

Клиническое наблюдение пациента с лихорадкой неясного генеза

И.А.Викторова¹, Е.В.Романовская²,
С.Т.Мусин², Ю.Н.Захаревич¹

¹Омский государственный медицинский
университет Минздрава России, Омск

²Клинический медико-хирургический центр
Минздрава Омской области, Омск

Представлено клиническое наблюдение пациента с лихорадкой неясного генеза и полиорганными поражениями: легких, почек, сердца, системы крови. В спектре дифференциального диагноза рассматривались инфекционные, специфические и неспецифические воспалительные заболевания, ревматологическая и костномозговая патология. Для исключения системных васкулитов проведен анализ на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) к миелопероксидазе, который оказался отрицательным. Диагноз был поставлен лишь после смерти пациента при секционном исследовании: обнаружен гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера). Данное наблюдение демонстрирует, что проведение биопсии у пациента с лихорадкой неясного генеза и полиорганными поражениями могло стать решающим для прижизненной диагностики гранулематоза Вегенера, особенно в случаях отсутствия патогномичного поражения ЛОР-органов и отрицательных АНЦА.

Ключевые слова: лихорадка неясного генеза, гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз Вегенера.

Clinical Observation of a Patient with Fever of Unknown Origin

I.A.Victorova¹, E.V.Romanovskaya², S.T.Musin²,
Zakharevich¹

¹Omsk State Medical University of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Omsk

²Clinical Medical and Surgical Center of the
Ministry of Health of the Omsk Region, Omsk

This article presents a clinical observation of a patient with fever of unknown origin and lesions in multiple organs: lungs, kidneys, heart and circulatory system. Infectious, specific and nonspecific inflammatory diseases, rheumatological and bone marrow pathologies were considered in differential diagnosis. Analysis of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against myeloperoxidase was performed to exclude systemic vasculitis, which gave negative results. Definitive diagnosis (Granulomatosis with polyangiitis) was specified only after autopsy. This clinical observation demonstrates that a biopsy in patients with fever of unclear genesis and multiorgan lesions could be crucial for

timely diagnosis of granulomatosis with polyangiitis, especially in cases of absence of otorhinolaryngological symptoms and negative ANCA tests.

Keywords: fever of unknown origin, granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis.

Пациент И. 80 лет поступил с жалобами на лихорадку до 39,5°C, общую слабость, кашель с трудно отделяемой гнойной мокротой.

Считал себя больным с ноября 2016 г., когда повысилась температура тела до 39,5°C, появилась общая слабость, кашель с трудно отделяемой мокротой. С 6 декабря 2016 г. 12 дней находился на стационарном лечении в торакальном отделении с диагнозом «Внебольничная двухсторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность II. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) 3 стадии, обострение. Буллезная эмфизема легких. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Стенокардия, функциональный класс (ФК) 2. Постинфарктный кардиосклероз без уточнения срока давности (ПКИС БДУ). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), 2-я стадия. ФК 3. Артериальная гипертензия 3, риск 4». Выписан в удовлетворительном состоянии. Дома лихорадка продолжалась, и 30 декабря 2016 г. вновь госпитализирован в торакальное отделение с диагнозом «Инфекционный эндокардит. ХОБЛ 3 стадии, обострение. Буллезная эмфизема легких». Пациент обсужден на консилиуме в связи с продолжающейся высокой лихорадкой и неэффективностью антибиотикотерапии. Решением консилиума определено выполнить лапароскопию для исключения аппендикулярного инфильтрата, гангренозного холецистита и другой острой хирургической патологии. Лапароскопия: данных за хирургическую патологию нет. Пациент переведен в отделение терапии для дальнейшего лечения, где лечился 20 дней с диагнозом «Инфекционный эндокардит, хроническое течение, с поражением аортального клапана. ИБС. Ишемическая кардиомиопатия. Недостаточность митрального, аортального, трикуспидального клапанов. Формирующийся стеноз аортального клапана». Выписан домой по настойчивой просьбе. Дома вновь беспокоила высокая лихорадка, обратился к пульмонологу, госпитализирован в отделение терапии другого лечебного учреждения. Диагноз «Лихорадка неясного генеза. ХОБЛ 3 стадии, обострение. Буллезная эмфизема. Хроническое легочное сердце. Декомпенсация. Дыхательная недостаточность II (ДН). ИБС. ПКИС БДУ. Артериальная гипертензия III стадия, риск 4 (очень высокий). Аортальный порок сердца: стеноз и недостаточность. ХСН IIА ФК III. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Хронический цистит. Хронический пиелонефрит. Хроническая болезнь почек (ХБП). Стадия 4. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 25 мл/мин/1,73 м². Анемия тяжелой степени. Дисциркуляторная энцефалопатия 2-й стадии на фоне церебросклероза. Постинсультные кистозно-атрофические изменения головного мозга. Хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1–2-й степени. Искривление носовой перегородки. Хронический субатрофический фарингит. Фокальные изменения щитовидной железы. Эутиреоз клинически».

Консультирован инфекционистом. Диагноз: «Лихорадка неясного генеза. Лимфоаденопатия неуточненная. Лимфогранулематоз?». Рекомендовано: реакция агглютинации с туляремийным диагностикумом, иммуноферментный анализ на ВИЧ, реакцию

Заболевание	Распространенность (на 1 000 000 населения)	Средний возраст начала заболевания, годы	Доля мужчин среди заболевших, %	Преобладающая география
Гранулематоз с полиангиитом	8,5 (2–12)	45 (1–76)	64	Северная Европа

Поражаемые органы	Частота поражения в процентах
Кожа	30–60%
Почки	50–80%
Легкие	60–80%
ЛОР – органы	80–90%
Суставы	50–80%
Периферическая нервная система	10–50%
Орган зрения	30–60%
Желудочно-кишечный тракт	<10%
Сердце	5–15%

Райта–Хедельсона, кровь на малярию (толстая капля), мочу и мокроту на кислостойчивые микобактерии, ревмотесты.

Консультирован онкологом. Диагноз: «Анемия тяжелой степени неясного генеза. Лихорадка неясного генеза. Внутригрудная лимфоаденопатия». Рекомендованы: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости, органов грудной полости с контрастированием, проба Манту, диаскин-тест, консультация фтизиатра, гематолога. Ультразвуковое исследование щитовидной железы, кровь на СА-19-9, СЕА, АФП, ПСА.

Консультирован доцентом кафедры. Диагноз: «Клинических и эхокардиографических данных за инфекционный эндокардит нет. Нельзя исключить злокачественное новообразование простаты».

Консультирован оториноларингологом. Диагноз: Хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1–2-й степени. Искривление носовой перегородки. Хронический субатрофический фарингит. Рекомендовано: ингаляции физиологическим раствором, влажный туалет носа, консультация сурдолога.

Консультация ревматолога: В настоящее время данных за ревматологические заболевания нет.

Консультирован эндокринологом. Диагноз: «Фокальные изменения щитовидной железы. Эутиреоз клинически. Транзиторная гипергликемия на фоне лихорадки? Сахарный диабет?» Рекомендовано: тиреотропный гормон, свободный тироксин, антитела к тиреоидной пероксидазе, гликемический профиль, гликированный гемоглобин, контроль УЗИ щитовидной железы 1 раз в год.

Врачебный консилиум. Учитывая суточные разбросы температуры в 2–3°C с ознобами, лейкоцитозом, анемией, складывается впечатление о гнойном локализованном процессе. Осумкованная эмпиема плевры? Рассматривалась возможность проведения видеоторакоскопии с удалением гнояника. Оценен риск и возможность осложнений при видеоторакоскопии: первым этапом обследования рекомендовано выполнить УЗИ плевральных полостей – пункцию под контролем УЗИ, санационную бронхоскопию.

Выполнена плевральная пункция. Получен серозный экссудат до 50 мл. Взят на исследование. Данные за эмпиему плевральной полости нет. Цитология плевральной жидкости: аморфные массы. Кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. Плевральная жидкость: бесцветная со сгустком, мутная, без осадка, лейкоциты – скопления в сгустке, эритро-

циты 10–20 в поле зрения, сегментоядерные лейкоциты – 41 в поле зрения, лимфоциты – 38 в поле зрения, эозинофилы – 21 в поле зрения.

Лабораторные и инструментальные методы исследования представлены ниже.

В общем анализе крови в динамике наблюдается анемия тяжелой степени тяжести, эритропения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, снижение уровня гематокрита, ускорение скорости оседания эритроцитов.

В общем анализе мочи в динамике отмечались протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, наличие гиалиновых и зернистых цилиндров.

Биохимический анализ крови в динамике показал нарастание уровня мочевины и креатинина, высокий уровень С-реактивного белка, дефицит железа – 3,98 мкмоль/л, ферритин – 445 нг/мл, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки.

Моча на степень бактериурии: бактериурия не выявлена.

Исследование тиреотропного гормона – 1,59 мIU/мл, антител к тиреопероксидазе – 17,62 мIU/мл, АФП – 0,736 нг/мл, СА 19-9 – 94,1 U/мл. Кровь на ВИЧ – отрицательно.

Коагулограмма: протромбиновое время по Квику – 88%, международное нормализованное отношение – 1,05, активированное частичное тромбопластиновое время – 33,0 сек, фибриноген – 9,0 г/л.

Электрофорез белков: альбумины – 39,79%, α_1 – 6,23, α_2 – 14,61%, β – 17,08%, γ – 22,29%.

Антинейтрофильные антитела к миелопероксидазе отрицательные.

Манту, диаскин – тест отрицательные на разных руках.

Кровь на гемокультуру и грибы: бактериемия не выявлена.

Кровь на анаэробную микрофлору: рост микрофлоры не выявлен.

Посев мокроты: *Candida albicans* 1×10^4 , *Serratia marcescens* 1×10^4 .

Электрокардиограмма: синусовая тахикардия – 100 в минуту. Резкое отклонение электрической оси QRS влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии левых отделов сердца. Нельзя исключить очаговые изменения в области перегородки.

Фиброгастроудоденоскопия. Кандидоз пищевода. Тест на *H. pylori* положительный.

УЗИ. Заключение: Гепатомегалия. Диффузные изменения печени. Кистозные образования печени. Застой желчи в желчном пузыре. Диффузные изменения поджелудочной железы. Уплотнение чашечно-лоханочной системы обеих почек.

УЗИ щитовидной железы. Заключение: Диффузные изменения щитовидной железы. Узел в правой доле щитовидной железы. Кистозные образования в обеих долях.

УЗИ плевральной полости. Заключение: в плевральной полости слева, по лопаточной линии определяется свободная жидкость в небольшом количестве.

МСКТ органов брюшной полости. Признаки инволютивных изменений поджелудочной железы. Гепатомегалия. Атерокальциноз брюшного отдела аорты и крупных сосудов брюшной полости.

Эхокардиография. Заключение: диффузные склерогенные изменения сердца с дилатацией полостей,

Таблица 3. Эпитопная специфичность антинейтрофильных цитоплазматических антител при различных заболеваниях [3, 4]		
Тип свечения (НИФ)	Специфичность АНЦА (ИФА)	Заболевания (частота выявления)
Цитоплазматическое цАНЦА	Протеиназа-3	Гранулематоз с полиангиитом (+++) Микроскопический полиангиит (++) Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (редко) Подострый бактериальный эндокардит (редко) Туберкулез (редко)
	Белок, повышающий проницаемость (BPI)	Муковисцидоз (+) Инфекции (+) Болезнь Крона (+) Неспецифический язвенный колит (+) Первичный склерозирующий холангит (+)
Перинуклеарное пАНЦА	Миелопероксидаза	Микроскопический полиангиит (++) Иммунонегативный гломерулонефрит (++) Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (+) Гранулематоз с полиангиитом (редко) Эхинококкоз (редко)
Перинуклеарное или атипичное	Катепсин G	Системная красная волчанка, синдром Шегрена (+) Синдром Фелти (+)
	Лактоферрин	Ревматоидный артрит(+) Неспецифический язвенный колит (+) Первичный склерозирующий холангит (+) Эхинококкоз (редко)
	Лизоцим	Ревматоидный артрит(+) Неспецифический язвенный колит (+)

с гипертрофией стенок левого желудочка. Признаки диастолической дисфункции левого желудочка I типа. Аортальный стеноз. Формирующаяся аортальная недостаточность. Признаки легочной гипертензии. Признаки перенесенного перикардита. Фракция выброса – 68%.

МСКТ органов грудной клетки. Заключение: Состояние после плевральной пункции слева. Признаки ХОБЛ. Буллезная эмфизема. Левосторонний гидроторакс с признаками осумкования. Перикардит. Лимфаденопатия. Атерокальциноз грудного отдела аорты и крупных коронарных сосудов.

Фибробронхоскопия. Заключение: Диффузный двухсторонний эндобронхит.

Стерильная пункция. Пунктат костного мозга умеренно клеточный, содержит много жировых пространств. Гранулоцитарный росток расширен до 83,2%, сегментоядерные нейтрофилы увеличены до 36,2%. Лимфоциты – 1,8 %, моноциты – 2,0%. Эритроидный росток представлен на 12,2 % всеми переходными формами. Тип кроветворения нормобластический. Миелокариоцитов – 8–10 в препарате. Встречаются свободнолежащие тромбоциты скоплениями в умеренном количестве.

Пациент скончался при явлениях нарастающей легочной, почечной и сердечной недостаточности. Клинико-патологоанатомический эпикриз. Первоначальной причиной смерти (основным заболеванием) И.А., 80 лет, является гранулематоз Вегенера с полиангиитом, с преимущественным поражением легких, почек. Изменения в сосудах имеют разную давность, распространенность и характер воспалительной реакции. В почках преобладает панваскулит с поражением средних артерий и артериол, капилляров с некрозами стенки, диффузной полиморфноклеточной инфильтрацией с наличием гигантоклеточных гранул, периваскулярными некрозами и распространенными воспалительными инфильтратами. В легких поражения в сосудах представлены преимущественно склерозирующим артериитом с резким утолщением стенок артерий, в просвете их расположены окклюзивные и пристеночные организованные тромбы с реваскуляризацией. Проявления экс-

судативно-некротического тромбоваскулита обнаружены в миокарде, селезенке и лимфатических узлах.

Тяжесть состояния и клинические проявления обусловлены множественностью органных поражений. Течение заболевания осложнилось комплексом недостаточностей: хроническая дыхательная недостаточность (диффузный интерстициальный и периваскулярный пневмосклероз, фиброз плевры, фиброзная облитерация плевральных полостей), почечная недостаточность (некротизирующий гломерулонефрит), хроническая сердечная недостаточность (диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, асептический пристеночный тромбоз клапанного эндокарда, гидроторакс слева, гидроперикард, гемосидероз селезенки, мускатная печень), хроническая анемия тяжелой степени тяжести. Доминирующим в танатогенезе является легочно-сердечная недостаточность (непосредственная причина смерти больного).

Обсуждение

В последние годы отмечается четкая тенденция к увеличению числа больных гранулематозом с полиангиитом, как выявляемых первично, так и наблюдающихся длительно [1].

Гранулематоз с полиангиитом – особая модель аутоиммунной патологии человека, для которой характерна двойственность воспалительных реакций, патогенетически связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [2]. Некротизирующее воспаление преимущественно сосудов мелкого калибра, с одной стороны, и своеобразная гранулематозная воспалительная реакция с другой – не развиваются параллельно, проявляя различную степень выраженности в разных органах и системах организма и своеобразии у каждого пациента [2]. Эпидемиология данного заболевания представлена в табл. 1 [1].

К васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами относят микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа – Стросса). В настоящее время гранулематоз с полиангиитом, согласно классифика-

ции системных васкулитов (Согласительная Конференция в Чэпел Хилле, 2012), относится к васкулитам мелких сосудов, которые характеризуются поражением интрапаренхимальных артерий, артериол, капилляров, венул, с возможным вовлечением артерий и вен среднего калибра [3].

Клиническая картина гранулематоза с полиангиитом сильно варьирует и зависит от степени поражения того или иного органа (табл. 2).

Больных беспокоят неспецифические симптомы: головная боль, потеря аппетита, резко выраженная слабость и лихорадка (повышение температуры выше 38° С). Характерны изменения лабораторных показателей: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов, повышение уровня СРБ.

У 50–70% пациентов возможно выявить антинейтрофильные цитоплазматические антитела, являющиеся также и фактором неблагоприятного прогноза заболевания. Для гранулематоза с полиангиитом высокочувствительны и специфичны (>90%) антинейтрофильные цитоплазматические антитела с цитоплазматическим типом иммунофлюоресцентного свечения (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 (табл. 3). Решающее значение для постановки данного диагноза имеет биопсия. «Золотым стандартом» диагностики служит выявление гистологических признаков васкулита: рауси – иммунного (иммунонегативного) гломерулонефрита, некротизирующего васкулита любой локализации, при этом значение биопсии различных органов неодинаково.

Решающее значение в диагностике АНЦА-ассоциированных системных васкулитов принадлежит детальному клиническому обследованию пациентов с выявлением патогномоничных симптомов заболевания.

Таким образом, клинические критерии гранулематоза с полиангиитом являются неспецифическими. Наиболее ценное в диагностике – морфологическое исследование с определением эпитопной специфичности АНЦА для широкой практики остается недо-

ступным. Поскольку АНЦА не всегда выявляются при системных васкулитах, они не включены в критерии диагноза ни для одного системного васкулита, что не всегда известно врачам и не учитывается на практике. Анализ данного клинического наблюдения показал, что отрицательный результат на антинейтрофильные цитоплазматические антитела не должен останавливать дальнейшее обследование на системные васкулиты, а следующим этапом должна быть прицельная биопсия, эффективность которой определяется местом и обширностью взятия материала для получения правильного результата.

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов: клинические рекомендации / сост. Е. Л. Насонов [и др.]. – М.: – 2013. – 29 с. / *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniu sistemnih vasculitov: clinicheskie rekomendacii / sost. E.L. Nasonov [i dr]. M.: 2013; 29. [in Russian]*
2. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Науч-практич ревматол. – 2012. – Т. 50, № 6. – С. 19–28. / *Becetova T.V. Granulematoz s polyangiitom patogeneticheski svjazannyj s antinejtrofilnymi citoplazmaticsikimi antitelami: osobennosti klinicheskogo techeniya. Nauch-practich revmatol. – 2012; 50: 19–28. [in Russian]*
3. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты: клинические рекомендации / сост. Е. Л. Насонов. Т.В.Бекетова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 46 с. / *ANCA-associirovannye sisemnyje vaskuliti: clinicheskie rekomendacii / sost E.L.Nasonov T.V.Becetova. M.: Geotar -Media, 2014. – 46 s. [in Russian]*
4. Ходош Э.М., Крутько В.С., Ефремова О.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и системные васкулиты: многосторонний взгляд на проблему. Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2017. – № 39. – С. 40–54. / *Hodosch E.M. Granulemaroz s polyangiitom (Vegenera) i sistemnyje vaskuliti: mnogostoronnij vzglyad na problemu/ E.M. Hodosch V.C. Ktutiko, O.A. Efremova Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2017; 39: 40–54. [in Russian]*

Сведения об авторах:

Викторова Инна Анатольевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, главный внештатный специалист по общей врачебной практике Министерства здравоохранения Омской области, председатель общества семейных врачей Омской области

Романовская Елена Викторовна – заместитель главного врача по терапии и восстановительному лечению бюджетного учреждения здравоохранения Омской области (БУЗОО) Клинический медико-хирургический центр Минздрава Омской области

Мусин Сергей Талгатович – заведующий отделением терапии БУЗОО Клинический медико-хирургический центр Минздрава Омской области

Захаревич Юлия Николаевна – клинический ординатор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск