

УДК 616-039 + 616-079.3

DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-3-273-278

ТРУДНОСТИ И ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВОПРИЧИНЫ ЛИХОРАДКИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**DIFFICULTIES AND MISTAKES IN THE DIAGNOSIS OF THE ROOT CAUSES OF FEVER OF UNKNOWN GENESIS (CLINICAL CASE)****И.А. Викторова¹, В.В. Голошубина¹, И.А. Гришечкина¹, С.С. Бунова²
I.A. Viktorova¹, V.V. Goloshubina¹, I.A. Grishechkina¹, S.S. Bunova²**¹ Омский государственный медицинский университет
Россия, 655099, г. Омск, ул. Ленина, 12² Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85¹ Omsk State Medical University, 12 Lenina St, Omsk, 644099, Russia² Belgorod National Research University,
85 Pobeda St, Belgorod, 308015, Russia

E-mail: vic-inna@mail.ru

Аннотация

Рассматривается клинический случай лихорадки неясного генеза у пациента 80 лет, который находился на лечении в стационаре (торакальное, хирургическое, терапевтическое отделения) в течение 4 месяцев с диагнозом «лихорадка неясного генеза. Хроническая обструктивная болезнь лёгких 3-й стадии, обострение. Буллёзная эмфизема. Хроническое лёгочное сердце, декомпенсация. Дыхательная недостаточность II. Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз без дополнительных уточнений. Артериальная гипертензия, III стадия, риск 4 (очень высокий). Аортальный порок сердца: стеноз и недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность IIA ФК III. Желчекаменная болезнь. Хронический калькулёзный холецистит. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Хронический цистит. Хронический пиелонефрит. Хроническая болезнь почек. Стадия 4. Скорость клубочковой фильтрации 25 мл/мин/1,73 м². Анемия тяжёлой степени» и скончался при явлениях нарастающей полиорганной недостаточности. Анализируются ошибки прижизненной диагностики системных васкулитов, в частности гранулематоза Вегенера. Подчеркивается важность проведения расширенного определения антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), в частности, к протеиназе-3. Отмечено, что проведение биопсии у пациента с лихорадкой неясного генеза и полиорганными поражениями так же, как и расширенное исследование спектра АНЦА, могло стать решающим моментом в прижизненной диагностике гранулематоза Вегенера. Делается вывод, что отрицательный результат на АНЦА к миелопероксидазе не должен останавливать дальнейший диагностический поиск.

Abstract

A clinical case of fever of unknown origin in a 80-year-old patient who was treated in the hospital (thoracic, surgical, therapeutic department) for 4 months with a diagnosis of fever of unknown genesis. Chronic obstructive pulmonary disease Stage 3, exacerbation. Bullous emphysema. Chronic pulmonary heart decompensation. Respiratory failure II. Coronary heart disease. Postinfarction cardiosclerosis without further elaboration. Arterial hypertension, stage III, risk 4 (very high). Aortic heart disease: stenosis and insufficiency. Chronic heart failure IIA FC III. Cholelithiasis. Chronic calculous cholecystitis. Benign prostatic hyperplasia. Chronic cystitis. Chronic pyelonephritis. Chronic kidney disease. Stage 4. Glomerular filtration rate 25 ml/min/1,73 m². Anemia is severe, and died with symptoms of increasing multiorgan failure is considered. The errors of the lifetime diagnosis of systemic vasculitis, in particular Wegener's granulomatosis, are analyzed. The importance of an expanded



definition of antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) is emphasized, in particular, to proteinase-3. It was noted that a biopsy in a patient with a fever of unknown genesis and multiorgan lesions, as well as an extended study of the spectrum of the ANCA, could be a decisive factor in the lifetime diagnosis of Wegener's granulomatosis. It is concluded that a negative result on ANCA to myeloperoxidase should not stop further diagnostic search.

Ключевые слова: лихорадка неясного генеза, системные васкулиты, гранулематоз Вегенера, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), протеиназа-3.

Keywords: fever of unknown genesis, systemic vasculitis, Wegener's granulomatosis, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), proteinase-3.

Актуальность

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – особая модель аутоиммунной патологии человека, для которой характерна двойственность воспалительных реакций, патогенетически связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [Lie, 1997; Баранов, 2007; Бекетова, 2012]. Первые три наблюдения описаны в 1937 г. F. Wegener [Wegener, 1987]. Эта патология относится к группе редких заболеваний. Распространенность системных васкулитов составляет 0,4–14 случаев на 100 000 населения. Чаще болеют мужчины в возрасте 40–50 лет, однако описаны случаи возникновения данного заболевания у детей и подростков [Liebow, 1973; Tauber et al., 1999; Koldingsnes, Nossent, 2000].

Заболевание характеризуется распространённым некротизирующим процессом в кровеносных сосудах всех уровней с преимущественным поражением артерий мышечного типа и микроциркуляторного русла. Для ГПА типичен панартериит с распространением воспалительных явлений на все три оболочки сосуда. В исходе деструктивно-продуктивных васкулитов формируются гигантоклеточные гранулемы с последующей их деструкцией или некрозом [Насонов и др., 1999]. Важную роль в диагностике ГПА играет обнаружение ANCA (антител к цитоплазме нейтрофилов) в сыворотке крови у больных. Частота обнаружения сANCA (антитела к протеиназе 3 – PR3) и рANCA (антитела к миелопероксидазе – MPO) методом ELISA при гранулематозе Вегенера (ГВ) составляет 80 и 10 % соответственно (диагностическая чувствительность и специфичность метода: 63–91 и 95–99 % соответственно). Доказано, что ANCA являются не просто диагностическими маркерами: они участвуют в патогенезе заболевания. Разрешающим фактором *in vivo* может быть респираторная инфекция [Schreiber et al., 2003; Preston et al., 2009; Новиков и др., 2013]. Иммунологическое исследование сANCA в сыворотке крови подтверждает диагноз ГПА [Hattar, Oppermann, Ankele, 2010; Моисеев и др., 2014; Лопатина и др., 2018].

В последние годы отмечается чёткая тенденция к увеличению числа больных ГПА, как выявляемых первично, так и наблюдающихся длительно [Клинические рекомендации..., 2013], что подчеркивает актуальность данного наблюдения.

Цель: ознакомить врачей общей практики, терапевтов, ревматологов, инфекционистов, пульмонологов и других специалистов со случаем поздней диагностики гранулематоза с полиангиитом.

Материалы и методы: ретроспективный анализ истории болезни пациента с ГПА и обзор литературных данных.

Результаты

Под нашим наблюдением находился пациент 80 лет. Считал себя больным в течение месяца (с ноября 2016 года), когда повысилась температура тела до 39,5 °С, появилась общая слабость, усилился кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой.

С 6 декабря 2016 года в течение 12 дней находился на стационарном лечении в то-ракальном отделении с диагнозом «внебольничная двухсторонняя полисегментарная

пневмония. Дыхательная недостаточность II. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) 3-й стадии, обострение. Буллёзная эмфизема лёгких». Проводилось лечение двумя антибиотиками, выписан в удовлетворительном состоянии.

Через 2 месяца от начала заболевания. Дома лихорадка продолжалась, и 30 декабря 2016 года больной вновь госпитализирован в торакальное отделение с диагнозом «инфекционный эндокардит. ХОБЛ 3-й стадии, обострение. Буллёзная эмфизема лёгких». Состояние пациента обсуждалось на консилиуме в связи с продолжающейся высокой лихорадкой несмотря на несколько курсов антибиотикотерапии. Было решено выполнить лапароскопию для исключения аппендикулярного инфильтрата, гангренозного холецистита и другой хирургической патологии. При лапароскопии данных по хирургической патологии не получено.

Через 4 месяца от начала заболевания. Пациент переведён в отделение терапии с лихорадкой 39-40 °С, диагнозом «инфекционный эндокардит, хроническое течение, с поражением аортального клапана», где лечился 20 дней. Выписан домой по настойчивой просьбе. Дома вновь беспокоила высокая температура, госпитализирован в отделение терапии другого лечебного учреждения. Диагноз «лихорадка неясного генеза, ХОБЛ 3-й стадии, обострение. Буллёзная эмфизема. Хроническое лёгочное сердце, декомпенсация. Дыхательная недостаточность (ДН) II. ИБС. ПИКС БДУ. Артериальная гипертензия, III стадия, риск 4 (очень высокий). Аортальный порок сердца: стеноз и недостаточность. ХСН IIА ФК III. ЖКБ. Хронический калькулёзный 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 тяжёлой 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».

В общем анализе крови в динамике постоянно отмечалась анемия тяжёлой степени, эритропения, лейкоцитоз до $19,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз, снижение уровня гематокрита, ускорение скорости оседания эритроцитов до 77 мм/ч.

В общем анализе мочи постоянно выявлялись протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, наличие гиалиновых и зернистых цилиндров.

Биохимический анализ крови в динамике показал нарастание уровня мочевины и креатинина, снижение СКФ по СКД-ЕРІ до 20,04 мл/мин/1,73 м², высокий уровень С-реактивного белка, дефицит железа – 3,98 мкмоль/л, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки.

Выполнены посевы крови на анаэробную микрофлору, грибы, посев мокроты, результаты были отрицательными. Выполнены тест Манту и Диаскинтест, отрицательные на обеих руках. Анализ на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) к миелопероксидазе (МПО) у пациента был отрицательным.

Проконсультирован инфекционистом, онкологом, эндокринологом, оториноларингологом, ревматологом.

Исход заболевания. Пациент скончался при явлениях нарастающей полиорганной недостаточности. Клинико-патологоанатомический эпикриз. Первоначальной причиной смерти (основным заболеванием) больного И.Л. 80 лет являлся гранулематоз Вегенера с полиангиитом с преимущественным поражением лёгких и почек. Изменения в сосудах имели разную давность, распространённость и характер воспалительной реакции. В почках преобладал панваскулит с поражением средних артерий и артериол, капилляров с некрозами стенки, диффузной полиморфноклеточной инфильтрацией с наличием гигантоклеточных гранулем, периваскулярными некрозами и распространёнными воспалительными инфильтратами. В лёгких поражения в сосудах были представлены преимущественно склерозирующим артериитом с резким утолщением стенок артерий, в просвете их рас-



положены окклюзивные и пристеночные организованные тромбы с реваскуляризацией. Проявления экссудативно-некротического тромбоваскулита были обнаружены в миокарде, селезёнке и лимфатических узлах.

Клинические проявления и тяжесть состояния обусловлены множественностью органических поражений и полиорганной недостаточностью: хронической дыхательной недостаточностью (диффузным интерстициальным и периваскулярным пневмосклерозом, фиброзом плевры, фиброзной облитерацией плевральных полостей), почечной недостаточностью (некротизирующим гломерулонефритом), хронической сердечной недостаточностью (диффузным мелкоочаговым кардиосклерозом, асептическим пристеночным тромбозом клапанного эндокарда, гидротораксом слева, гидроперикардом, гемосидерозом селезёнки, мускатной печенью), хронической анемией тяжёлой степени. Доминирующим в танатогенезе является лёгочно-сердечная недостаточность – непосредственная причина смерти больного.

Обсуждение

Решающее значение в диагностике АНЦА ассоциированных системных васкулитов имеет детальное клиническое обследование пациентов с выявлением патогномичных симптомов заболевания. Данное наблюдение демонстрирует полиорганность поражения с преимущественным вовлечением лёгких (гнойный процесс) и почек (нарастающая недостаточность) на фоне высокой, резистентной к лечению антибиотиками лихорадки без типичного вовлечения ЛОР-органов, кожи.

Для ГПА высокочувствительны и специфичны (> 90 %) АНЦА с цитоплазматическим типом иммунофлюоресцентного свечения или антитела к протеиназе-3. У данного пациента был проведен анализ на АНЦА к МПО для исключения системных васкулитов, но не был проведен анализ на АНЦА к протеиназе-3, который оказывается более специфичен в данной ситуации. Полученный отрицательный результат на АНЦА к МПО послужил причиной отказа от дальнейшего диагностического поиска системных васкулитов. Не было учтено, что для постановки диагноза ГПА «золотым стандартом» служит биопсия с выявлением гистологических признаков васкулита: рауси-иммунного (иммунонегативного) гломерулонефрита, некротизирующего васкулита любой локализации. Однако наиболее ценное в диагностике морфологическое исследование с определением эпитопной специфичности АНЦА для широкой практики остается недоступным. Поскольку значение обычной биопсии различных органов неодинаково и не всегда дает положительный результат для диагностики, ревматолог не рекомендовал биопсию и не использовал этот шанс на пути к установлению диагноза. Специалистам ревматологам известно также, что АНЦА не включены в критерии диагноза ни для одного системного васкулита, так как не всегда выявляются при этих заболеваниях и не являются строго специфичными для конкретного системного васкулита. В связи с этим не было проведено расширенное определение АНЦА, в частности к протеиназе-3.

Однако проведение биопсии у пациента с лихорадкой неясного генеза и полиорганными поражениями, так же как и расширенное исследование спектра АНЦА (в частности, к протеиназе-3), могло стать решающим моментом в прижизненной диагностике гранулематоза Вегенера.

Выводы

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики системных васкулитов, обусловленные множественностью органических поражений.

Некротизирующий васкулит, в основе которого лежит гранулематозное воспаление преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, вены, артериолы, артерии и вены), протекающий с поражением различных органов и систем, требует проведения биопсии пораженного органа (почки, легких, кожи либо мышц).



В отношении пациента был проведен анализ на АНЦА к МПО для исключения системных васкулитов, но не был проведен анализ на АНЦА к протеиназе-3, который является специфичным для гранулематоза Вегенера.

Анализ данного клинического наблюдения показал, что отрицательный результат на АНЦА к МПО не должен останавливать дальнейшее обследование на системные васкулиты, а следующим этапом, даже в случаях отсутствия патогномичного поражения органов, должно быть исследование антител к протеиназе-3 и биопсия, эффективность которой определяется адекватным выбором места и обширностью взятия материала.

Список литературы

1. Баранов А.А. 2007. Легочные васкулиты. В кн.: Чучалин А.Г. Респираторная медицина: Баранов А.А. 2007. Легочные васкулиты. В кн.: Чучалин А.Г. Респираторная медицина: Руководство. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа. 108–132.
2. Бекетова Т.В. 2012. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология. 50 (6): 19–28.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов: клинические рекомендации. 2013. Сост. Е.Л. Насонов. М. 29.
4. Лопатина И.А., Моисеев С.В., Мезенцева М.В. 2018. Цитокиновый профиль у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Обзор литературы. Медицинское обозрение, 1 (II): 113–117.
5. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В. 2014. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. Клиническая фармакология и терапия. 23 (1): 44–50.
6. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. 1999. Васкулиты и васкулопатии: монография. Ярославль: Верхняя Волга. 616 с.
7. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. 2013. Современная номенклатура системных васкулитов. Клиническая фармакология и терапия, 22 (1): 70–74.
8. Hattar K., Oppermann S., Ankele C. 2010. C-ANCA-Induced Neutrophil-Mediated Lung Injury: A Model of Acute Wegener's Granulomatosis. Eur Respir J., 36 (1): 187–195.
9. Koldingsnes W., Nossent H. 2000. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. Arth Rheum, 43: 2481–2487.
10. Lie J.T. 1997. Wegener's Granulomatosis: Histological Documentation of Common and Uncommon Manifestations in 216 Patients. Vasa, 26 (4): 261–270.
11. Liebow A.A. 1973. The J. Burns Amberson Lecture – Pulmonary Angiitis and Granulomatosis. Am. Rev. Respir. Dis., 108 (1): 1–18.
12. Preston G.A., Ciavatta D., Yang J.J., Hewins P., Badhwar A., Jennette J.C. 2009. Normal Gene Silencing Mechanisms in Mature Neutrophils are Disrupted in ANCA Vasculitis. APMIS, 117: 122–123.
13. Schreiber A., Busjahn A., Luft F.C., Kettritz R. 2003. Membrane Expression of Proteinase 3 is Genetically Determined. J. Am. Soc. Nephrol., 14: 68–75.
14. Tauber E., Wojnarowski C., Horcher E., Dekan G., Frischer T. 1999. Necrotizing Sarcoid Granulomatosis in a 14-Yr-Old Female. Eur. Respir. J., 13: 703–705.
15. Wegener F. 1987. On Generalised Septic Vessel Diseases. Thorax, 42: 918–919.

References

1. Baranov A.A. 2007. Legochnye vaskulity [Pulmonary vasculitis]. V kn.: Chuchalin A.G. Respiratornaya medicina. Rukovodstvo [Respiratory Medicine: A Guide]. T. 2. M.: GEOTAR-Media. 108–132.
2. Beketova T.V. 2012. Granulematoz s poliangiitom, patogeneticheski svyazannyj s antinejtrofil'nymi tsitoplazmatichesкими antitelami: osobennosti klinicheskogo techeniya [Granulomatosis with



polyangiitis pathogenetically associated with antineutrophilic cytoplasmic antibodies: clinical features]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 50 (6): 19–28.

3. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sistemnykh vaskulitov: klinicheskie rekomendatsii* [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis: clinical recommendations]. 2013. Sost. E.L. Nasonov. M. 29.

4. Lopatina I.A., Moiseev S.V., Mezenceva M.V. 2018. Citokinovyy profil' u bol'nyh granulomatozom s poliangiitom (Vegenera). *Obzor literatury* [Cytokine profile in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener). Literature review]. *Meditsinskoe obozrenie*, 1 (II): 113–117.

5. Moiseev S.V., Novikov P.I., Meshkov A.D., Ivanickij L.V. 2014. ANCA-assotsiirovannyye vaskulity: spornyye voprosy klassifikatsii, diagnostiki i ocenki aktivnosti i sovremennyye podhody k lecheniyu [ANCA-associated vasculitis: controversial issues in the classification, diagnosis and assessment of activity and current treatment approaches]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 23 (1): 44–50.

6. Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. 1999. *Vaskulity i vaskulopatii: monografiya* [Vasculitis and vasculopathy: monograph]. Yaroslavl': Verkhnyaya Volga. 616.

7. Novikov P.I., Semenkova E.N., Moiseev S.V. 2013. *Sovremennaya nomenklatura sistemnykh vaskulitov* [Modern nomenclature of systemic vasculitis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 22 (1): 70–74.

8. Hattar K., Oppermann S., Ankele C. 2010. C-ANCA-Induced Neutrophil-Mediated Lung Injury: A Model of Acute Wegener's Granulomatosis. *Eur Respir J.*, 36 (1): 187–195.

9. Koldingsnes W., Nossent H. 2000. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arth Rheum*, 43: 2481–2487.

10. Lie J.T. 1997. Wegener's Granulomatosis: Histological Documentation of Common and Uncommon Manifestations in 216 Patients. *Vasa*, 26 (4): 261–270.

11. Liebow A.A. 1973. The J. Burns Amberson Lecture – Pulmonary Angiitis and Granulomatosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 108 (1): 1–18.

12. Preston G.A., Ciavatta D., Yang J.J., Hewins P., Badhwar A., Jennette J.C. 2009. Normal Gene Silencing Mechanisms in Mature Neutrophils are Disrupted in ANCA Vasculitis. *APMIS*, 117: 122–123.

13. Schreiber A., Busjahn A., Luft F.C., Kettritz R. 2003. Membrane Expression of Proteinase 3 is Genetically Determined. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 14: 68–75.

14. Tauber E., Wojnarowski C., Horcher E., Dekan G., Frischer T. 1999. Necrotizing Sarcoid Granulomatosis in a 14-Yr-Old Female. *Eur. Respir. J.*, 13: 703–705.

15. Wegener F. 1987. On Generalised Septic Vessel Diseases. *Thorax*, 42: 918–919.

Ссылка для цитирования статьи

Reference to article

Викторова И.А., Голошубина В.В., Гришечкина И.А., Бунова С.С. 2019. Трудности и ошибки в диагностике первопричины лихорадки неясного генеза (клинический случай). *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 42 (3): 273–278. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-3-273-278

Viktorova I.A., Goloshubina V.V., Grishechkina I.A., Bunova S.S. 2019. Difficulties and mistakes in the diagnosis of the root causes of fever of unknown genesis (clinical case). *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series*. 42 (3): 273–278 (in Russian). DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-3-273-278