардіальними α-спіральними біспіральними білками. М-протеїн був у центрі уваги при дослідженнях з можливості розробки вакцин. Характерні патологічні результати припускають, що основним місцем розташування пошкоджень, пов'язаних із ревматичною лихоманкою, є субендотеліальний і периваскулярний сполучнотканинний матрикс і вищерозміщений ендотелій. За останні

5 років проведеними дослідженнями було встановлено, що стрептококовий М-протеїн термінального домену N зв'язується з Сb3-відрізком колагену типу IV. Це зв'язування, мабуть, ініціює вироблення антитіл до колагену і призводить до запалення основної речовини. Ці антитіла не реагують перехресно з М-білками, вважається, що при ревматичній лихоманці не відбувається збій імунної системи і, можливо, не виникає молекулярної мімікрії ревматизму [4].

Пацієнт, 21 р., надійшов до ЦГ МВС України, скаржився на високу лихоманку до 39 °С, напередодні на шкірі з'явився висип (рис. 6). Діагноз встановлений за 1 день: гостра ревматична лихоманка. Лікування — антибіотики з групи пеніциліну, а головне — стероїди — дали швидкий ефект. Цей випадок дуже нескладний, але викликав у лікарів-кардіологів деяке непорозуміння щодо встановлення діагнозу, оскільки подібна висипка зараз спостерігається зрідка, а лихоманка була досить високого ступеня.

Хвороба Стілла (ХС) у дорослих (Adult onset Still's disease) — це системне запальне захворювання молодих людей, для якого характерні висока лихоманка, непостійний макулопапульозний висип, фарингіт або біль у горлі, міалгії, поліартралгії, артрит, зрідка збільшення печінки, селезінки і завжди лейкоцитоз та збільшення феритину в сироватці крові. Останніми роками ХС досить часто почала зустрічатися у практиці терапевтів. І якщо ревматологи досить обізнані з приводу цього захворювання, то у лікарів інших спеціальностей виникають труднощі при встановленні діагнозу. У підручнику Виноградова [1], який був зразком із диференційної діагностики, навіть в оновленому виданні при диференційній діагностиці лихоманок ХС дорослих не згадується.

Хвороба Стілла була описана вперше в 1897 р. британським лікарем Джорджем Стіллом. Тривалий час вона вважалася важкою формою ювенільної форми ревматоїдного артриту. У 1971 р. Байуотерсом були опубліковані спостереження цього захворювання у дорослих пацієнтів.



Рис. 6. Кільцеподібна еритема

Згідно зі статистикою, яку наводить сучасна світова ревматологія, поширеність хвороби Стілла останнім часом становить близько 1 на 100 тис. населення. Особи жіночої та чоловічої статі однаково схильні до захворюваності. Найбільше число випадків хвороби Стілла припадає на дітей віком до 16 років [2, 4, 6, 8].

Встановлення діагнозу цього захворювання є одним із найважчих у ревматології через різноманіття клінічних проявів, які імітують інші процеси, та відсутність патогномонічних діагностичних тестів.

Наводимо приклад із нашої практики.

Хворий, 45 р., надійшов до кардіологічного відділення 09.06.2005 р. для уточнення діагнозу і лікування з лікарні МВС м. Дніпропетровська. Захворювання дебютувало у березні 2005 р. гострим артритом колінних і ліктьових суглобів, лихоманкою, підвищенням ШОЕ, гострофазових показників, надалі зберігалися поліартралгії і поліартрит — без деформацій, лікувався НПЗП без ефекту. У ревматологічному відділенні обласної лікарні Дніпропетровська встановлено діагноз: «Анкілозивний спондилоартрит (АС), III ступінь активності, «септичний» (?) варіант, НФС I ст.». Призначено преднізолон 40 мг на добу і сульфасалазин 3 г на добу. Через місяць на тлі приймання даних препаратів стан хворого продовжував погіршуватися, зберігалася висока лихоманка до 38,5 °С, хворий втрачав вагу, виявлена мультиформна еритема шкіри тулуба і кінцівок (рис. 7), зберігалися високі ступені гострофазових показників, температура тіла підвищувалася до 39,5 °С.

При цьому ані симптомів сакроіліїту або ознак ураження суглобів хребта не спостерігалось, всі функціональні проби хворий виконував у повному обсязі. Підставою для встановлення помилкового діагнозу АС цілком ймовірно був біль у ділянці шиї.

Нами було встановлено діагноз ХС у дорослих та, враховуючи неефективність тривалої попередньої терапії преднізолоном у дозі 40 мг і сульфасалазином, призначена досить висо-



Рис. 7. Шкірний висип у пацієнта з ХС

ка доза метилпреднізолону (МП) в/в по 500 мг і циклофосфану по 1000 мг через день. Після двох сеансів у хворого знизилася температура до нормальних цифр, зникли явища поліартриту та артралгій, зник шкірний висип, знизились гострофазові показники. Після трьох днів спостереження і приймання 60 мг МП у таблетках вирішено не проводити наступні сеанси пульс-терапії, у вигляді базисної терапії призначено метотрексат (МТ) 15 мг на тиждень. Хворий виписаний 15.07.2005 р. у задовільному стані, нормалізувалися аналізи крові — ШОЕ, гострофазові показники, рекомендовано поступове зменшення дози МП і постійне приймання МТ, контрольне обстеження через 4 місяці.

У даному випадку помилкове трактування симптоматики (міалгій і «скутості» у ділянці шиї) призвело до хибного діагнозу: «АС, III ступінь активності». Але при АС не спостерігається настільки високої лихоманки, до того ж «септичного варіанта» перебігу, водночас лікування для такої активності процесу було неадекватним.

За останні роки ми спостерігали 6 випадків хвороби Стілла у дорослих, що може свідчити про те, що захворювання є не настільки рідкісним, а просто погано діагностується. Всі пацієнти отримували кортикостероїди у дозах преднізолону 60-90 мг на добу з раннім підключенням

доступної для хворого базисної терапії — МТ 15-20 мг на тиждень. В усіх випадках спостерігалось одужання або стійка ремісія протягом 2 років.

Через відсутність специфічних симптомів захворювання пацієнтам із ХС часто, незважаючи на негативні результати бактеріологічних посівів крові, встановлюють діагноз «сепсис», з приводу якого вони проходять неодноразові курси антибіотикотерапії.

Підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що лихоманка посідає чи не найважливіше місце у симптоматиці автоімунних захворювань. І ми маємо велику надію, що завдяки нашій статті кожен молодий лікар-інтерн чи досвідчений клініцист, який зустрінеться з симптомом лихоманки, не буде лікувати «температуру» антибіотиками, думаючи лише про інфекційні хвороби у припущенні можливого діагнозу.

Наші приклади демонструють, що у виборі методу проведення пульс-терапії: щодня, через день, через 2 дні, введення циклофосфану 1 раз на місяць, поєднання цитостатиків із кортикостероїдами одночасно або введення їх ізольовано нема стандартів. Має значення активність процесу, його тривалість, стан хворого, лабораторні показники імунологічної активності, а допомагає інтуїція й досвід лікаря.

#### Список використаної літератури

1. Виноградов А.В. Дифференціальний діагноз внутрішніх болезней / А.В. Виноградов. — М.: МИА, 2009. — 912 с.
2. Внутрішня медицина: порадник лікарю загальної практики / А.С. Свінціцький, О.О. Абрагамович, П.М. Боднар [та ін.]; за ред. А.С. Свінціцького. — К.: ВСВ «Медицина», 2014. — 1272 с.
3. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини / В.Г. Передерій, С.М. Ткач. — Вінниця: Нова Книга, 2010. — Т. 3. — 1004 с.
4. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінціцький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченко. — К.: Книга плюс, 2006. — 680 с.
5. Bywaters E.G. Still's disease in the adult / E.G. Bywaters // *Ann. Rheum. Dis.* — 1971. — Vol. 30. — P. 121-133.
6. Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset Still's disease / M. Mahfoudhi, R. Shimi, S. Turki, A. Kheder // *Pan. Afr. Med. J.* — 2015. — Vol. 22. — ID77.
7. Kamesh L. ANCA-positive vasculitis / L. Kamesh, L. Harper, C. Savage // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 1953-1960.
8. Liu Z. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China / Z. Liu, X. Lv, G. Tang // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 8. — P. 16634-16639.
9. Rare myositis-specific autoantibody associations among Hungarian patients with idiopathic inflammatory myopathy / L. Bodoki, M. Nagy-Vincze, Z. Griger [et al.] // *Acta Reumatol. Port.* — 2015. — Vol. 40. — P. 337-347.

Надійшла до редакції 11.07.2016

#### FEVER AS A MANIFESTATION OF AUTOIMMUNE DISEASES IN CONTEMPORARY PRACTICE OF INTERNIST

A. Taran, O. Belous, H. Volkova, M. Levchuk

#### Abstract

Fever (body temperature increase) is a symptom of many diseases, not just infectious. The article highlights interesting cases of orphan and autoimmune diseases accompanied by fever from authors' own experience, recommendations for treatment.

**Keywords:** orphan pathology, autoimmune pathology, Goodpasture's syndrome, dermatomyositis, adult Still's syndrome.