

## ОБСТЕЖЕННЯ ДОРΟΣЛОГО ПАЦІЄНТА З ГАРЯЧКОЮ НЕВІДОМОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Approach to the Adult Patient with Fever of Unknown Origin  
A. R. Roth, G. M. Basello  
Am Fam Physician 2003;68:2223-8

### Скорочений виклад

Дорослі пацієнти часто звертаються до сімейного лікаря з приводу гарячки більш як 38,3 °С. У більшості випадків діагноз встановлюється легко на основі клініки та сфокусованого фізикального обстеження. Іноді для підтвердження діагнозу достатньо простих тестів, таких як розгорнутий аналіз крові чи посів сечі на стерильність. Найчастіше як етіологічний чинник виявляють вірусне захворювання (наприклад, ГРВІ), що, як звичайно, минає протягом двох тижнів. Якщо ж гарячка утримується довше, слід провести докладніше діагностичне обстеження. Хоч у деяких випадках тривала гарячка є проявом серйозного захворювання, більшість з них вдається діагностувати та лікувати.

### Визначення та класифікація

Гарячка невідомої етіології (ГНЕ) — наявність температури тіла більш як 38,3 °С під час кількох вимірювань протягом трьох тижнів за відсутності чітко встановленого діагнозу, незважаючи на однотижневе обстеження у стаціонарі (R. G. Petersdorf et al., 1961). Залежно від характеристики хворих потенційні етіологічні чинники ГНЕ поділяють на чотири категорії: класичні, нозокоміальні, імунodefіцитні та пов'язані з ВІЛ, кожна з яких потребує іншої диференціальної діагностики і, відповідно, відмінної схеми обстеження хворого (таблиця 1).

Таблиця 1.  
Класифікація категорій гарячки невідомої етіології  
(за D. T. Durack et al., 1991)

Категорія ГНЕ	Визначення	Основні етіологічні чинники
Класична	Гарячка > 38,3 °С Тривалість > 3 тижнів Обстеження протягом щонайменше 3 візитів у поліклініці або 3 дб у стаціонарі	Інфекція, злаякісне або колагенове судинне захворювання
Нозокоміальна	Гарячка > 38,3 °С Пацієнт перебуває в лікарні протягом ≥24 годин, проте під час госпіталізації не було гарячки або він був в інкубаційному періоді Обстеження щонайменше протягом 3 дб	Ентероколіт, викликаний <i>Clostridium difficile</i> , побічна дія ліків, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), септичний тромбофлебіт, синусит
Імунodefіцитна (нейтропенічна)	Гарячка > 38,3 °С Кількість нейтрофілів ≥ 500 на мм <sup>3</sup> Обстеження щонайменше протягом 3 дб	Опортуністичні бактеріальні інфекції, аспергільоз, кандидоз, вірус герпесу
Пов'язана з ВІЛ	Гарячка > 38,3 °С Тривалість > 4 тижнів для амбулаторних та > 3 дб — для стаціонарних хворих Підтверджена ВІЛ-інфекція	Цитомегаловірус, комплекс <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , пневмонія, викликана <i>Pneumocystis carinii</i> , побічна дія ліків, саркома Капоші, лімфома

### **Класична категорія**

Класична категорія етіологічних чинників включає пацієнтів, які відповідають класичним критеріям ГНЕ, нині наголос роблять на обстеженні цих колись цілком здорових хворих в амбулаторних умовах. Згідно з оновленими критеріями ГНЕ, обстеження без виявлення етіології гарячки повинно тривати щонайменше три дні у стаціонарних умовах, або протягом трьох амбулаторних візитів, або протягом одного тижня логічного та інтенсивного амбулаторного обстеження. Найчастіше така ГНЕ спричинюється інфекцією, злоякісним або колагеновим судинним захворюванням.

### **Нозокоміальна категорія**

Нозокоміальна ГНЕ — гарячка, що виникає кілька разів у пацієнта, який був госпіталізований більш як 24 години тому і в якого на момент госпіталізації не було явних ознак інфекції. Для встановлення цього діагнозу необхідне обстеження протягом як мінімум трьох днів без виявлення етіології гарячки. Захворювання, які спричиняють нозокоміальну ГНЕ, включають септичний тромбофлебіт, ТЕЛА, ентероколіт, спричинений *Clostridium difficile*, та побічну дію ліків. У хворих з назогастральними або назотрахеальними трубками причиною гарячки може бути синусит.

### **Імунодефіцитна категорія**

Імунодефіцитна (нейтропенічна) ГНЕ — рецидивуюча гарячка в пацієнтів, у яких кількість нейтрофілів менша як  $500 \text{ на мм}^3$ , а обстеження протягом трьох днів не дозволило встановити її причину. У більшості таких випадків виявляють опортуністичну бактеріальну інфекцію. Цих хворих, як звичайно, лікують антибіотиками широкого спектра дії для усунення найбільш імовірних патогенів. Також слід виключити приховану грибкову інфекцію, зокрема гепатолієнальний кандидоз та аспергільоз. Рідше збудником є вірус простого герпесу, проте ця інфекція проявляється характерними змінами на шкірі.

### **Етіологія, пов'язана з ВІЛ**

ГНЕ, пов'язана з ВІЛ, — рецидивуюча гарячка протягом чотирьох тижнів в амбулаторного або протягом трьох днів — у госпіталізованого хворого з ВІЛ-інфекцією. Хоча гостра ВІЛ-інфекція залишається важливою етіологією класичної ГНЕ, вірус також підвищує сприйнятливість хворих до опортуністичних інфекцій. Диференціальна діагностика ГНЕ у ВІЛ-позитивних пацієнтів включає такі інфекційні чинники, як комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare*, пневмонію, викликану *Pneumocystis carinii*, та цитомегаловірус. Важливо взяти до уваги і географічні чинники: наприклад, пацієнти, які живуть на південному заході США, більш сприйнятливі до кокцидіомікозу. Неінфекційна етіологія ГНЕ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією трапляється рідше і включає лімфоми, саркому Капоші та побічну дію ліків.

### **Диференціальна діагностика**

Для диференціальної діагностики чинники ГНЕ поділяють на чотири основні підгрупи: інфекційні (трапляються найчастіше), злоякісні, аутоімунні та інші фактори (таблиця 2).

### **Інфекційні етіологічні чинники**

З багатьох інфекційних чинників ГНЕ найчастіше трапляється туберкульоз (особливо позалегеновий) та абсцес таза або черевної порожнини. Абсцес чере-

Таблиця 2.

## Найчастіші етіологічні чинники гарячки невідомої етіології

## Інфекційні захворювання

- Туберкульоз (особливо позалегеневий)
- Абсцес черевної порожнини
- Абсцес таза
- Абсцес зуба
- Ендокардит
- Остеомієліт
- Синусит
- Цитомегаловірус
- Вірус Епштейна-Барра
- Вірус імунодефіциту людини
- Хвороба Лайма
- Простатит
- Синусит

## Злоякісні захворювання

- Хронічний лейкоз
- Лімфома
- Метастатичний рак
- Нирковоклітинний рак
- Карцинома товстого кишечника
- Гепатома
- Мієлодиспластичні синдроми
- Карцинома підшлункової залози
- Саркоми

## Аутоімунні захворювання

- Прояви ювенільного ревматоїдного артриту (хвороба Стілла) в дорослих
- Ревматична поліміальгія
- Темпоральний артеріт
- Ревматоїдний артрит
- Ревматична гарячка
- Запальні захворювання кишечника
- Синдром Рейтера
- Системний червоний вовчак
- Васкуліти

## Інші захворювання

- Побічна дія ліків
- Ускладнення цирозу
- Агравация хворого
- Гепатит (алкогольний, гранульоматозний або люпоїдний)
- Тромбоз глибоких вен
- Саркоїдоз

вної порожнини може бути наслідком перфорації порожнинних органів (наприклад, при апендициті), дивертикуліту, злоякісного захворювання або травми. Слід також мати на увазі інші часті інфекційні захворювання: підгострий бактеріальний ендокардит, синусит, остеомієліт та абсцес зуба. Чим довше триває гарячка, тим менша імовірність її інфекційної етіології. У пацієнтів з довготривалою ГНЕ слід виключити наявність злоякісного новоутвору або агравації.

### Злоякісні захворювання

У зв'язку із зростанням популяції людей похилого віку, а також враховуючи досягнення в діагностиці та лікуванні захворювань, характерних для літніх пацієнтів, у таких хворих серед етіологічних чинників на перше місце вийшли злоякісні хвороби. У пацієнтів із ГНЕ часто виявляють такі новоутвори, які важко діагностувати: хронічний лейкоз, лімфоми, гіпернефрому (нирковоклітинний рак) та метастатичний рак.

### Аутоімунні захворювання

Раніше з ГНЕ часто були пов'язані такі запальні захворювання, як ревматоїдний артрит та ревматична гарячка, проте тепер завдяки досягненням у серологічній діагностиці їх стали діагностувати значно скоріше. Нині найчастішими аутоімунними чинниками ГНЕ є прояви ювенільного ревматоїдного артриту (хвороба Стілла) в дорослих та темпоральний артеріїт, оскільки їх важко виявити навіть за допомогою лабораторних тестів.

У хворих віком більш як 65 років з ГНЕ найчастіше пов'язані такі полісистемні аутоімунні захворювання, як висковий артеріїт та ревматична поліміалгія. Хворим похилого віку з симптоматикою, характерною для вискового артеріїту, та підвищенням ШОЕ слід виконати біопсію вискової артерії.

### Інші захворювання

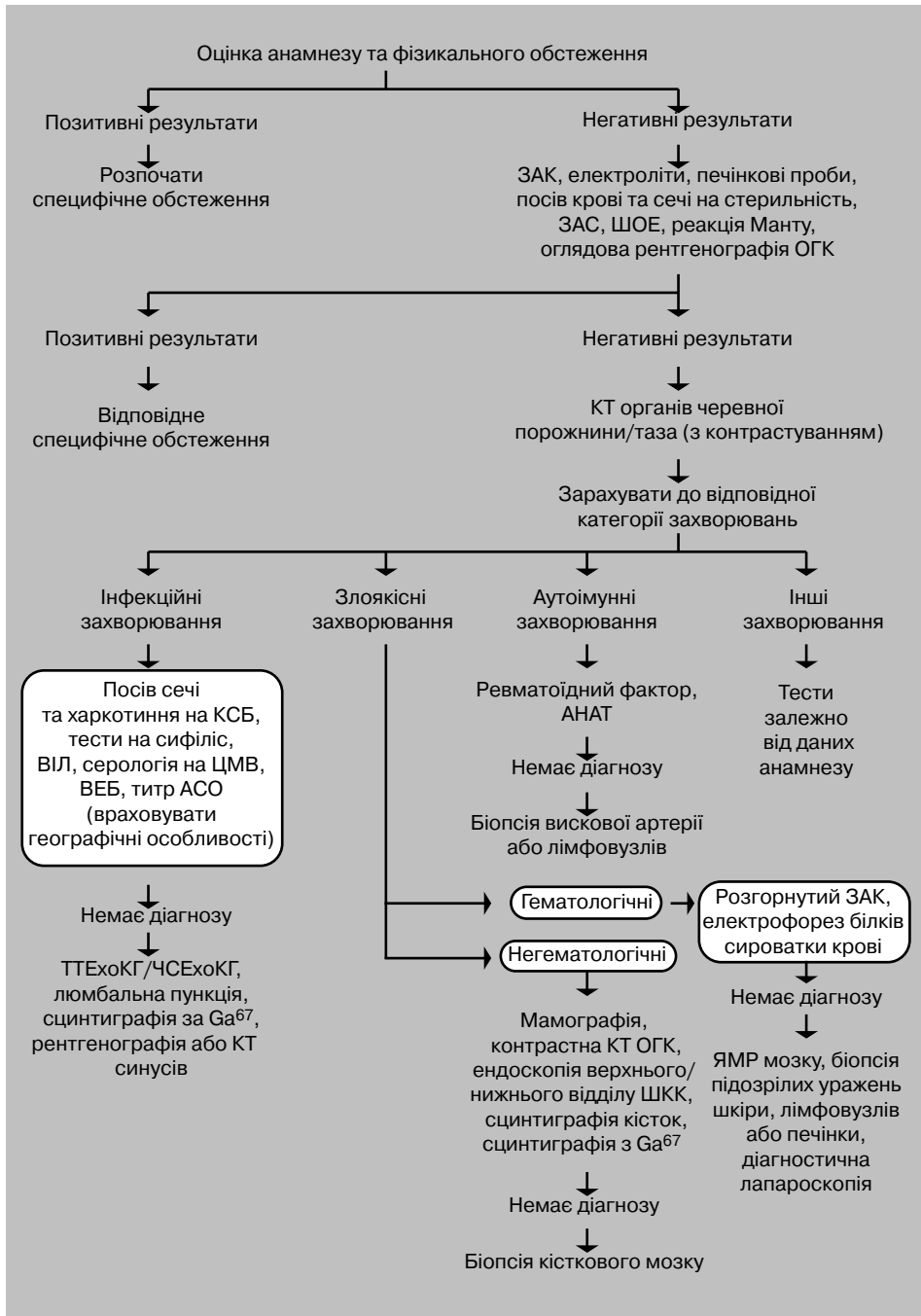
ГНЕ можуть спричинювати багато інших нозологій, найчастішою з яких є побічна дія ліків (таблиця 3). Ускладнення цирозу та гепатиту (алкогольного, гранульоматозного або люпоїдного) також є потенційними чинниками ГНЕ. У відповідних пацієнтів слід виключити тромбоз глибоких вен за допомогою ультразвукового дослідження з доплерографією (хоча це рідкісна причина ГНЕ). У хворих з хоча б мінімальною медичною освітою та гарячкою тривалістю більш як 6 місяців необхідно виключити агравацію. У 20% випадків ГНЕ не вдається встановити точний діагноз, проте такі пацієнти, як звичайно, мають сприятливий прогноз.

### Обстеження хворих з ГНЕ

У хворого з гарячкою передусім слід зібрати докладний анамнез, провести фізикальне обстеження та відповідні лабораторні тести. У міру того, як вимальо-

Таблиця 3.  
Ліки, які часто  
викликають гарячку

- Алопуринол
- Каптоприл
- Циметидин
- Клофібрат
- Еритроміцин
- Гепарин
- Гідралазин
- Гіпотіазид
- Ізоніазид
- Меперидин (демерол)
- Метилдопа
- Ніфедипін
- Фурадонін
- Пеніцилін
- Дифенін (фенітоїн)
- Новокаїнамід
- Хінідин



**Рисунок 1.** Алгоритм діагностики гарячки невідомої етіології.

Пояснення до рис. 1. ЗАК — загальний аналіз крові, ЗАС — загальний аналіз сечі, КТ — комп'ютерна томографія, КСБ — кислостійкі бактерії, ЦМВ — цитомегаловірус, ВЕБ — вірус Епштейна-Барра, АСО — антистрептолізин О, АНАТ — антинуклеарні антитіла, ОГК — органи грудної клітки, ТТЕхоКГ — трансторакальна ехокардіографія, ЧСЕхоКГ — черезстравохідна ехокардіографія.

вується певний здогад щодо етіології гарячки, збирання анамнезу та фізикальне обстеження слід повторити. Перший крок — підтвердити анамнез гарячки та задокументувати її тип. Виявлення класичного типу гарячки (інтермітуючої, постійної), невідповідності між пульсом та температурою може бути корисним, проте рідко допомагає встановити діагноз.

Під час збирання анамнезу слід звернути особливу увагу на нещодавні подорожі, умови праці, контакти з тваринами та особами, у яких була подібна симптоматика. У пацієнтів, які повернулися з ендемічних щодо туберкульозу та малярії регіонів, треба виключити ці захворювання. Також у відповідних хворих необхідно виключити захворювання, характерні для власників тварин.

Під час збирання сімейного анамнезу слід виключити спадкову етіологію гарячки, наприклад сімейну середземноморську гарячку<sup>1</sup>. Серед даних анамнезу необхідно звернути увагу на наявність лімфоми, ревматизму та патології черевної порожнини (наприклад, запального захворювання кишечника), рецидив якого може викликати гарячку. У хворих, які приймають ліки, слід виключити появу гарячки як побічної дії препарату.

Під час фізикального обстеження не завжди відразу можна виявити діагностичні «підказки», тому важливо повторити обстеження, звертаючи особливу увагу на стан шкіри, слизових оболонок та лімфатичної системи. План візуалізаційних методів обстеження повинен залежати в основному від даних анамнезу та фізикального обстеження (наприклад, шум у серці при негативному результаті посіву крові на стерильність є показанням для проведення звичайної і, при потребі, чезрестравохідної ехокардіографії), а не від пасивного дотримання алгоритму, по-

**Таблиця 4.**  
**Візуалізаційні методи обстеження у хворих з ГНЕ**

Метод обстеження	Можливий діагноз
Оглядова рентгенографія органів грудної клітки	Туберкульоз, злюкисне захворювання, пневмонія, викликана <i>Pneumocystis carinii</i>
КТ органів черевної порожнини або таза з контрастуванням	Абсцес, злюкисне захворювання
Сцинтиграфія з галієм-67	Інфекція, злюкисне захворювання
Тест з лейкоцитами, поміченими індієм	Прихована септицемія
Сцинтиграфія з технецієм-99m	Гостра інфекція або запальні процеси кісток та м'яких тканин
ЯМР мозку	Злюкисне захворювання, аутоімунні захворювання
Позитрон-емісійна томографія	Злюкисне захворювання, запальний процес
Звичайна або чезрестравохідна ехокардіографія	Бактеріальний ендокардит
Ультразвукове дослідження вен з доплерографією	Тромбоз глибоких вен

<sup>1</sup> Характеризується короткотривалими рецидивами гарячки та болю в животі, грудях або суглобах з еритемою, подібною на бешиху. — Прим. перекл.

даного на рисунку 1. Ендокардит можна підтвердити за допомогою двох великих та 6 малих клінічних критеріїв за Дюком.

Результати попередніх тестів (розгорнутий аналіз крові, ШОЕ, печінкові проби, розгорнутий аналіз сечі, посіви основних середовищ організму на стерильність) допомагають зарахувати клінічний випадок до певної підгрупи ГНЕ та продовжити більш специфічне обстеження, уникаючи випадкового призначення дорогих або інвазивних тестів.

Реакція Манту — недорогий скринінговий тест, який слід проводити у всіх пацієнтів з ГНЕ, в анамнезі яких не було позитивного його результату. Проте позитивна реакція сама по собі не дає змоги встановити діагноз активного туберкульозу. Для скринінгу можливого вогнища інфекції, колагенових судинних або злоякісних захворювань необхідно зробити оглядову рентгенографію органів грудної клітки. Якщо попередні обстеження не дають змоги виявити джерело гарячки, залежно від клініки слід провести більш специфічні тести: серологію, УЗД, КТ, ЯМР та радіонуклідну сцинтиграфію.

Якщо під час первинного обстеження виникає відповідна підозра, за допомогою УЗД або КТ органів черевної порожнини чи таза можна відразу виключити такі часті причини ГНЕ, як абсцес та злоякісне захворювання органів черевної порожнини.

ЯМР слід застосовувати для остаточної верифікації діагнозу, виявленого іншими методами обстеження, або якщо етіологія гарячки залишається невідомою. Для виявлення запальних захворювань або пухлин, не видимих на КТ, показане радіонуклідне сканування з галієм-67, технецієм-99m або лейкоцитами, поміченими індієм, хоча цими тестами не можна діагностувати колагенові судинні та деякі інші захворювання (таблиця 4).

Для діагностики запальних захворювань кишечника та саркоїдозу показане ендоскопічне обстеження. Нещодавно з'явився новий діагностичний тест для обстеження хворих з ГНЕ — позитрон-емісійна томографія (ПЕТ), яка з високим ступенем імовірності дозволяє виключити запальну етіологію гарячки. Проте ще недостатньо даних для оцінки, наскільки застосування цього дорогого і рідкісного методу виправдане для обстеження хворих з ГНЕ.

Більш інвазивні тести, такі як люмбальна пункція або біопсія кісткового мозку, печінки або лімфовузлів, показані тоді, коли наявна відповідна клініка або якщо джерело гарячки залишається невідомим, незважаючи на ретельне обстеження. Якщо остаточної діагноз таки не встановлено і клінічний випадок виглядає складним, може бути корисною консультація інфекціоніста, ревматолога або онколога.