

УДК 616.92/.93

DOI: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84328



ТАРАН О.І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
кафедра нефрології і нирково-замісної терапії, м. Київ, Україна

ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА З ПАТОЛОГІЄЮ НИРОК І ЛИХОМАНКОЮ НЕВІДОМОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Резюме. Встановлення причини лихоманки нез'ясованої етіології — доволі складний процес, який в практиці лікаря передбачає знання діагностичних алгоритмів для встановлення етіології хвороби, що супроводжується лихоманкою. У практиці нефролога призначення лікування лихоманкового синдрому набуває актуальності з огляду на необхідність максимально швидкої верифікації діагнозу захворювання, яке призвело до розвитку нефропатії, неможливість застосування всіх протизапальних препаратів з огляду на їх вторинні ефекти, що можуть посилюватись в умовах ураження нирок, часто — їх нефротоксичність; а також залежність дози медичних препаратів від функціонального стану нирок.

Ключові слова: лихоманка, класифікація, етіологічні чинники, діагностичні алгоритми, вторинні нефропатії, функціональний стан нирок.

У науково-практичній літературі з різних спеціальностей час від часу з'являються публікації, присвячені лихоманці невідомої етіології (ЛНЕ).

Встановлення причин ЛНЕ — доволі складний процес, який в практиці лікаря передбачає знання діагностичних алгоритмів для встановлення етіології хвороби, що супроводжується лихоманкою.

Виявлення ЛНЕ відразу ставить перед лікарем питання доцільності шонайшвидшого призначення лікування цього стану до встановлення його етіології. На жаль, часто емпірично призначаються антибактеріальна терапія, нестероїдні протизапальні препарати, кортикостероїди без достатніх на це підстав із можливим погіршенням стану хворого (генералізація інфекції, погіршення перебігу ревматичних хвороб, небажані вторинні ефекти лікарських засобів тощо). Безумовно, до встановлення етіологічного чинника ЛНЕ можуть розглядатись ситуації призначення ліків проти лихоманкового синдрому, але це кожен раз повинен бути ретельний індивідуальний підхід. У практичній діяльності лікар повинен у разі стабільності стану пацієнта в першу чергу встановити причину лихоманки, а потім призначати лікування.

ЛНЕ визначається як поява температури тіла більше 38,3 °С під час кількох вимірювань протягом 3 тижнів за відсутності чітко встановленого діагнозу. У переважній кількості пацієнтів аналіз клінічного перебігу хвороби і проведення рутинного лабораторного дослідження (загальний аналіз крові, посів сечі) дозволяють встановити етіологію лихоманки. Лівова частка лихоманкового синдрому припадає на вірусні хвороби (наприклад, гострі респіраторні вірусні інфекції), що зазвичай минають протягом 1–2 тижнів.

В 1991 році D.N. Durack зі співавт. надали класифікаційні категорії ЛНЕ, які не втратили свого значення дотепер (табл. 1).

Для виявлення етіологічних чинників ЛНЕ та диференціальної діагностики необхідні знання

Адреса для листування з автором:

Таран Олена Іванівна

E-mail: olena_taran@ukr.net

© Таран О.І., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

щодо основних їх підгруп і захворювань, які вони спричиняють (табл. 2).

Діагностика інфекційного захворювання повинна бути проведена за 3 доби. Чим довше триває лихоманка, тим менша ймовірність її інфекційної етіології. У пацієнтів із тривалою ЛНЕ необхідно виключати наявність злоякісного новоутворення, автоімунного захворювання або агравацію пацієнта.

Виявлення злоякісних захворювань — досить кропітка праця, із застосуванням сучасних діагностичних інструментальних методів дослідження та залученням профільних лікарів-спеціалістів.

Серед ревматичних хвороб, ознакою яких часто буває ЛНЕ, найшвидше діагностуються ті, що, окрім типової клініки захворювання, підтверджуються даними серологічної діагностики (СЧВ, васкуліти, ревматична гарячка, ревматоїдний артрит). Найчастіше автоімунними чинниками ЛНЕ є захворювання, які важко виявити навіть за допомогою серологічних досліджень (юнацький ревматоїдний артрит, темпоральний артеріїт, ревматична поліміалгія у людей похилого віку).

Гепатит та ускладнення цирозу печінки, тромбози глибоких вен, безумовно, є потенційними

Таблиця 1. Класифікація категорій ЛНЕ (адаптовано)

Категорія	Характеристика та терміни обстеження	Основні етіологічні чинники
Класична	Лихоманка > 38,3 °С. Тривалість > 3 тижнів. Обстеження протягом щонайменше 3 візитів у поліклініці або 3 днів в стаціонарі	Інфекції, злоякісні хвороби, ревматичні хвороби
Нозокоміальна	Лихоманка > 38,3 °С. Пацієнт перебуває в стаціонарі протягом ≥ 24 годин, проте під час госпіталізації не було лихоманки або він був у інкубаційному періоді	Ентероколіт (<i>Clostridium difficile</i>), побічна дія ліків, тромбоемболія легеневої артерії, синусит, септичний тромбофлебіт
Імунодефіцитна (нейтропенічна)	Лихоманка > 38,3 °С. Кількість нейтрофілів ≥ 500 мм ³ . Обстеження щонайменше протягом 3 днів	Опортуністичні бактеріальні інфекції, аспергильоз, кандидоз, вірус герпесу
Пов'язана з ВІЛ	Лихоманка > 38,3 °С. Тривалість > 4 тижнів для амбулаторних та > 3 днів — для стаціонарних хворих. Підтверджена ВІЛ-інфекція	Цитомегаловірус, пневмонія, викликана <i>Pneumocystis carini</i> , побічна дія ліків, саркома Капоші, лімфома

Таблиця 2. Підгрупи етіологічних чинників ЛНЕ (адаптовано за Roth A.E., Basello G.M., 2003)

Інфекційні хвороби	Злоякісні хвороби	Ревматичні (автоімунні) хвороби	Інші захворювання
Туберкульоз (особливо позалегаєвий)	Хронічний лейкоз	Ревматоїдний артрит ювенільний (хвороба Стілла) і дорослих	Гепатити (алкогольний, лupoїдний або гранулематозний)
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів	Мієломна хвороба	Синдром Рейтера	Тромбоз глибоких вен (нижня черевна, кінцівок)
Простатит	Лімфома	Системний червоний вовчак (СЧВ)	Саркоїдоз
Ендокардит	Нирковоклітинний рак	Васкуліти	Ускладнення цирозу печінки
Остеомієліт	Метастатичний рак	Ревматична поліміалгія	Побічна дія ліків
ВІЛ	Карцинома товстого кишечника	Запальні захворювання кишечника	Агравація хворого*
Хвороба Лайма	Гепатома	Ревматична гарячка	—
Синусит, гайморит	Рак іншої локалізації (підшлункова залоза, шлунок, легені)	Темпоральний артеріїт	—
Цитомегаловірус	Мієлодиспластичний синдром	—	—
Вірус Епштейна — Барр	Саркоми	—	—
Абсцеси різної локалізації (черевна порожнина, зуби, таз тощо)	—	—	—

Примітка: * — агравацію у пацієнта, особи з мінімальними медичними знаннями, необхідно запідозрити у разі ЛНЕ тривалістю більше 6 місяців без клінічних ознак будь-якого захворювання.

чинниками ЛНЕ, але зустрічаються нечасто. Необхідна обізнаність лікарів щодо ЛНЕ, що викликана застосуванням ліків, які часто викликають гарячку (табл. 3).

Вважається, що майже у 20 % випадків ЛНЕ не вдається встановити точний діагноз. При цьому прогноз стану зазвичай сприятливий.

Майже всі підгрупи етіологічних чинників ЛНЕ (табл. 2) можуть ускладнитись розвитком вторинної нефропатії (гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит, пієлонефрит, ниркові васкуліти, паранеопластична нефропатія, мієломна нирка, амілоїдоз), тому алгоритм діагностичного пошуку часто виконується в нефрологічному кабінеті поліклініки або стаціонарі з залученням фахівців інших спеціальностей. До моменту встановлення етіологічного чинника ЛНЕ необхідно оцінити анамнестичні дані та фізикальне обстеження і, в разі виявлення ознак будь-якої хвороби, провести специфічне обстеження.

При збиранні анамнезу необхідно звернути особливу увагу на контакти з людьми, які мали подібні ознаки (особи з інфекційними хворобами); на епізоди попередніх інструментальних обстежень; на малі оперативні втручання (екстракція зубів, розтин гнійних утворень шкіри тощо); нещодавні подорожі, особливо в ендемічні регіони (малярія, туберкульоз тощо); контакти з тваринами. Опитування хворого повинно включати обов'язково виявлення можливого захворювання на патологію кишечника, лімфому, ревматизм (або іншу ревматичну хворобу). Обов'язково з'ясувати, чи приймає пацієнт ліки. З

сімейного анамнезу необхідне опитування щодо спадкової хвороби з лихоманкою (сімейна середземноморська гарячка — «періодична» хвороба).

Огляд хворого передбачає можливе виявлення травм шкірного покриву, наявності гнійної інфекції (стрептодермія, фурункульоз) шкіри, різноманітної висипки; наявності слідів внутрішньовенних ін'єкцій (наркомани).

За відсутності ознак хвороби необхідно призначити загальний аналіз крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), посів крові і сечі на стерильність, загальний аналіз сечі, оглядову рентгенографію органів грудної клітки, реакцію Манту, електроліти, біохімічний аналіз крові з рутинним набором показників (печінкові проби, протеїнограма).

Загальний аналіз крові відразу надає багато інформації щодо шляхів диференціально-діагностичного пошуку етіологічного чинника ЛНЕ (табл. 4).

Застосування інструментальних методів дослідження повинно залежати від даних анамнезу та фізикального обстеження пацієнта, а не від пасивного дотримання алгоритму. З візуалізуючих методів обстеження застосовуються рентгенологічні, ультразвукові, радіонуклідні та інші методи (деякі приклади застосування візуалізуючих методах наведені в табл. 5).

Більш інвазивні тести, такі як люмбальна пункція або біопсія (нирки, кісткового мозку, лімфатичних вузлів), показані тоді, коли наявна відповідна клініка захворювання або джерело лихоманки залишається невідомим, незважаючи на ретельне обстеження.

Таблиця 3. Ліки, що спричиняють лихоманку (адаптовано за Roth A.E., Basello G.M., 2003)

Назва лікарського засобу	Найуживаніші ліки в нефрологічній практиці
Алопуринол	+
Ацетилсаліцилова кислота	+++
Гепарин	+
Гідралазин	-
Гіпотіазид	+++
Еритроміцин	+
Ізоніазид	-/+
Ібупрофен	+
Каптоприл	++
Клофібрат	++
Метилдопа	+
Метоклопрамід	+
Нефідипін	+++
Новокаїнамід	-/+
Пеніцилін	+
Фурадонін	++
Хінідин	-/+
Циметидин	-/+
Препарати впливу на центральну нервову систему (карбамазепін, галоперидол, хлорпромазин та ін.)	+

У разі, якщо етіологічний чинник не буде встановлений, необхідно проводити комп'ютерну томографію органів черевної порожнини (з контрастуванням) та зарахувати пацієнта до відповідної категорії захворювань з формулюванням попереднього діагнозу [2].

На рис. 1 надається алгоритм діагностики ЛНЕ при інфекційних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії.

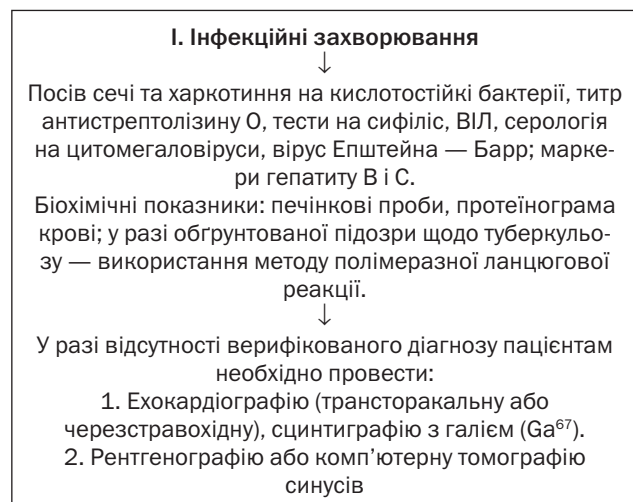


Рисунок 1. Алгоритм діагностики ЛНЕ при інфекційних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії

На рис. 2 надається алгоритм діагностики ЛНЕ при злоякісних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії.

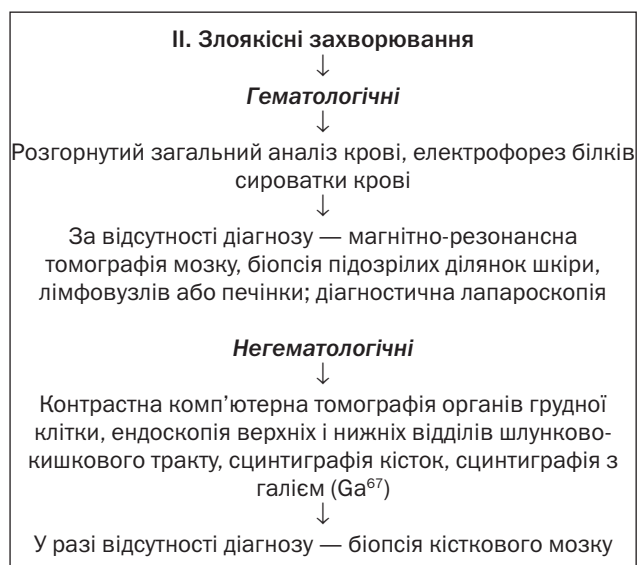


Рисунок 2. Алгоритм діагностики ЛНЕ при злоякісних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії

На рис. 3 надається алгоритм діагностики ЛНЕ при ревматичних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії.

Таблиця 4. Діагностичний пошук етіологічного чинника ЛНЕ за показниками периферичної крові

Зміни показників периферичної крові	Можливі захворювання з ЛНЕ
Анемія	Ревматичні хвороби Злоякісні пухлини Сепсис (бактеріальний ендокардит) Хвороби крові (лейкози)
Нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом вліво та патологічною зернистістю нейтрофілів	Запальний інфекційний процес
Нейтропенія	Інфекційний процес
Лімфоцитоз	Цитомегаловірусна інфекція Вірус Епштейна — Барр Лейкози
Лейкоцитоз з «молодими» клітинами до появи мієлоцитів	Захворювання крові
Агранулоцитоз	Лейкози Інфекційні хвороби
Еозинофілія	Лихоманка медикаментозного походження Злоякісні новоутворення (рідше — лімфосаркома, лейкози)

Таблиця 5. Інструментальні методи обстеження у пацієнтів із ЛНЕ

Метод обстеження	Можливий діагноз
Рентгенографія органів грудної клітки	Туберкульоз, злоякісна пухлина, пневмоцистна пневмонія
Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з контрастуванням	Злоякісна пухлина, абсцес
Магнітно-резонансна томографія	Злоякісна пухлина. Запальний процес
Ехокардіографія	Бактеріальний ендокардит
Ультразвукове дослідження нирок з доплерографією	Тромбоз глибоких вен

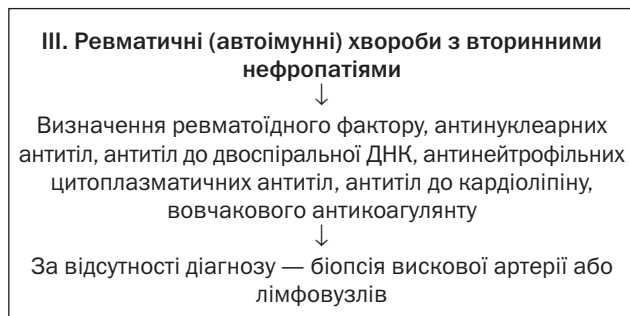


Рисунок 3. Алгоритм діагностики ЛНЕ при ревматичних хворобах, що призвели до розвитку нефропатії

На рис. 4 надається алгоритм діагностики ЛНЕ при інших хворобах, що призвели до розвитку нефропатії.

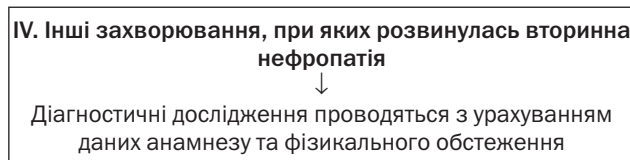


Рисунок 4. Алгоритм діагностики ЛНЕ при інших хворобах, що призвели до розвитку нефропатії

Г.В. Дзяк і А.М. Василенко (2015) пропонують проводити діагностику ЛНЕ в три етапи, зі специфічним алгоритмом пошукових методів.

Перший етап — верифікація інфекційних вогнищ на базі даних про загальні ознаки інфекційних захворювань (озноб, пітливість, інтоксикація, запальна відповідь периферичної крові та ймовірні ознаки сепсису — повторні озноби, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, поліорганні ураження тощо) та проведення лабораторних і інструментальних методів обстеження.

Другий етап — виключення онкологічного захворювання, підозра щодо якого виникає при вираженій інтоксикації, відсутності гострих запальних змін у периферичній крові та збільшення ШОЕ; появі мігруючих тромбофлебітів на тлі гіперкоагуляції; розвитку анемії; можливій появі паранеопластичних ознак (узлова еритема, склеродермія, остеоартропатії, нефропатія). Найчастіше лихоманковий синдром притаманний пухлинам нирок і печінки, саркомам, мієломній хворобі. Лихоманка з ознобами притаманна лімфомам, лімфосаркомам, гіпернефромі. Особлива проблема, на думку авторів, — рання діагностика лейкозів, оскільки лихоманка та погіршення загального стану хворого не має лабораторних підтверджень аж до появи бластних клітин у периферичній крові. Часто стан розцінюється як септичний з відповідним необґрунтованим призначенням протизапальних та антибактеріальних препаратів. На цьому етапі обстеження рекомендується на тлі рутинних аналізів крові, сечі і біо-

хімії крові визначати онкомаркери щодо окремих видів пухлинного процесу:

- α -фетопротеїн (первинний рак печінки);
- СА 19-9 (рак підшлункової залози);
- СЕА (рак товстого кишечника);
- PSA (рак передміхурової залози).

Інструментальні методи дослідження включають ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, лімфовузлів грудної клітки; біопсію лімфовузлів; лапароскопію.

Третій етап — виключення ревматичних захворювань. При обстеженні для верифікації діагнозу використовують серологічні (імунологічні) дослідження з визначенням показників, притаманних окремим видам захворювань. Але найскладніше діагностується хвороба Стілла (ювенільний ревматоїдний артрит) з тривалою лихоманкою без характерних лабораторних ознак.

Не можна не погодитись з думкою авторів [1] щодо застосування при діагностиці ЛНЕ не тотального, а селективного обстеження відповідно до клінічної ситуації. Особливо це має значення в нефрологічній практиці, коли необхідно якнайшвидше встановити патогенез нефропатії, особливо в разі тяжкого її перебігу (протеїнурія переважанення при мієломі, нефротичний синдром, швидке падіння функції нирок, формування артеріальної гіпертензії; розвиток гострого ушкодження нирок (міоглобінурична нирка при дерматоміозиті); активність захворювання, на тлі якого розвинулась нефропатія). Вже на перших етапах діагностики хвороби найбільш інформативними є серологічні (імунологічні) дослідження, іноді — інструментальні (біопсія).

У практиці нефролога питання призначення терапії лихоманкового стану набуває актуальності з огляду на необхідність максимально швидкої верифікації захворювання, яке призвело до розвитку нефропатії, неможливість застосування майже всіх протизапальних препаратів з огляду на їх вторинні ефекти, що посилюються в умовах ураження нирок, часто — їх нефротоксичність; залежність дози медичних препаратів від функціонального стану нирок.

До встановлення етіологічного чинника лихоманки не можна призначати антибактеріальну терапію, яка може значно погіршити перебіг таких ревматичних хвороб, як СЧВ, ниркові васкуліти, а необґрунтоване призначення кортикостероїдів може призвести до генералізації інфекції. У той же час при вагомих підозрах на ревматичну природу хвороби (ревматична поліміалгія, дерматоміозит та ін.) або лімфопроліферативне захворювання можливе призначення глюкокортикоїдів *ex juvantibus* з діагностичною метою та можливою антифебрильною дією. Лікар-нефролог повинен також мати інформацію щодо туберкулоstaticчної дії фторхінолонів III–IV покоління і не застосовувати їх у разі ЛНЕ до встановлення етіологічного чинника.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Дзяк Г.В., Василенко А.М., Потобашиный В.А., Василенко В.А. Лихорадка неясного генеза. Принципы диагностического поиска // *Здоровье Украины*. — 2015. — № 4. — С. 22-24.

2. Roth A.R., Basello G.M. Approach to the Adult Patient with fever of Unknown Origin // *Am. Fam. Physician*. — 2003. — № 68. — P. 2223-2228.

Отримано 02.10.16 ■

Таран Е.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии, г. Киев, Украина

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА С ПАТОЛОГИЕЙ ПОЧЕК И ЛИХОРАДКОЙ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Резюме. Установление причины лихорадки неясной этиологии — достаточно сложный процесс, который в практике врача предполагает знание диагностических алгоритмов для установления этиологии болезни, сопровождающейся лихорадкой. В практике нефролога назначение лечения лихорадочного синдрома приобретает актуальность с учетом необходимости максимально быстрой верификации диагноза заболевания, которое привело к развитию нефропатии,

невозможности применения всех противовоспалительных препаратов с учетом их вторичных эффектов, которые могут усиливаться в условиях поражения почек, часто — их нефротоксичности; а также зависимости дозы медицинских препаратов от функционального состояния почек.

Ключевые слова: лихорадка, классификация, этиологические факторы, диагностические алгоритмы, вторичные нефропатии, функциональное состояние почек.

Таран О.І.

Shupyk National Medical University of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

EXAMINATION OF A PATIENT WITH RENAL PATHOLOGY AND IDIOPATHIC FEVER

Summary. Determination of causes of idiopathic fever is a fairly complicated process that in medical practice requires knowledge of the diagnostic algorithms for determining disease etiology accompanied by fever. For a nephrologist, the choice of the febrile syndrome treatment becomes very important due to the need for a quick verification of the disease deemed responsible for the development of ne-

phropathy, the practitioner's inability to use most anti-inflammatory drugs due to their secondary effects that can also intensify under kidney failure, quite often due to their nephrotoxicity; and also due to the correlation of the drug dosage and the functional condition of kidneys.

Key words: fever, classification, etiologic factors, diagnostic algorithms, secondary nephropathies, renal functionality.