

УДК 616-036.22

В. С. КОПЧА

/Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна/

Діагностичний пошук при тривалих гарячкових станах

Резюме

Термінами «тривалий субфебрилітет» і «тривала гарячка неясного генезу» (ТГНГ) позначають ситуації, що нерідко виникають у клінічній практиці, при яких підвищення температури тіла є основною або єдиною ознакою різних захворювань, діагноз яких залишається неясним після проведення звичайного, а у ряді випадків і додаткового обстеження. Спектр захворювань, які лежать в основі тривалого субфебрилітету і ТГНГ, достатньо широкий і включає різні хвороби інфекційної природи, злоякісні пухлини, системні васкуліти, а також інші різноманітні за своїм походженням недуги. В основі тривалої гарячки лежать звичайні захворювання з незвичайним перебігом. Діагностичний пошук при таких станах включає виявлення додаткових клініко-лабораторних ознак, які зумовлюють особливості цілеспрямованого обстеження пацієнтів з використанням найбільш інформативних для конкретної ситуації діагностичних методів. Питання про доцільність призначення лікування, зокрема пробного, до розшифровки тривалого субфебрилітету і ТГНГ має вирішуватися індивідуально, залежно від конкретної клінічної ситуації.

Ключові слова: тривалий субфебрилітет, тривала гарячка неясного генезу, дифдіагностика, лікування

Ще лікарям старовини було відомо, що підвищення температури тіла є однією з ознак багатьох захворювань, які часто називали просто «гарячкою». Після того, як в 1868 р. німецький клініцист Wunderlich вказав на значення вимірювання температури тіла, термометрія стала одним із небагатьох простих методів об'єктивізації і кількісної оцінки захворювання. Нині тривалі гарячки неясного генезу залишаються однією з важливих діагностичних проблем у клінічній практиці. Кожному клініцистові доводилося спостерігати не одного хворого з тривалою гарячкою, що є основною або єдиною ознакою захворювання, діагноз якого залишався неясним після здійснення звичайного, а у ряді випадків і додаткового обстеження.

Такі ситуації породжують ряд додаткових проблем, пов'язаних не тільки з неясністю діагнозу і затримкою лікування на невизначений термін, але й з тривалим перебуванням хворого в стаціонарі, великим об'ємом обстеження, нерідко дорогого, втратою довіри пацієнта до лікаря. У зв'язку з цим, для позначення подібних ситуацій і виділення їх в особливу групу, що вимагає специфічного підходу, був запропонований термін «гарячка неясного генезу». Він надійно увійшов до клінічного лексикону і набув поширення в медичній літературі.

Підвищення температури тіла, передусім субфебрильне, може тривати протягом багатьох місяців і навіть років. Ця єдина скарга хворого у деяких випадках призводить до психосоціальної дезадаптації. Така гарячка можлива у всіх вікових групах, починаючи з немовлят, але досі об'єктивних відомостей про поширеність цього симптому недостатньо. Здійснені останніми роками епідеміологічні дослідження дітей шкільного віку дозволили встановити, що поширеність тривалого субфебрилітету складає близько 20 %.

Серед дорослих тривалий субфебрилітет виявляють у жінок в 3 рази частіше, ніж у чоловіків, і пік його частоти припадає на вік від 20 до 40 років. Вважають, що останнім часом спостерігається збільшення частоти тривалого субфебрилітету як серед дорослого, так і серед дитячого населення [1].

Пацієнт з тривалою гарячкою завжди був для лікаря одним з найскладніших при діагностичному пошуку. В 1907 р. Richard C. Cabot проаналізував перебіг захворювання у 784 пацієнтів, у яких протягом 2 і більше тижнів відзначалася гарячка вище 99 F (37,2 C – прим. авт.), 91 % з числа цих пацієнтів перенесли одне з трьох захворювань: тифопаратифозне (75 %), сепсис (9 %) або туберкульоз (7 %). У середині 50-х років минулого століття було продовжено опис пацієнтів з тривалою гарячкою. Серед тих випадків, де діагноз був врешті-решт встановлений, найчастішими причинами такого стану були такі інфекційні захворювання, як сифіліс, ендокардит, бруцельоз, туберкульоз.

У 1961 р. Petersdorf і Beeson опублікували результати проспективного вивчення 100 історій хвороб пацієнтів з гарячкою. Автори дійшли висновку про те, що причини гарячки у більшості хворих були неінфекційними [2].

Нині нозологічна структура причин гарячки неясного генезу також зазнала змін. Так, знову зросла частка інфекційних хвороб (23–36 %), усе частіше почали фігурувати деякі форми інфекцій, що розвиваються на тлі імунodefіциту, а також нозокоміальні інфекції. На частку онкологічних захворювань припадає від 7 до 31 %, системних васкулітів – від 9 до 20 %, медикаментозної і нейтропенічної гарячки – по 3–5 %. Однак досі частота нерозшифрованих після ретельного обстеження пацієнтів ТГНГ коливається від 5 до 26 % і зумовлена, мабуть, особливостями та характером захворювання, рівнем обстеження, адекватністю та інформативністю використовуваних методів і багатьма іншими чинниками [3, 4]. У кожному конкретному випадку при гарячці неясного генезу має бути вироблений індивідуальний алгоритм діагностичного пошуку, що передбачає цілеспрямоване обстеження пацієнта з використанням найбільш інформативних у конкретній ситуації методів.

У звичайних умовах температура внутрішніх органів, крові й мозку людини підтримується на рівні 37 °C. Межі фізіологічних коливань цієї температури $\pm 1,5$ °C. Інтервал між нормальною і верхньою летальною температурою внутрішніх органів становить 6 °C.

Практично не сумісне з життям підвищення температури тіла людини вище 43 °С і зниження до рівня 23 °С.

Слід зазначити, що фізіологічні функції організму порушуються вже при зміні температури крові й внутрішніх органів на $\pm 2-2,5$ °С від нормального рівня. Такий вузький діапазон коливань, при якому зберігаються фізіологічні функції організму, підкреслює роль і значення процесів терморегуляції.

Контроль за урівноваженням процесів тепловіддачі та теплопродукції здійснюється центром терморегуляції, розташованим у преоптичній ділянці передньої частини гіпоталамуса. Нейрони в цій ділянці діють як термостат, що регулює теплопродукцію і тепловіддачу, що і підтримує нормальну температуру тіла. Інформація про температурний баланс організму надходить у центр терморегуляції, по-перше – через нейрони самого центру терморегуляції, по-друге – через нейрони температури крові, по-друге – від периферичних терморепторів [5–7].

Підвищення температури тіла – результат багатьох зовнішніх і внутрішніх стимулів, що впливають на тепловий центр. Найчастіше пусковою ланкою є екзогенні пірогени. До них належать інфекційні збудники (бактерії, віруси, гриби) та їх токсини, продукти розпаду білків (некрози, гематоми, гемоліз, пухлинний розпад), алергени, імунні комплекси, медикаменти й різні пірогенні субстанції. Екзогенні пірогени впливають на тепловий центр гіпоталамуса не прямо, а опосередковано через ендогенний піроген – низькомолекулярний білок інтерлейкін-1.

Оскільки гарячка є неспецифічною захисною і пристосувальною реакцією організму, то причини, що її викликають, дуже різноманітні. Так, виділяють понад 200 станів, які можуть супроводжуватися гарячкою невідомого походження [8]. Для практичних цілей прийнято розрізняти *інфекційну гарячку*, яка виникає при інфекційних захворюваннях, розвивається у відповідь на дію пірогенів вірусної або бактерійної природи, і *неінфекційну*, що спричиняється різними тканинними пошкодженнями (забій, некроз, асептичне запалення, гемоліз), порушеннями функції центральної нервової системи – ЦНС (крововилив, пухлина, травма, набряк мозку), психогенного генезу (невроз, психічні розлади, емоційне напруження), рефлексорного (больовий синдром), ендокринного (гіпертиреоз, феохромоцитома), використанні деяких лікарських препаратів. Гарячка в цих випадках обумовлена міграцією лейкоцитів, що продукують лейкоцитарний піроген [9].

Таким чином, механізм виникнення гарячки при інфекційних і неінфекційних захворюваннях однаковий. Це положення пояснює схожу клінічну симптоматику більшості хвороб, що супроводжуються гарячкою, і зумовлює значні труднощі при диференційній діагностиці. Поділ на «інфекційні» та «неінфекційні» гарячкові захворювання важливий в організаційному аспекті, оскільки лікування таких хворих здійснюється в різних клініках, крім того, при інфекційних захворюваннях може виникнути потреба в організації протиепідемічних заходів.

У зв'язку зі значною частотою гарячки при багатьох хворобах диференційно-діагностичного значення набуває не стільки сам факт наявності (або відсутності) гарячки, скільки ряд її особливостей (початок, висота, тип температурної кривої, терміни появи органних уражень та ін.).

Є такі найважливіші механізми формування тривалої гарячки:

1. Пірогенний механізм (95-97 %):

- інфекційні захворювання (35-40 %),
- злоякісні новоутворення (25-30 %),
- імунотоксичні захворювання (20-25 %),
- захворювання змішаної природи (8-10 %).

2. Порушення терморегуляції (2-5 %):

- гіпоталамічний синдром,
- гіпоталамопатія з розладом терморегуляції,
- функціональні розлади терморегуляції,
- органічні ураження головного мозку (травми, інсульт, запалення, пухлина).

3. Штучна гарячка (0,1-1 %) – помилкова і ятрогенна (наприклад, у зв'язку із застосуванням пірогеналу, продигозану та ін.) [9, 10].

Попри велику кількість публікацій, присвячених проблемі тривалих гарячок нез'ясованої етіології, можна звернути увагу на численні розбіжності у тлумаченні таких ситуацій, що стаються передусім через неправильний вибір критеріїв, використовуваних для класифікації зазначених хворих. Тому для характеристики тривалих гарячок загальноприйнятими орієнтирами є висота температури тіла, її тривалість, а також інтенсивність обстеження пацієнта.

Тривалий субфебрилітет – коливання температури тіла в межах від 37 до 38 °С, що тривають більше 2 тижнів, нерідко протягом багатьох місяців і, навіть, років [1].

Тривала гарячка неясного генезу – підйоми температури тіла вище 38,3 °С, що тривають більше 3 тижнів, за відсутності діагнозу захворювання після однотижневого інтенсивного обстеження з використанням рутинних методів [2, 4].

Такі жорсткі критерії виключають з цієї категорії хворих із загальновідомими бактерійними і вірусними інфекціями, з очевидним діагнозом, а також осіб, в яких гарячка є наслідком етіологічно не зв'язаних захворювань. Прикладом може бути хворий з фебрилітетом після інфаркту міокарда, в якого розвивається тромбоз, що супроводжується гарячкою, а потім відбуваються множинні емболії гілок легеневої артерії, що також призводить до підвищення температури тіла.

Захворювання, що перебігають з тривалим субфебрилітетом, на нашу думку, зручно згруповані у такій класифікації [1].

I. Які не супроводжуються запальними зрушеннями у крові (ШОЕ, рівень фібриногену, α_2 -глобулінів, С-реактивного білка):

- 1) нейроциркуляторна дистонія;
- 2) постінфекційний субфебрилітет;
- 3) передменструальний синдром;
- 4) гіпоталамічний синдром з порушенням терморегуляції;
- 5) гіпертиреоз;
- 6) субфебрилітет неінфекційного походження при деяких внутрішніх захворюваннях (хронічна залізодефіцитна анемія, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, бронхіальна астма);

7) артифіціальний субфебрилітет – симуляція, агравація, нерідко на тлі психопатичних розладів особи (наприклад, синдром Мюнхгаузена).

II. Супроводжуються запальними змінами:

A. Інфекційно-запальний субфебрилітет:

- 1). малосимптомні вогнища хронічної неспецифічної інфекції:

- а) урогенітальні,
- б) бронхогенні,
- в) ендокринні та ін.;

2). форми туберкульозу, що важко виявляються:

- а) у мезентеріальних лімфатичних вузлах,
- б) у бронхопальмональних лімфатичних вузлах,
- в) інші позалегенові форми туберкульозу;

3). форми рідкісних специфічних інфекцій, які складно розпізнати:

- а) деякі форми бруцельозу,
- б) деякі форми токсоплазмозу,
- в) деякі форми інфекційного мононуклеозу, в т.ч. такі, які перебігають з гранулематозним гепатитом і деякі інші.

Б. Субфебрилітет імуновідновної природи (захворювання з чітким імунним компонентом патогенезу, які тимчасово маніфестують лише субфебрилітетом):

- 1). COVID-19 і Long COVID,
- 2). хронічний гепатит будь-якої природи,
- 3). запальні захворювання кишечника (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона та ін.),
- 4). системні захворювання сполучної тканини,
- 5). ювенільна форма ревматоїдного артриту, хвороба Бехтерева.

В. Субфебрилітет як паранеопластична реакція:

- 1). лімфогранулематоз та інші лімфоми,
- 2). злоякісні новоутворення будь-якої невідновленої локалізації (нирки, кишечник, геніталії та ін.).

Тривалі гарячки зумовлені безліччю причин. Тому всеосяжної уніфікованої схеми діагностичного пошуку немає. Повинні враховуватися і ретельно вивчатися всі можливі захворювання, але першими слід верифікувати найчастіші. На думку більшості авторів, під діагнозом ТГНГ в 75-85 % випадків замаскована «велика трійка»:

- у 25-40 % випадків виявляють інфекцію (туберкульоз, інфекційний ендокардит, гнійний холецистохолангіт, пієлонефрит, абсцеси черевної порожнини, септичний тромбоемболіт вен таза, цитомегаловірусна інфекція, Епштейна-Барр-вірусна інфекція, первинна ВІЛ-інфекція тощо);
- 10-30 % – злоякісні пухлини (лімфома, лейкемія, рак яєчників, нирковоклітинна карцинома, пухлини травного каналу тощо);
- 10-20 % – дифузні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, переміжний артеріїт, хвороба Стілла та ін.).

Серед інших причин ТГНГ називають медикаментозну гарячку, повторні емболії легеневої артерії, запальні захворювання кишечника (особливо тонкого), саркоїдоз. Іноді, передусім у жінок молодого віку, «причиною» гарячкового стану може бути симуляція [3, 4].

Натепер використовують таку етіологічну класифікацію ТГНГ.

I. Інфекційні хвороби

А. Гранулематозні інфекції:

- 1) туберкульоз,
- 2) глибокі мікози,
- 3) атипіві мікобактеріози.

Б. Гнійні інфекції:

- 1) інфекційні процеси у верхньому відділі черевної порожнини:
 - а) холецистит (калькульозний), емпієма жовчного міхура,
 - б) холангіт,

- в) абсцес печінки,
- г) абсцес сальникової сумки,
- д) піддіафрагмальний абсцес,
- е) абсцес селезінки;

2) інфекційні процеси в нижньому відділі черевної порожнини:

- а) дивертикуліт,
 - б) апендицит;
- 3) запальні захворювання органів тазової порожнини;
- 4) інфекційні хвороби сечових шляхів:
- а) пієлонефрит,
 - б) внутрішньонирковий абсцес,
 - в) пренирковий абсцес,
 - г) обструкція сечоводу,
 - д) абсцес простати;
 - 5) синусит;
 - 6) остеомієліт.

В. Внутрішньосудинні інфекції:

- 1) інфекційний ендокардит (гострий і підгострий),
- 2) інфекційні ускладнення, зумовлені катетерами, розташованими всередині судин.

Г. Бактеріємії без чіткого первинного вогнища:

- 1) менінгококцемія,
- 2) гонококцемія,
- 3) вібріоз,
- 4) лістеріоз,
- 5) бруцельоз,
- 6) коліподібна бактеріємія у хворих з цирозами.

Д. Інфекції, спричинені вірусами, рикетсіями і хламідіями:

- 1) інфекційний мононуклеоз,
- 2) цитомегаловірусна інфекція,
- 3) гепатит,
- 4) захворювання, спричинені вірусом Коксаки групи В,
- 5) гарячка Ку (включаючи ендокардит),
- 6) орнітоз.

Е. Паразитарні хвороби:

- 1) амебіаз,
- 2) малярія,
- 3) трихіноз.

Є. Хвороби, спричинені спірохетами:

- 1) лептоспіроз,
- 2) епідемічний поворотний тиф.

II. Новоутворення

А. Пухлини однорідної щільності (локалізовані):

- 1) в нирках,
- 2) в легенях,
- 3) в підшлунковій залозі,
- 4) в печінці,
- 5) в товстій кишці,
- 6) міксому передсердя.

Б. Метастатичні пухлини:

- 1) з травного каналу,
- 2) з легень, нирок, кістки, шийки матки, яєчника,
- 3) меланома,
- 4) саркома.

В. Пухлини ретикулоендотеліальної системи:

- 1) хвороба Ходжкіна,
- 2) неходжкінська лімфома,
- 3) злоякісний гастродитоз,
- 4) імунобластна лімфаденопатія,
- 5) лімфоматозний гранулематоз,
- 6) синдром шкірно-слизового лімфовузла (у дітей).

III. Хвороби, що характеризуються системним запаленням сполучної тканини

- А. Ревматизм.*
Б. Системний червоний вовчак.
В. Ревматоїдний артрит (особливо хвороба Стілла).
Г. Гігантоклітинний артрит (ревматична поліміалгія).
Д. Алергічний васкуліт.
Е. Вузликівий періартеріїт.
Є. Гранулематоз Вегенера.
Ж. Панартеріїт та інші захворювання сполучної тканини.

IV. Гранулематози

- А. Хвороба Крона (регіонарний ентерит).*
Б. Гранулематозний гепатит.
В. Саркоїдоз.
Г. Вузлова еритема.

V. Інші захворювання

- А. Медикаментозна гарячка.*
Б. Емболія легеневої артерії.
В. Тиреоїдит.
Г. Гемолітичні анемії.
Д. Приховані травми з кровотечею в замкнені простори (гематоми).
Е. Розшарувальні аневризми (з інфікуванням або без нього).
Є. Хвороба Уїгла.

VI. Спадкові хвороби і захворювання обміну речовин

- А. Сімейна середземноморська гарячка.*
Б. Гіпертригліцеридемія і гіперхолестеринемія.
В. Хвороба Фабрі.

VII. Психогенні гарячки

- А. Звична гіпертермія.*
Б. Штучна гарячка.

VIII. Періодичні гарячки (наприклад, циклічна нейтропенія)**IX. Порушення терморегуляції****X. Недіагностовані хвороби, що супроводжуються гарячкою**

- А. Такі, що минули:*
- 1) без лікування,
 - 2) після лікування антибіотиками,
 - 3) після лікування протизапальними препаратами.
- Б. Повторні:*
- 1) пригнічувані стероїдами [11].

До 10 % ТГНГ залишаються нерозшифрованими. Одна третина з них згодом минає самостійно. У такому разі ТГНГ слід розцінювати як нерозшифровану інфекцію. В одній третині через якийсь час з'являється додаткова ознака недуги, а ще у третини цих пацієнтів гарячка продовжується.

Окремо слід розглядати групу пацієнтів старше 65 років, оскільки в цьому віці ТГНГ трапляється найчастіше. В цілому причини гарячки у немолодих не відрізняються від всієї популяції.

Позалікарняні інфекції (абсцеси, туберкульоз, ендокардит, цитомегаловірусна інфекція) складають близько 33 %, онкозахворювання (перш за все лімфоми) – 24 %, системні васкуліти – 16 %. Звичайними для цієї групи є алкогольний гепатит і повторні легеневі емболії. Однак найчастішими причинами ТГНГ у статечному віці бувають лейкомія, лімфоми, абсцеси, туберкульоз, артеріїт скроневих артерій [4].

Гарячка неясної етіології може виникати гостро і відчуватися хворим або починатися непомітно. Гострий початок найчастіше пов'язаний з інфекційним процесом, непомітне підвищення температури найбільш характерне для хронічних захворювань.

Для гострої інфекційної гарячки крім гіпертермії характерний гострий початок, остуда з підвищенням температури тіла до 39 °С і вище, загальна слабкість, біль голови, біль у м'язах, суглобах, можливі збільшення лімфовузлів, нудота, блювання, менінгеальні симптоми, біль у горлі, очних яблуках, сірий колір шкірних покривів, блідість. Все це – ознаки інтоксикації, які не є патогномонічними для якого-небудь захворювання, і про це треба пам'ятати, оцінюючи стан хворого.

Гіпертермія, яка виникла гостро, часто супроводжується остудою – станом, при якому хворий відчуває внутрішнє тремтіння і холод, що не зникають навіть після використання грілок і закутування. Ознаки остуди: блідість шкірних покривів, утворення «гусячої шкіри», ясно видимий м'язовий тремор, який іноді настільки значний, що утруднює мову і супроводжується станом, іменованим як «зуб на зуб не попадає». Під час остуди температура тіла підвищується на 2-3 °С, потім остуда змінюється відчуттям жару, услід за яким нерідко буває значне потовиділення.

Необхідно відзначити той факт, що під час гарячки часто з'являється герпетичне висипання (так звана герпетична гарячка), оскільки в цей період імунна система «мобілізує резерви на боротьбу зі збудником, оголюючи тили», а це може супроводжуватися реактивацією вірусу простого герпесу. Зазвичай цей симптом виникає у хворих на пневмококову пневмонію, менінгококовий менінгіт, стрептококові інфекції, малярію, рикетсіози та ін. [12]. З незрозумілої причини герпетичні гарячки рідко трапляються при мікоплазменій пневмонії, туберкульозі, бруцельозі, вітрянці та черевному тифі.

Для полегшення диференційно-діагностичного пошуку при тривалому субфебрилітеті та ТГНГ пропонуємо алгоритм, що складається з 8 етапів:

- 1-й етап – встановлення критеріїв гарячки,
- 2-й етап – диференційна діагностика інфекційної та неінфекційної гарячки,
- 3-й етап – виключення специфічних інфекцій,
- 4-й етап – виключення туберкульозу,
- 5-й етап – виключення неспецифічної інфекції,
- 6-й етап – виключення онкопатології,
- 7-й етап – виключення імунокомплексних захворювань,
- 8-й етап – виключення змішаних захворювань і нозокоміальної гарячки.

На **1-у етапі діагностичного пошуку** встановлюють наявність гарячки, визначають її особливості, ознаки й відмінні риси інтоксикації. Для доказу достовірності гарячки можна рекомендувати хворому протягом декількох днів вести запис результатів вимірювання темпе-

ратури тіла через кожні 3 год (так зване дробне вимірювання температури тіла), природно, з нічною перервою, а у жінок – ще й з урахуванням менструального циклу. Якщо факт підвищення температури тіла доведений, слід звернути увагу на такі його особливості.

1) Переносність (підвищення температури добре переноситься при туберкульозі, бруцельозі, лімфогранулематозі, медикаментозних ураженнях, порушеннях терморегуляції).

2) Наявність остуди. Одноразова остуда найчастіше виникає на початку багатьох інфекційних хвороб: при пневмонії, гострому пієлонефриті та ін. Набагато більше значення має серія ознобів на тлі гарячки, яка спостерігається при сепсисі, інфекційному ендокардиті, абсцесах, гнійному тромбофлебіті і холангітах, бронхоектазах, паранефритах, гострому лейкозі, а також у хворих зі злоякісними новоутвореннями. Найсильніша остуда характерна для менінгококкового менінгіту, лептоспірозу, малярії. Рідше озноби бувають при лімфогранулематозі та бруцельозі. Повторний озноб завжди вказує на якусь тяжку недугу і має бути підставою як для ушпиталення, так і для найретельнішого діагностичного дослідження. Остуда не характерна для туберкульозу, паратифів і черевного тифу.

3) Пітливість (значна пітливість відзначається при туберкульозі, лімфогранулематозі, бруцельозі).

4) Наявність супутньої симптоматики.

Наступним кроком (**2-й етап діагностичного пошуку**) має стати диференційна діагностика неінфекційної та інфекційної гарячки. Обов'язкові загальний аналіз крові, сечі, калу на яйця глистів, аналіз крові на білкові фракції, вміст гаптоглобіну, титри антистрептолізину-О й антистрептогалауронідази, С-реактивний білок; рентгенограма органів грудної порожнини і додаткових пазух носа; електрокардіографія; ехографія серця та органів черевної порожнини; бактеріологічний аналіз сечі, туберкулінові проби; аналіз крові на стерильність.

Серед причин неінфекційної гарячки варто виділити такі:

1) порушення гемопоєзу, наприклад гострий гемоліз або нейтропенія;

2) гострі судинні розлади різного ступеня, такі як інфаркти легені, міокарда або головного мозку;

3) алкогольний на інші види неінфекційного делірію;

4) деякі захворювання, зумовлені порушенням обміну речовин, такі як зоб, порфірія, гіпертригліцеридемія, хвороба Фабрі, хвороба Аддісона, тиреотоксичний криз. Патогенез може бути різним: від активації запальної реакції (вироблення ендогенного пірогену/інтерлейкіну-1) до пошкоджень термогенезу і терморегуляції (гіпертиреозидизм).

Так, гарячка може бути переважаючим проявом *підгострого тиреоїдиту*, коли звичайна для цього захворювання місцева симптоматика й ознаки порушення функції щитоподібної залози не є домінуючими. У зв'язку з відсутністю больового синдрому або його слабкою інтенсивністю не завжди приділяється достатня увага обстеженню щитоподібної залози (огляд, пальпація), яке могло б визначити напрямок діагностичного пошуку. Іноді вдається отримати інформацію (частіше ретроспективно) про короточасні больові відчуття або дискомфорт в ділянці ший. Для виключення тиреоїдиту у випадках тривалої гарячки використовуються визначення рівня гормонів щитоподібної залози, її ультразвукове дослідження, сканування, за необхідності – біопсія.

Діагностичними критеріями неінфекційного походження тривалого субфебрилітету, що мають самостійне значення, є:

- відсутність відхилень при ретельному і всебічному обстеженні, що включає загальний аналіз крові, біохімічні аналізи крові та ін.;
- відсутність дефіциту маси тіла;
- дисоціація між частотою пульсу, дихання і ступенем підвищення температури тіла;
- негативний парацетамоловий тест (парацетамол та інші антипіретети на температуру тіла не впливають).

Латентні запальні вогнища хронічної інфекції у вигляді хронічного тонзиліту, гаймориту, хронічного холециститу виявляються у пацієнтів з тривалим субфебрилітетом приблизно в 6 % спостережень.

Субфебрилітет може бути симптомом *передменструального синдрому*. Зазвичай за 7-10 діб до чергової менструації разом з посиленням нервово-вегетативних розладів підвищується температура тіла. З початком менструації і поліпшенням загального стану температура зазвичай нормалізується.

Стійка субфебрильна температура нерідко спостерігається у жінок в період клімаксу, який іноді перебігає досить тяжко і з дуже строкатою клінічною картиною – нервово-вегетативними, психоемоційними й обмінно-ендокринними порушеннями. Добре підібрана гормонотерапія разом з поліпшенням загального стану хворих сприяє і нормалізації температури тіла.

У початковій стадії *гіпертиреозу* субфебрильна температура може бути єдиним його проявом і лише пізніше приєднуються тахікардія, підвищена збудливість, дратливість, тремтіння пальців рук, схуднення, очні симптоми та ін. Діагноз підтверджується УЗД щитоподібної залози, визначенням рівня тиреотропного гормону і тиреоїдних гормонів у крові, іноді – дослідженням функції залози з радіоактивним йодом. Доцільна консультація ендокринолога.

Температура тіла при *нейроендокринному генезі* субфебрилітету характеризується асиметричністю при вимірюванні в пахових западинах, парадоксальністю при порівнянні ректальної та аксиллярної температури (у нормі температура в прямій кишці на 0,5 °С вище аксиллярної).

На 3-у етапі діагностичного пошуку виключають специфічні інфекції, при яких гарячка часто поєднується з іншими ознаками захворювання (катаральний, гастроентеритний, гепатолієнальний синдроми, висип та ін.). Велике значення має правильно зібраний епідеміологічний анамнез.

За наявності у хворого гарячки більше 5 діб насамперед призначуються дослідження для виключення таких інфекційних хвороб:

- черевного тифу (кров на гемокультуру, реакція Відалю);
- висипного тифу (РЗК з рикетсіями Провачека);
- малярії (мікроскопія мазка і «товстої краплі» крові);
- лептоспірозу (пряма мікроскопія в темному полі крові, сечі, ліквору; парні сироватки для реакції мікроаглютинації і лізису – РАЛ, РЗК, РНГА, НРІФ);
- ВІЛ-інфекції (виявлення антитіл до вірусу методами ІФА та імунного блотингу) та опортуністичних інфекцій, які на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу перебігають атипично і тому важко розпізнаються. Наприклад, пневмоцистна пневмонія (часте ускладнення СНІДу) навіть при достатньо масивному ураженні

легень може супроводжуватися субфебрильною температурою тіла, рідким кашлем вранці, загальною слабкістю і помірною задишкою;

- псевдотуберкульозу та ерсиніозу (парні сироватки для РА, РНГА);
- бруцельозу (реакції аглютинації Райта, Гедлсона, РЗК, РНГА, РІФ з дослідженням парних сироваток);
- туляремії (РА, РПГА, ІФА);
- інфекційного мононуклеозу (наявність у лейкоформулі не менше 10 % атипичних мононуклеарів, серологічні реакції Пауля-Буннеля і Гоффа-Бауера);
- трихінеозу (серологічні реакції й трихінеоскопія біопатів м'язів);
- опісторхозу (виявлення в дуоденальному вмісті та в калі яєць опісторхів).

Не слід забувати ще й про амебіаз, який перебігає у формі дифузного гепатиту або у вигляді абсцесу печінки, а також сифіліс та інші венеричні захворювання, частота яких в останні роки зросла в десятки разів.

У цілому для інфекційних хвороб характерні:

- 1) гострий початок;
- 2) підвищення температури тіла до 38,9-40,6 °С, що іноді супроводжується остудою;
- 3) симптоми ураження верхніх дихальних шляхів – фарингіт, нежить, кашель;
- 4) значне нездужання з болями в суглобах і м'язах, світлобоязнь, болючість при рухах очних яблук, біль голови;
- 5) нудота, блювання, пронос;
- 6) гостре збільшення лімфатичних вузлів або селезінки;
- 7) менингеальний синдром у поєднанні з плеоцитозом у спинномозковій рідині або без нього;
- 8) рівень лейкоцитів вище 12 Г/л або нижче 5 Г/л;
- 9) дизурія, почастішання сечовипускання, болі в попереку.

Жоден з перерахованих симптомів не є специфічним тільки для інфекційних хвороб. Більшість цих ознак може відзначатися при гострому лейкозі або системному червоному вовчаку. Проте у разі гострих гарячкових станів за наявності вищеперерахованих симптомів найбільш вірогідний розвиток інфекційного процесу.

Бажано встановити точний діагноз і здійснити всі можливі заходи для з'ясування причини недуги. Перед призначенням антибактерійних препаратів рекомендується здійснити посіви мокроти, крові й сечі або калу, а за необхідності – серологічні та/або шкірні алергічні проби.

4-й етап діагностики при ТГНГ зводиться до виключення туберкульозу. Різні форми туберкульозу продовжують займати одне з провідних місць серед інфекційно-запальних процесів. Туберкульоз легень зазвичай діагностують рано, за винятком випадків, коли загальні симптоми випереджають локальні прояви недуги.

Труднощі розпізнавання справжньої природи гарячки у хворих на туберкульоз можуть бути обумовлені зміною патоморфозу захворювання, зокрема його позалегеновою локалізацією, атиповістю перебігу зі збільшенням частоти різноманітних неспецифічних проявів (гарячка, суглобовий синдром, вузлова еритема та ін.). Крім того, ситуація ускладнюється ще й тим, що звичних для лікаря діагностичних орієнтирів (зміни в легенях з характерною локаліза-

цією, анамнестичні відомості, дані бактеріоскопії мокроти або інших біологічних рідин та ін.) може не бути. Рентгенологічні дослідження легень, що виконуються не завжди ретельно (дефекти експозиції знімка, відсутність динамічних досліджень) також не дозволяють вчасно розпізнати туберкульоз. Туберкулінові проби, на які лікарі зазвичай мають великі сподівання, відображають лише стан клітинного імунітету і можуть бути негативними або нечіткими, особливо у хворих з пригніченим імунітетом (хронічний алкоголізм, глюкокортикоїдна терапія, старечий вік). Квантифероновий тест, хоч має високу, але не абсолютну чутливість (89,0%) і специфічність (99,2%). До того ж позитивний результат не дозволяє відрізнити активний туберкульоз від латентної туберкульозної інфекції, а величина рівня гамма-інтерферону не корелює зі стадією та ступенем інфікування, рівнем імунної реактивності або ймовірністю переходу латентного туберкульозу до активного. Значні діагностичні труднощі виникають в тих випадках, коли гарячка є основною або єдиною ознакою захворювання.

До найчастіших форм, що проявляються тривалою гарячкою, належать міліарний туберкульоз легень, дисеміновані форми з наявністю різних позалегенових уражень. Серед останніх насамперед слід мати на увазі специфічне ураження лімфатичних вузлів (периферичних, мезентеріальних), серозних оболонок (перитоніт, плеврит, перикардит), а також туберкульоз печінки, селезінки, уrogenітального каналу, хребта. Захворювання може перебігати під маскою ТГНГ, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, злоякісної пухлини, синдрому порушеного всмоктування. У більшості випадків виникнення активного туберкульозного процесу є наслідком реактивації первинних (старих) туберкульозних вогнищ, які частіше локалізуються в легенях, бронхопальмональних лімфатичних вузлах, селезінці. Тому зважені мезентеріальні лімфатичні вузли, кальцинати, навіть міліарні, що виявляються при рентгенологічних дослідженнях черевної порожнини й УЗД в печінці або селезінці можуть свідчити про зв'язок ТГНГ із туберкульозом. Не слід забувати і про можливе ураження нирок і кісток.

У загальному аналізі крові виявляють лімфоцитоз, іноді помірну еозінофілію, зменшення ШОЕ. Токсична зернистість протоплазми нейтрофілів нехарактерна. Для діагностики туберкульозу роблять прицільну рентгенографію, комп'ютерну чи магнітно-резонансну томографію легень з особливою увагою на стані бронхопальмональних лімфатичних вузлів, наявності кальцинатів у легенях, плевральних спайок, що є дуже підозрілим на зв'язок ТГНГ із туберкульозом. У ряді випадків доцільне здійснення томографії середостіння, бронхоскопії, іригоскопії, офтальмоскопії та інших інструментальних методів.

Оскільки підозра на наявність туберкульозу вимагає мікробіологічної верифікації, необхідне ретельне дослідження різних біологічних матеріалів (мокрота, бронхоальвеолярна рідина, промивні води шлунку, сеча, кал, порожнинні ексудати та ін.). Імунологічні дослідження, що здійснюються останнім часом, розраховані на виявлення у крові й інших біологічних рідинах специфічних антигенів збудника та антитіл до них. Проте діагностична цінність цих даних неоднозначна, зважаючи на низьку чутливість і специфічність методу і варіацій імунної відповіді хворих. Одним з найдосконаліших способів ідентифікації мікобактерій є полімеразна ланцюгова реакція.

Важливе діагностичне значення в розпізнаванні туберкульозу за наявності у хворих тривалої гарячки має прижиттєве морфологічне дослідження органів і тканин (лімфатичні вузли, печінка та ін.). Оскільки печінка часто майже обов'язково уражається при гематогенно-дисемінованому туберкульозі, інформативним методом є лапароскопія, що дозволяє оглянути печінку, очеревину і за необхідності здійснити прицільну біопсію.

З урахуванням цих труднощів розпізнавання туберкульозу у хворих з ТНГ виправданим підходом в деяких ситуаціях слід вважати пробне лікування туберкулоstaticними препаратами. Подібні рішення ухвалюються спільно з фізіатрами в тих випадках, коли вичерпані всі доступні діагностичні можливості, включаючи морфологічні. Пробну терапію доцільно здійснювати, щонайменше, двома препаратами з обов'язковим включенням ізоніазиду. Небажане призначення антибіотиків, які, поряд з протитуберкульозною активністю, впливають ще й на інші мікроорганізми (аміноглікозиди, рифампіцин, фторхінолони). Ефект від протитуберкульозних препаратів слід очікувати не раніше 4-8 тижнів після їх призначення. При неясності діагнозу і підозрі на туберкульоз хворим з ТНГ не рекомендується призначати глюкокортикоїди через небезпеку генералізації специфічного процесу.

Таким чином, причинами гіподіагностики туберкульозу є такі: 1) незнання клінічної картини позалегенового туберкульозу, особливо абдомінальної форми (мезаденіт, ілеотифліт, уповільнений перитоніт); 2) нерідка відсутність первинного вогнища при позалегеновому туберкульозі; 3) наявність параспецифічних проявів (суглобовий синдром, кератокон'юнктивіт, вузлувата еритема та ін.), що помилково трактується як імунотоксичне захворювання; 4) нівеляція клінічної картини туберкульозу при здійсненні неспецифічної терапії рифампіцином, стрептоміцином чи іншими туберкулоstaticними препаратами; 5) неврахування можливості наявності туберкульозу як другого, конкуруючого, захворювання у хворого; 6) необґрунтовано рання оцінка результатів пробної терапії.

На 5-у етапі діагностичного пошуку виключають неспецифічну інфекцію. Вона може бути локалізованою і генералізованою. Найчастішими причинами гарячкового синдрому є сепсис, абсцеси органів черевної порожнини і малого таза (піддіафрагмальний, підпечінковий, внутрішньопечінковий, міжкишковий, внутрішньокишковий, тубооваріальний, паранефральний, передміхурової залози та ін.), холангіт, апостематозний нефрит, остеомиєліт, інфекційний ендокардит.

Сепсис – поліетіологічне інфекційне захворювання, яке розвивається на тлі змінених захисних механізмів організму і характеризується наявністю вхідних воріт і/або первинного вогнища інфекції (яке не завжди вдається своєчасно виявити), стійкою мікробемією, поліорганными ураженнями й ациклічним прогресуючим перебігом. Є одним з частих причин тривалих гарячок.

Збудниками сепсису можуть бути різні мікроорганізми – патогенні (сальмонели, рикетсії, хламідії, мікоплазми), умовно-патогенна грампозитивна (стафілококи, стрептококи, пневмококи) і грамотришні флора (псевдомонади, ешерихії, протеї, клебсієли, ентеробактерії), анаероби, гриби, а також їх асоціації.

Сепсис виникає передусім у зв'язку із суттєвим зниженням резистентності організму (вікові особливості імунореактивності, автоімунні хвороби, онкопатологія, туберкульоз, порушення обмі-

ну речовин, хронічні інтоксикації, неповноцінне харчування, застоювання імунодепресантів, іонізуюче опромінювання, стресові ситуації та ін.). Однак, суттєве значення належить і особливостям мікроорганізмів, зокрема їх високій вірулентності та інфікувальній дозі, значними токсичними й алергічними властивостями, незвичайному шляху попадання збудника в органи і тканини організму. Як правило, при цьому створюються умови для того, щоб мікробні вогнища запалення стали місцями бурхливого розмноження збудників і джерелами для повторної генералізації. Сепсис вирізняється тяжким ациклічним перебігом, відсутністю тенденції до самовільного одужання.

Клінічна картина сепсису багатоманітна. Вона складається із симптомів загальної інтоксикації і клінічних проявів, обумовлених первинним вогнищем і метастазами. Сепсис, як правило, починається гостро, проте у частини хворих (25 %) спостерігається стан, який В. Г. Бочоришвілі розцінював як передсепсис [13]. Виділяють три його варіанти:

- 1) затяжний субфебрилітет, який змінюється високою гарячкою неправильного типу і появою інших симптомів;
- 2) 2-3-годинні підйоми температури тіла до фебрильних цифр з оступою і наступним проливним потом 1-2 рази на тиждень;
- 3) протягом 1-3 місяців гарячкві хвилі з апірексіями між ними, потім хвилі частішають, гарячка наростає і розвивається характерна картина сепсису.

Інтоксикація проявляється гарячкою, частіше інтермітуючого типу з різким ознобом, мінливим відчуттям жару і сильною пітливістю. Рідше буває гарячка постійного типу і тримається на високих цифрах. Стан хворого швидко стає тяжким. Ознаки, пов'язані з воротами інфекції і первинним вогнищем, не завжди виявляються достатньо чітко.

Клінічна картина сепсису розрізняється залежно від його етіології, локалізації первинного вогнища або вхідних воріт (черезшкірний, отогенний, одонтогенний, гінекологічний, уросепсис, криптогенний та ін.), перебігу (блискавичний, гострий, хронічний) і форми (септицемія, септикопемія), проте, завжди характеризується поліорганныстю уражень і поліморфізмом симптоматики.

Шкірні покриви бліді, субіктеричні, ціанотичні, можливий висип і/або енантема у вигляді везикул, пустул, різних за розміром геморагій. У головному мозку спостерігаються абсцеси з різноманітною загальною й вогнищевою симптоматикою, може бути гнійний менінгіт. Відзначається задишка, можливі пневмонія, інфаркт, абсцес і гангрена легені, гнійний плеврит. Пульс частий, лабільний, артеріальний тиск знижується, межі серця розширені, тони серця ослаблені, при ураженні клапанів серця вислуховуються органічні шуми. Печінка і селезінка збільшені. Часто розвивається геморагічний нефрит, при занесенні інфекції в нирки – цистит, пієліт, паранефрит. Спостерігаються артрити, остеомиєліт, міозити й абсцеси м'язів. За рахунок пригнічення кровотворення прогресує анемія, відзначається лейкоцитоз чи лейкопенія, характерний нейтрофілоз зі зрушенням вліво, підвищення ШОЕ. Вміст білірубину і креатиніну зростає, згортання крові і протромбіновий індекс, загальна кількість білка, вміст кальцію і хлоридів крові знижені.

Для підтвердження діагнозу й адекватної терапії здійснюють багаторазове бактеріологічне дослідження крові, яку в кількості 5-10 мл краще забирати під час ознобу, що виникає під час попа-

дання мікробів у кров з вогнищ. Посіви роблять 5 разів на добу протягом перших 2-3 діб перебування хворого в стаціонарі, бажано до початку антибактерійної терапії. Можливе бактеріологічне дослідження інших біологічних середовищ (сечі, ліквору, жовчі), вмісту первинних і вторинних вогнищ [14].

Основними факторами ризику розвитку *гнійних запальних процесів у черевній порожнині* є оперативні втручання, травми живота, наявність деяких захворювань кишечника (дивертикулез, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона), жовчовивідних шляхів (холелітаз, стриктури проток), тяжких «фонових» захворювань (цукровий діабет, хронічна алкогольна інтоксикація, цироз печінки, лікування глюкокортикоїдами) з розвитком імунodefіцитного стану.

Перенесені незадовго до виникнення гарячки операції на органах черевної порожнини (холецистектомія, апендектомія та ін.) або малого таза (видалення яєчника, матки, аденомектомія) дають достатньо підстав підозрювати за причину ТГНГ гнійні захворювання, навіть за відсутності місцевої симптоматики. Роль ударів і травм живота може зводитися до виникнення внутрішньочеревних гематом, наприклад, підкапсульної гематоми печінки, з подальшим їх нагноєнням.

Основні критерії гнійного інфекційного захворювання: гострий початок з гарячки гектичного типу, збільшення ШОЕ, лейкоцитоз (може бути і лейкопенія) з різким зрушенням лейкоцитарної формули вліво і токсичними змінами нейтрофілів, м'яка збільшена селезінка. Додатковими методами дослідження є рентгенографія легень, черевної порожнини, додаткових пазух носа, зубів, внутрішньовенна урографія, УЗД черевної порожнини, нирок, серця, комп'ютерна томографія, за показаннями – лапароскопія. Важливе діагностичне значення має бактеріологічне дослідження крові й сечі.

Кров у кількості 10-20 мл забирають з дотриманням правил асептики й антисептики у фазу підвищення температури або на висоті гарячки 3-5 разів на добу, через кожні 1-2 год, 4-5 разів на тиждень. Кров збирають у пробірки з універсальними живильними середовищами для аеробних і анаеробних бактерій, причому об'єм живильного середовища повинен в 10 разів перевищувати об'єм крові для ослаблення її бактерицидних властивостей. Зразки крові доставляють в бактеріологічну лабораторію і поміщають в термостат при температурі 37 °С. Не слід залишати флакони з кров'ю в холодильнику. Терміни отримання результатів варіюють від 1 до 7 діб. Якщо результати посіву венозної крові негативні, доцільний посів артеріальної крові з променевої або стегової артерії.

У зв'язку з частою відсутністю місцевих симптомів складно діагностувати дрібні множинні абсцеси печінки, селезінкові й тазові абсцеси, а також піддіафрагмальний абсцес. Слід звертати увагу на такі клінічні прояви піддіафрагмального абсцесу: болі в підребер'ї, пов'язані з диханням, рухом, глибокою пальпацією; іррадіація болю у спину або поперек; притуплення перкуторного легеневого звуку й ослаблення дихання в нижніх відділах легень. Рентгенологічно може визначитися високе стояння, випинання й обмеження рухливості правого купола діафрагми, випіт у плевральну порожнину на стороні ураження, наявність повітря під діафрагмою. Виявленню абсцесу в черевній порожнині сприяють УЗД, комп'ютерна томографія, а іноді й лапаротомія.

При локалізації вогнища гнійної інфекції в нирках і сечовивідних шляхах (*пієлонефрит, паранефрит, апостематозний нефрит*) характерних змін у сечі може не бути. До того ж пієлонефрит не завжди супроводжується тривалою гарячкою. Пірексія виникає, як правило, при внутрішньо- або позанирковій обструкції. Затяжну гарячку можна спостерігати у разі закупорки сечоводу скопченням лейкоцитів і ниркового епітелію, як це буває при сосочковому некрозі, а також в окремих випадках при локальному пієлонефриті. У чоловіків можливий абсцес простати, причому у таких хворих може не бути дизурії і болю в прямій кишці. У таких випадках необхідне ретельне клінічне обстеження, рентгенографія, ехографія, комп'ютерна томографія.

Не слід забувати і про можливість розвитку *остеомиєліту*, який нерідко перебігає без місцевої симптоматики. Припускають остеомиєліт при ТГНГ дозволяють вказівки на травми скелета, яким хворі часто не надають значення або згадують про них пізніше, характер професійної діяльності пацієнтів (заняття спортом, балетом та ін.). При підозрі на остеомиєліт обов'язкові рентгенологічне дослідження відповідних ділянок скелета (негативні результати не дозволяють остаточно виключити остеомиєліт) і комп'ютерна томографія. Одним з методів діагностики захворювання є радіоізотопне сканування кісток (остеоцинтиграфія) у зоні локальної болючості. У багатьох випадках діагностичні сумніви вирішуються при отриманні гною під час пункції.

Однією з причин ТГНГ серед інфекційно-запальних захворювань є *інфекційний ендокардит*. Найчастіше це первинний процес, проте можливий розвиток ендокардиту на змінених клапанах (ревматичні, атеросклерозні вади) і на клапанних протезах. Джерело збудника при формуванні ендокардита (панарицій, остеомиєліт, ендометрит, стоматологічні маніпуляції, інтеркурентна інфекція, хірургічні й урологічні втручання та ін.) при ТГНГ вдається виявити не завжди, що певною мірою утруднює діагностичний пошук. Іноді інфекційне ураження клапанів може спостерігатися при септичних процесах як прояв септикопемії у хворих на пневмококову пневмонію. До групи ризику з розвитку інфекційного ендокардиту належать споживачі ін'єкційних наркотиків, у яких часто розвивається «правосерцевий» ендокардит, що необхідно враховувати при клінічному аналізі відповідних ситуацій.

Для інфекційного ендокардиту характерні гарячка, остуда, пітливість, слабкість, нездужання, розбитість, відсутність апетиту. У хворих з недостатністю кровообігу, нирковою недостатністю температура тіла може бути субфебрильною. Слід зазначити, що гарячка при інфекційному ендокардиті іноді значно випереджає характерні для цього захворювання гепатолієнальний синдром, анемію, нефрит. Так звана периферична симптоматика інфекційного ендокардиту нині спостерігається рідко і зазвичай характерна для тяжкого ступеню недуги.

Домінуючим в клінічній картині інфекційного ендокардиту є ураження ендокарда, ознаки якого з'являються через 2-3 тижні від початку хвороби. У хворого з первинним ендокардитом починає формуватися вада серця, найчастіше аортальна. Починає вислуховуватися протодіастолічний шум у V точці, який посилюється при нахилі хворого вперед. Достатньо швидко приєднується й аортальний систолічний шум, особливо при великій мікробній вегетації на аортальному клапані. Потім з'являються периферичні

ознаки аортальної недостатності, типовий «аортальний» артеріальний тиск, швидко розвивається лівошлуночкова недостатність. Можливі тромбоемболії різних судинних ділянок, іноді з фатальними наслідками. В той же час дані аускультативні можуть бути негативними при ураженні правих відділів серця, а також при ураженні тих ділянок ендокарда, над якими є рубцева тканина після перенесених інфарктів міокарда.

Результати бактеріологічного дослідження крові, на які зазвичай є великі надії, у 30-60 % хворих бувають негативними (у зв'язку з частим безконтрольним призначенням антибіотиків при ТГНГ, переважним ураженням правих відділів серця, наявністю незвичайних збудників, що вимагають спеціальних методів дослідження). Допомогу в діагностиці надає ехокардіографія, що дозволяє в більшості, але не у всіх випадках, виявити вегетацию на клапанах серця.

Інші бактерійні інфекції. До них належать синусити, ретроперитонеальний інфекційний процес, наприклад аневризма, закупорена згустками, що організуються, і чужорідними тілами, що послужило причиною вторинного інфікування. У таких хворих часто виділяють патогенну кишкову мікрофлору (включаючи *E. coli*, *Bacteroides* і *Salmonella*). У цих випадках оперативне втручання показане як з діагностичною, так і з лікувальною метою. Крім того, у деяких хворих з розширювальними аневризмами гарячка виникає без супутніх інфекційних процесів.

Ятрогенні інфекції. До них належать захворювання, спричинені контамінованими катетерами, артеріовенозними фістулами, а іноді також первинні ранові інфекції неясної локалізації. Як правило, для їх лікування, крім антибактерійної терапії, необхідно видалити чужорідне тіло. Значну проблему становить також інфікування внутрішньосудинних трансплантатів, яке може призвести до тривалої бактеріємії.

Інфекції, спричинені вірусами, рикетсіями і хламідіями. Ці інфекції рідко супроводжуються затяжною гарячкою, проте у хворих з інфекційними процесами, збудниками яких є віруси Епштейна-Барр або цитомегаловіруси, може виникати фебрилітет, що характеризується спонтанними ремісіями і загостреннями. Все частішою причиною тривалої гарячки у хворих з ослабленою імунною системою стає цитомегаловірус (нерідко у поєднанні з *Pneumocystis*). У таких випадках діагностичні труднощі пов'язані з наявністю синдрому, схожого з таким при інфекційному мононуклеозі або постперфузійній гарячці. Оскільки, як правило, хворі не надто тяжко переносять недугу і спостерігається спонтанна ремісія, тривалих дорогих досліджень при цих інфекційних процесах не здійснюють. При орнітозі клінічна картина може нагадувати черевний тиф. Ендокардит, зумовлений гарячкою Ку, є складним і смертельно небезпечним захворюванням, що вимагає антибактерійної терапії і протезування клапанів.

На **6-у етапі діагностичного пошуку** виключається онкопатологія і гранулематози. Особливо складні для діагностики пухлини, які не проявляються локальними симптомами. Причиною гарячки може бути розпад пухлини, паранеопластичні процеси, приєднання вторинної інфекції. Підвищення температури тіла – найчастіший симптом в онкологічних хворих, нерідко гарячка відзначається навіть при нормальній ШОЕ, а іноді вона може бути єдиним клінічним проявом прихованого злоякісного новоутворення.

У ряді випадків на думку про пухлину при ТГНГ можуть наводити такі неспецифічні синдроми, як вузлувата еритема (особливо рецидивна), гіпертрофічна остеоартропатія, мігруючий тромбофлебіт і деякі інші. На жаль, ці ознаки не завжди правильно оцінюються і трактуються як паранеопластичні лише ретроспективно.

ТГНГ трапляється при злоякісних пухлинах нирок (гіпернефроми), печінки, шлунку, кишечнику, легень, передміхурової залози, яєчників, карциномі підшлункової залози або кістки, гепатомі, а також може бути одним з найбільш ранніх проявів пухлин ретикулоендотеліальної системи. Причиною гарячки є ендогенний піроген/інтерлейкін-1, що виробляється цими пухлинами.

Лейкоз. Часто прояви гострого лейкозу плутають з початком гострого інфекційного захворювання. Гострий лейкоз майже завжди супроводжується підвищенням температури понад 40,0 °С. Своєчасна діагностика нерідко буває утруднена через відсутність бластних клітин у крові й кістковому мозку. Проте у хворих виявляють анемію і лейкопенію, такий стан називають прелейкозом. Хронічний лімфоцитарний або гранулоцитарний лейкоз може супроводжуватися гарячкою, яка, як правило, зумовлена супутньою інфекцією. Постановка діагнозу в такому випадку нескладна, оскільки є характерні зміни лейкоцитів у периферичній крові. Проте для підтвердження діагнозу необхідно виключити наявність інфекційного процесу, а також спробувати за допомогою відповідних лікарських засобів вплинути на найбільш вірогідний патогенний мікроорганізм.

Міксосоми серця – рідкісні первинні пухлини. У більшості випадків вони локалізуються в лівому передсерді. Частіше міксосоми виявляються у жінок і розвиваються, як правило, в середині життя. Міксосоми часто супроводжуються гарячкою, слабкістю, мінливими серцевими шумами, ознаками периферичної емболії, артралгіями і збільшеною ШОЕ. Подібні прояви часто примушують виставити помилковий діагноз хронічної інфекції. Характерними проявами міксом є пароксизмальна позиційна серцева недостатність і повторні тромбоемболії. За наявності постійних симптомів без певного діагнозу необхідно виконати двовимірну ехокардіографію і у разі виявлення змін на ехокардіограмі здійснити ангіографічне дослідження для виключення міксосоми передсердя.

Інші пухлини однорідної щільності. Незмінною ознакою пухлин однорідної щільності, що спричиняють гарячку неясного генезу, є наявність метастазів у черевній порожнині. Ці пухлини виникають зазвичай у людей статечного віку. Діагноз, як правило, ставлять на підставі лапаротомії, спрямованої на уточнення локалізації процесу, з урахуванням даних анамнезу, огляду і неінвазивних методів дослідження. Локалізація первинного вогнища може бути різною (нирки, печінка, підшлункова залоза, шлунок, плевра, легені, кишечник).

Осіб середнього і, особливо, статечного віку насамперед обстежують за так званою онкологічною програмою. Діагностика залежно від ймовірної локалізації процесу включає рентгенологічне дослідження легень, середостіння, травного каналу, нирок, селективну ангіографію, УЗД органів черевної порожнини і нирок, комп'ютерну томографію, ендоскопічні дослідження, сканування печінки і селезінки, лапароскопію з прицільною біопсією печінки і лімфатичних вузлів, стерильну пункцію, трепанобіопсію, повторні консультації уролога, гінеколога та інших спеціалістів.

Хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз) характеризується хвилеподібною гарячкою (рідко буває при інших захворюваннях, за винятком бруцельозу, малярії), профузною пітливістю, свербінням шкіри, нейтрофільним лейкоцитозом з еозинофілією і моноцитозом. При підозрі на лімфогранулематоз у план обстеження включається рентгенограма легень і томограма середостіння, біопсія периферичних лімфатичних вузлів, комп'ютерна томографія (внутрішньоочеревинні лімфатичні вузли), сцинтиграфія (кістки, лімфатичні вузли), медіастиноскопія або лапароскопія з прицільною біопсією лімфатичних вузлів. Діагноз підтверджується виявленням клітин Березовського-Штернберга в біоптатах лімфатичних вузлів, іноді – в пунктатах печінки, селезінки, кісткового мозку.

Неходжкінська лімфома. Це захворювання зазвичай проявляється у вигляді гарячки, загальної симптоматики і лімфаденопатії, яку, як правило, помічає сам хворий. Характерні також гепатоспленомегалія і болі в кістках. Лабораторними методами дослідження зазвичай виявляють анемію, лейкоцитоз, атипіві лімфоцити. Діагноз ставлять на підставі біопсії лімфатичних вузлів, проте в початковій стадії патологічного процесу дані біопсії можуть бути оцінені помилково, оскільки є реактивна гіперплазія та інфільтрація атипівими лімфоцитами. Після хіміотерапії відзначають тривалі ремісії.

Лімфомоподібні синдроми. Описані деякі хвороби, клінічно і гістологічно схожі з неходжкінською лімфомою, які проте перебігають сприятливіше, з добрим ефектом від застосування стероїдів і протипухлинних препаратів. Усі ці захворювання можуть перебігати у вигляді гарячки неясного генезу. До них належать імунобластна лімфаденопатія, лімфаденоїдний гранулематоз, гострий мегакаріоцитарний мієлоз і (у дітей) синдром шкірно-слизового лімфатичного вузла (хвороба Кавасакі).

Злоякісний гістіоцитоз належить до рідкісних інфільтративних уражень, що виникають унаслідок злоякісного росту шкірних клітин Лангерганса. Гарячка, виснаження, генералізована лімфаденопатія і гепатоспленомегалія зумовлюють несприятливий прогноз. Крім того, уражаються кістковий мозок, легень і шкіра, можуть розвиватися анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії або їх поєднання. Тенденція до швидкого прогресування часто утруднює постановку діагнозу за даними біопсії. Підтвердити діагноз можна шляхом виявлення гігантських злоякісних недиференційованих ендотеліальних клітин з переважанням гістіоцитів і еритрофагоцитозу.

Регіонарний ентерит. Іноді гарячку неясного генезу викликають запальні ураження товстої і тонкої кишки. У тому випадку, якщо у хворих з'являються тільки гарячка, болі в животі, повторні напади діареї або незначні зміни з боку кишечника, що свідчать про низьку його прохідність, можна діагностувати регіонарний ентерит.

Гранулематоз печінки. Це захворювання невідомої етіології є частою причиною гарячки неясного генезу. Можливо, гарячка є проявом гіперчутливості, хоча антигени, відповідальні за її виникнення, ідентифікують рідко. При біопсії печінки виявляють характерні ознаки хвороби – неказеозні гранульоми. Слід виключити специфічні захворювання, які можуть супроводжуватися подібною реакцією, серед них туберкульоз, хвороба

Ходжкіна, гістоплазмоз, саркоїдоз, реакції на вживання лікарських препаратів, первинний біліарний цироз і шистосомоз. Гарячка зазвичай стихає спонтанно протягом декількох тижнів або місяців. Іноді зниження температури тіла може бути зумовлене використанням протизапальних препаратів або стероїдів.

Для саркоїдозу гарячка нехарактерна, проте вона може бути значною при артралгіях, ураженнях лімфатичних вузлів воріт легень, шкірних змінах, що нагадують вузлувату еритему, або за наявності великих вогнищ у печінці. При виявленні збільшених лімфатичних вузлів, ураженнях очей і гіперглобулінемії можна лише припустити діагноз. Остаточно діагноз ставлять на підставі біопсії шкіри, лімфатичних вузлів, м'язів і печінки. Виявляють підвищену активність ангіотензинтрансформувального ферменту. Діагностику утруднює поява вузлуватої еритеми або судинного висипу іншого виду задовго до виникнення гранульом.

7-й етап діагностики – виключення імунотоксичних захворювань. Дифузні захворювання сполучної тканини і системні васкуліти порівняно рідко проявляються ізольованою тривалою гарячкою, хоча це й трапляється. Зазначена група захворювань представлена, головним чином, такою патологією, як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, хвороба Стілла, ревматизм, різні форми системних васкулітів (вузликовий артеріїт, скроневий артеріїт та ін.), так звані перехресні синдроми (*Overlaps*).

Звичні діагностичні ознаки вищезгаданих захворювань недостатні або їх немає при гарячкових дебютах системного червоного вовчаку та інших системних васкулітах, коли гарячка випереджає появу суглобового синдрому чи інших системних порушень. У подібних ситуаціях підозра на системну патологію, що визначає напрямок діагностичного пошуку, може виникати при динамічному спостереженні за хворими після виявлення інших клініко-лабораторних ознак. У той же час важлива правильна оцінка всіх симптомів, що здаються неспецифічними або пов'язуються зазвичай із самою гарячкою (міалгії, м'язова слабкість, біль голови та ін.). Так, поєднання вказаних ознак з гарячкою, особливо при підвищенні ШОЕ, дає підставу запідозрити такі захворювання, як дерматоміозит (поліміозит), ревматична поліміалгія, скроневий артеріїт (хвороба Хортон-Могата).

На цьому етапі діагностичного пошуку доповненням до загальноклінічних досліджень є визначення С-реактивного білка, сіалових кислот, ревматоїдного фактора, L-клітин, антинуклеарних антитіл, циркулюючих імунних комплексів, комплекменту і його фракцій і т.д.

Ревматоїдний артрит. У класичному вигляді це захворювання не становить труднощів для діагностики, проте у деяких хворих з гарячкою неясного генезу як перший симптом на ранніх етапах хвороби артрити може не бути. У таких хворих спочатку виявляють гарячку, гепатоспленомегалію, лімфаденопатію, короточасні висипання, анемію і лейкоцитоз. Зміни суглобів з'являються лише на пізніх стадіях захворювання. Цю хворобу частіше спостерігають у людей молодого віку, і її можна вважати за аналог ювенільного ревматоїдного артрити. Діагноз, як правило, ставлять після тривалого спостереження, тому що проби на ревматоїдний артрит зазвичай негативні. Прогноз

частіше сприятливий, добрий ефект дає застосування ацетилсаліцилової кислоти, нестероїдних протизапальних препаратів і стероїдів. Артрит і характерний шкірний висип (хронічна мігруюча еритема), спричинені *Borrelia burgdorferi* (хвороба Лайма), можуть утруднити постановку правильного діагнозу.

При хворобі Стілла у дорослих (18-35 років) найчастіше буває висока гарячка (понад 39 °С) з максимальними цифрами увечері і нормалізацією вранці. Рідше спостерігаються два піки температури протягом дня, приблизно в 20 % випадків температура не знижується до нормальних цифр. Типове макулярне або макулопапульозне висипання рожевого кольору, часто транзиторне і спостерігається на висоті температури, розташовується на тулубі, проксимальних відділах кінцівок, обличчі, може супроводжуватися свербінням. Найбільш специфічним для хвороби Стілла є ураження дистальних міжфалангових суглобів кистей, хоча можливий розвиток артритів великих суглобів. Хворих можуть турбувати інтенсивні міалгії, постійний, сильний, пекучий біль у горлі, плевральні болі (нерідко у поєднанні з ознаками плеврального і перикардального випоту). Часто спостерігаються асептичний пневмоніт, гепатоспленомегалія, ураження лімфовузлів шиї. У деяких випадках турбують болі в животі. Лабораторно: значне прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення рівня С-реактивного білка і феритину. Негативні або дуже низькі титри антинуклеарних антитіл і ревматоїдного фактора. Важливо пам'ятати, що немає певної моделі появи симптомів, характерних для хвороби Стілла, крім гарячки і болів у суглобах, які в більшості випадків є основними проявами в дебюті недуги. Інші симптоми можуть не з'являтися тижнями і навіть місяцями, або не виникають взагалі [15].

Гігантоклітинний артеріт (ревматична поліміалгія). Це захворювання виникає у людей статечного віку і супроводжується гарячкою, болями голови, міалгіями й артралгіями. Видимий артрит розвивається рідко. Протягом значного часу гарячка залишається єдиним симптомом, потім збільшується швидкість осідання еритроцитів, можливий розвиток анемії, лейкоцитозу та еозинофілії. Іноді скроневі й потиличні артерії можуть бути запаленими і болючими на дотик, але в більшості випадків цього не спостерігається. У будь-якому разі діагноз ставлять на підставі даних біопсії скроневої артерії. При залученні до процесу артерії сітківки можуть виникати розлади зору аж до його втрати. Для лікування цього захворювання успішно застосовують стероїдні препарати в невеликих дозах, які також можна використовувати з метою лікувальної проби.

Скроневий артеріт характеризується появою локалізованого болю голови, потовщенням і болючістю скроневих артерій з ослабленням або відсутністю їх пульсації, однобічною втратою зору. Верифікація діагнозу можлива за допомогою біопсії так званого скроневого комплексу, при отриманні якого вдається досліджувати шкіру, м'язову тканину, скроневу артерію (гранулематозне запалення з гістіоцитарною і лімфоїдною інфільтрацією всіх стінок судини, з руйнуванням внутрішньої еластичної мембрани). Біопсію здійснюють не менше ніж за 24-48 год до початку лікування кортикостероїдами.

При високій ймовірності дифузного захворювання сполучної тканини можливе пробне лікування глюкокортикоїдами в малих

дозах (15-20 мг/добу). Їх ефективність при такій патології настільки специфічна, що може мати діагностичне значення. У той же час слід уникати призначення глюкокортикоїдів як пробне лікування без достатньо обґрунтованої підозри на наявність системного захворювання.

На **8-у етапі діагностичного пошуку** виключають змішані захворювання, медикаментозні, нозокоміальні та інші види гарячок.

Серед причин ТГНГ залишається актуальною ревматична гарячка з відсутністю мікроорганізмів у крові (*абактерійний ендокардит*) і мінливою аускультативною симптоматикою. Гарячка стійка до антибіотиків, але піддається лікуванню саліцилатами і глюкокортикоїдами.

У деяких хворих гарячка може бути єдиною або одним з основних проявів *тромбофлебіту глибоких вен кінцівок, таза або рецидивної тромбоемболії легеневої артерії*. Такі ситуації виникають частіше після пологів, переломів кісток, оперативних втручань, за наявності внутрішньовенних катетерів, у хворих з миготливою аритмією, серцевою недостатністю. При тромбозах глибоких вен деяке діагностичне значення може мати кваліфіковане доплерівське дослідження відповідних судин. Гепарин здатний повністю перебороти або зменшити гарячку протягом 48-72 год, тоді як антибіотики не ефективні. З урахуванням цього, при підозрі на таку патологію можливе призначення пробного лікування гепарином, ефект від якого може мати діагностичне значення і визначати подальше ведення хворих.

Медикаментозні гарячки реєструються в 5-7 % випадків ТГНГ. Вони можуть виникати у відповідь на будь-які лікарські препарати через різні проміжки часу (частіше на 7-9-у добу терапії) і не мають ніяких специфічних ознак. Діагностиці сприяють відсутність інфекційного або соматичного захворювання, еозинофілія і макулопапульозне симетричне висипання, яке збігається у часі з прийомом ліків, добра переносність гарячки, відносна брадикардія з відсутністю кореляції між гарячкою і частотою серцевих скорочень. Звертають увагу на «симптом ножиць», коли основне захворювання зазнає зворотної динаміки, але температура тіла підвищується, а частота пульсу зменшується. Нормалізація температури відбувається через 2-3 доби після відміни підозрюваного препарату. При порушеннях метаболізму препарату, його сповільненій екскреції, при ураженні печінки й нирок гарячка може зберігатися довше. Підтверджувати діагноз медикаментозної гарячки повторним призначенням препарату украй небажано.

Найчастіше гарячка виникає при застосуванні наступних груп медикаментів:

- антибактерійні препарати (пеніциліни, цефалоспорини, тетрациклін, еритроміцин, норфлуксацин, ізоніазид, піразинамід, нітрофурані, сульфаніламід, амфотерицин В);
- цитостатики (блеоміцин, аспарагіназа, прокарбазин);
- серцево-судинні (альфа-метилдопа, хінідин, гідралазин, прокаїнамід, каптоприл, гідрохлортіазид, гепарин);
- протизапальні засоби (аспірин, ібупрофен);
- препарати, що діють на ЦНС (карбамазепін, хлорпромазин, галоперидол, фенобарбітал, дифенілгдантоїн, тіорідазин);

- інші препарати (йодисті, антигістамінні, клофібрат, алопуринол, левамізол та ін.).

Важливо розуміти механізми розвитку медикаментозної гарячки:

1) гарячка, спричинена фармакологічною дією препарату, яка може бути пов'язана з потужною антибіотикотерапією і масивною загибеллю мікроорганізмів (наприклад, при сифілісі, лептоспірозі, пневмококовій пневмонії та ін.), що володіють пірогенним ефектом (реакція Яриша-Герксгеймера), або хіміотерапією неопластичних захворювань із вивільненням з них ендогенних пірогенних субстанцій;

2) гарячка, пов'язана з дією на різні ланки терморегуляції: стимуляція терморегуляторного центру (зокрема амфетамін, деривати кокаїну), дія на периферичні ланки терморегуляції (наприклад, гормони щитоподібної залози збільшують теплопродукцію, норадреналін обмежує віддачу тепла);

3) гарячка, зумовлена спадковим ферментативним дефектом. Наприклад, ряд кіків спричиняє гемолітичну анемію у хворих з дефіцитом ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; злаякісна гіпертермія, спричинена анестетиками і міорелаксантами;

4) гарячка, що виникає при гіперчутливості до лікарських препаратів, в основі якої лежить імунний механізм, що підтверджується частим її поєднанням з іншими ознаками медикаментозної алергії (шкірний висип, кропив'янка, еозинофілія, вовчак-овий синдром та ін.) [1].

Нозокоміальна гарячка з'являється у пацієнтів через 2 і більше діб від моменту їх ушпиталення. Вона частіше за інших розвивається в осіб старше 65 років або ж у хворих з обтяженим преморбідним фоном. Етіологічна структура нозокоміальної ТГНГ відрізнятиметься залежно від рівня організації санітарно-епідеміологічного нагляду в стаціонарі, його профілю і ряду інших обставин. Проте основними причинами нозокоміальної ТГНГ слід вважати інфекції сечовивідних шляхів (74 %), пневмонію (19,6 %), загострення хронічного бронхіту (6 %), «катетерні» інфекції (3 %), інфекції шкіри і м'яких тканин (3 %) [4].

Крім цього, слід звернути увагу на те, що в основі нозокоміальних ТГНГ досить часто лежать неінфекційні причини. Серед них найбільше значення мають: інсульт, інфаркт міокарда, тромбози різної локалізації, гематоми, злаякісні новоутворення, побічна дія ряду медикаментів, а також різні діагностичні дослідження. До 20 % нозокоміальних гарячок залишаються нерозшифрованими [16, 17].

Гемолітичний криз. Більшість гемолітичних анемій характеризується нападами гарячки і гострим гемолітичним кризом, який може призвести до сильної остуди і значного підвищення температури тіла. Диференційна діагностика між серповидноклітинною анемією і гострою ревматичною атакою завжди супроводжується відомими труднощами. Запідозрити гемолітичну анемію можна при швидшому розвитку анемії, ніж це буває при інших захворюваннях, що перебігають з підвищенням температури тіла, а також у разі виявлення супутнього ретикулоцитозу і жовтяниці. Гарячка нехарактерна для анемій, зумовлених втратою крові у результаті зовнішніх причин і уремії.

Приховані гематоми. Давні скупчення крові в замкнутих просторах, наприклад, після травм, особливо в навколоселезінко-

вій ділянці, в перикарді або в заочеревинному просторі, можуть призводити до затяжної гарячки, особливо у хворих, які отримують антикоагулянти. У таких випадках дуже важлива правильна постановка діагнозу, оскільки видалення згустків приводить до поліпшення стану хворого. Гарячка часто розвивається при внутрішньопросвітному розшаруванні аорти.

Значні діагностичні труднощі виникають у тих випадках, коли гарячка обумовлена порушенням терморегуляції. При цьому необхідно виключити всі інші причини ТГНГ. Гарячка дистерморегуляційного генезу зазвичай тривала, частіше виникає вранці, не супроводжується зміною картини крові, порівняно добре переноситься, не зумовлює різкого потовиділення, не поступається антипіретикам. Спосіб виявлення таких осіб немає. Діагноз ставлять методом виключення.

Ще виділяють конституціонально обумовлену гіпоталамопатію з розладом терморегуляції – *психогенну гарячку* або *звичну гіпертермію*. Вона частіше буває у молодих акцентуєваних жінок, причому простежується спадкова схильність по материнській лінії. На тлі вегетосудинної дистонії і майже постійного субфебрилітету (37,2-38,0 °C) під впливом емоційних (дуже часто під час або після бойового, екзаменаційного стресу, зумовленого воєнним станом тощо) або фізичних навантажень з'являються досить типові скарги, характерні для психоневрозу: швидка стомлюваність, безсоння, розлади кишечника, невизначені болючі відчуття і біль голови. Субфебрилітет частіше виникає вранці (відразу після вставання з ліжка) або вдень, а під вечір температура тіла нормується. Антипіретиками рідко неефективні. При ретельному тривалому обстеженні ознак органічного захворювання виявити не вдається. Більшість таких людей ходить від одного фахівця до іншого і піддається неприємним, дорогим, а іноді й шкідливим обстеженням, лікуванню і, навіть, операціям. Діагностувати звичну гіпертермію слід тільки після відповідного періоду обстеження та спостереження і, якщо хворий переконується в правильності поставленого діагнозу, йому слід надати необхідну допомогу (натепер авторові доводиться консультивати таких пацієнтів мало не щоденно). На деяких таких осіб позитивно впливає застосування аміназину.

В окремих випадках ТГНГ може бути періодичною, тобто періоди підвищення температури чергуються з безгарячковими проміжками. Періодичні гарячки можуть спостерігатися при багатьох захворюваннях різної природи (лімфогранулематоз, системні захворювання та ін.), причому періодичність не є визначальною ознакою, що дозволяє розшифрувати природу гарячки. Проте в деяких ситуаціях періодичність гарячки за відсутності інших специфічних проявів може бути ключовою ознакою, що визначає напрямок діагностичного пошуку. За наявності періодичних ТГНГ можна підозрювати щонайменше три захворювання.

Періодична хвороба (сімейна середземноморська гарячка, доброякісний полісерозит, періодичний перитоніт) – генетична хвороба, що уражає певні національно-етнічні групи (вірмени, євреї) і проявляється ознаками інфекційно-запального ураження серозних оболонок (очеревина, плевра, перикард). Хвороба може ускладнюватися амілоїдозом з розвитком ниркової недостатності.

Періодична гарячка (хвороба Реймана), на відміну від періодичної хвороби, не супроводжується полісерозитом і амілоїдозом. Основними клінічними ознаками є періодичні підйоми температури протягом декількох днів, що супроводжуються остудою, міалгіями, транзиторним збільшенням ШОЕ і підвищенням активності лужної фосфатази. Тривалість безгарячкового періоду коливається від декількох тижнів до декількох місяців, а загальна тривалість гарячкових епізодів досягає декількох років. У кожного хворого підвищення температури тіла має свою сувору періодичність. Хвороба, як правило, перебігає стереотипно. Ускладнень і трансформацій в злоякісні форми не спостерігається. Гарячка може вгамовуватися нестероїдними протизапальними препаратами, призначення глюкокортикоїдів не обов'язкове.

Періодичні (циклічні) нейтропенії характеризуються значним зниженням кількості нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові, що клінічно проявляється гарячкою, а нерідко і гнійничковими ураженнями шкіри, стоматитом, пневмонією. Разом з гранулоцитопенією збільшується кількість моноцитів і еозинофілів. У кістковому мозку в період нейтропенії порушується дозрівання нейтрофілів на стадії промієлоцитів і збільшується число моноцитів. У кожного хворого відзначається власний постійний ритм циклічності нейтропенії – від 2-3 тижнів до 2-3 місяців, хоча трапляються і форми без суворої періодичності. Захворювання успадковується за автосомно-рецесивним типом [1].

Штучну гарячку слід припускати тільки при виключенні інших її причин. Вона викликається шляхом маніпуляцій з термометром, а також при вживанні або введенні під шкіру, в сечові шляхи різних речовин, що володіють пірогенними властивостями. У подібних ситуаціях найчастіше мова йде про особливий вид психічних порушень, що характеризуються хворобливим зосередженням на стані власного здоров'я, ретельним скрупульозним спостереженням за найменшими змінами самопочуття і стану (температура тіла, величина артеріального тиску, функція кишечника та ін.). Таким хворим властивий певний тип поведінки, незрозумілий із загальноприйнятої точки зору, наприклад, прагнення до багаторазових обстежень, нерідко інвазивних (деякі пацієнти наполягають на оперативних втручаннях). Хворі вважають, що їх підозрюють в симуляції, недооцінюють тяжкість їх стану, серйозність і небезпеку захворювання. Описану поведінку не слід розцінювати як симуляцію або агравачію, які можуть бути, як правило, серед певної категорії здорових людей, що намагаються свідомо з певною метою (звільнення від військового обов'язку, кримінальної відповідальності, отримання групи інвалідності) досягти того, щоб у лікаря склалося враження про наявність якого-небудь захворювання [18].

У всіх випадках при підозрі на штучну гарячку для її об'єктивізації слід вимірювати оральну і ректальну температуру (яка зазвичай на 0,5 °C вище оральної) у присутності медичного персоналу, звертати увагу на відсутність звичайних добових коливань температури тіла (при типовому розвитку гарячкової реакції вечірня температура тіла зазвичай перевищує ранкову в межах 1 °C), невідповідність температурної кривої і частоти пульсу (при підвищенні температури тіла на кожен градус вище 37 °C частота дихання фізіологічно збільшується на 4 за 1 хв.,

частота серцевих скорочень – на 10-20 за 1 хв.), а також відносно задовільний стан хворих. Необхідно уважно оглядати шкірні покриви з метою виявлення можливих інфільтратів, слідів від ін'єкцій, які хворі роблять собі самі. Більшість пацієнтів такої категорії – жінки молодого або середнього віку, нерідко медичні працівники або «близькі до медицини» люди, які часто перебувають на стаціонарному обстеженні, мають групу інвалідності. Необхідно пам'ятати, що родичі часто можуть бути індуковані пацієнтами і включатися разом з ними в активний пошук хвороби, тому слід критично ставитися до будь-якої отриманої від родичів інформації. Ведення такої категорії пацієнтів слід обговорювати і здійснювати спільно з психіатром [4, 12].

Таким чином, тривала гарячка неясного генезу є важливою клінічною проблемою, яку можна вирішити у процесі послідовного і методично логічного обстеження хворих. Корисними для розшифровки діагнозу можуть бути повторний збір анамнезу і фізикальне обстеження, які на первинному етапі нерідко виявляються помилковими або недооціненими. Такий підхід іноді є правильнішим, ніж додаткові лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Питання про доцільність й обґрунтованість **призначення лікування** хворим з ТГНГ до її розшифровки не може бути вирішене однозначно і має розглядатися індивідуально, залежно від конкретної ситуації.

У більшості випадків при стабільному й задовільному стані, відсутності ускладнюючих факторів застосування жарознижувальних і антибактерійних препаратів зазвичай не потрібне, і від клінічно необґрунтованої, емпіричної терапії слід стримуватися. Крім того, не варто забувати, що гарячка є захисною реакцією організму, її корекція може сплутати клінічну картину захворювання, змінивши тип температурної кривої, використовувати для цієї мети препарати можуть мати негативні побічні реакції.

У той же час, в деяких ситуаціях, за неможливості підтвердження попередньої діагностичної гіпотези, може обговорюватися питання про призначення пробного лікування як одного з методів «*diagnosis ex juvantibus*». Це стосується насамперед пробної терапії туберкулозостатичними препаратами (наприклад, застосування ізоніазиду та етамбутолу або рифампіцину). В інших випадках може бути виправдане призначення гепарину при підозрі на тромбофлебіт глибоких вен або легеневої емболії; антибіотиків, що накопичуються в кістковій тканині (лінкоміцин, фторхінолони) при підозрі на остеомієліт, бета-лактамних антибіотиків та аміноглікозидів при ймовірно ентерококовому ендокардиті; інших етіотропних засобів, зокрема метронідазолу при амебіазі печінки.

Призначення пробної терапії глюкокортикоїдами при невстановленому діагнозі вимагає особливої обережності (туберкульоз, гнійні захворювання черевної порожнини!) і повинно мати вагоме обґрунтування!

Глюкокортикоїди володіють потужною жарознижувальною дією. Вони пригнічують синтез простагландину E2, значною мірою блокують фосфоліпазу A2, а також транскрипцію мРНК і трансляцію при синтезі інтерлейкіну-1 і фактора некрозу пухлин-α. Через потужний імуносупресивний та антифагоцитарний ефект глюкокортикоїди використовують тільки тоді, коли необхідна передусім

протизапальна дія – наприклад, при бактерійному менінгіті, туберкульозному перикардиті й васкулітах, а також у тих випадках, коли їх ефект може мати діагностичне значення, наприклад, при підозрі на ревматичну поліміалгію, хворобу Стілла, підгострий тиреоїдит. Слід пам'ятати, що глюкокортикоїди здатні знижувати або усувати гарячку і при лімфопроліферативних пухлинах.

Застосування антипіретиків у дорослих обґрунтоване в наступних випадках:

- при дуже високій температурі тіла (вище 39,0-39,5 °С);
- у хворих із серцево-судинними захворюваннями у тяжкому стані у зв'язку з тахікардією і гіпотензією, спричиненими гарячкою;
- при психозах, зокрема алкогольних, і сенільній деменції;
- у післяопераційному періоді;
- при дуже поганому самопочутті.

Дітям антипіретики призначають: при підвищенні температури тіла вище 38,5 °С; при гарячці у дітей з груп ризику (судоми в анамнезі; захворювання ЦНС; хронічна патологія органів кровообігу; немовлята; спадкові метаболічні недуги) [19].

До групи ризику з розвитку ускладнень у результаті гарячково-станів належать діти:

- до 2-місячного віку при температурі тіла понад 38 °С,
- віком від 6 до 24 міс. при температурі тіла понад 39-40 °С,
- різного віку при температурі тіла вище 41 °С.

У немовлят віком до 2 міс. симптоми системних захворювань, такі як гарячка і запалення, як правило, не чіткі, тому у них дуже складно діагностувати серйозне захворювання до тих пір, поки воно не стане загрозливим для життя. Висока гарячка у дітей віком від 6 до 24 міс. може свідчити про інфікування *Streptococcus pneumoniae* або *Haemophilus influenzae*. При температурі тіла понад 41 °С необхідно виключити сепсис або менінгіт. У дітей в більшості випадків гарячка зумовлена інфекційними захворюваннями, пухлинні процеси рідше є причиною підвищеної температури тіла, особливо в дітей 6-14-річного віку [20].

Коли гарячка безпосередньо або опосередковано небезпечна для хворого, показане зниження температури симптоматичними заходами. Крім холодних укутувань, компресів, застосовуються препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів. Парентеральне введення препаратів об'єктивно потрібне тільки у невідкладних ситуаціях.

Препаратами вибору при стартовій терапії гарячкових станів у дітей є парацетамол та ібупрофен у зв'язку з їх максимальною (порівняно з іншими лікарськими засобами) безпекою. Однак з огляду на потенційну гепатотоксичність парацетамолу надуживати ним категорично заборонено! Іншими обмеженнями для використання цього засобу може бути одночасне використання медикаментів, що конкурують з парацетамолом на шляхах біотрансформації в печінці, неможливість використання ентерального або ректального шляху введення препарату.

Слід підкреслити, що не можна призначати регулярний (курсний) прийом жарознижувального медикаменту! Його повторну дозу можна застосовувати тільки після нового підвищення температури тіла до максимально допустимого рівня. Антипіретики не призначають разом з антибіотиками, оскільки це може маскувати відсутність ефекту лікування і затримати

зміну антибіотика (виняток – судоми або порушення тепловіддачі). У дітей заборонене використання ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) у зв'язку зі значними токсичними ефектами і можливістю розвитку синдрому Рея. Також заборонене застосування анальгінусередина із жарознижувальною метою через небезпеку агранулоцитозу і стійкої гіпотермії. Так, за даними ВООЗ, метамізол натрію (анальгін) понад 30 країн (серед них США, Великобританія, Данія, Італія, Німеччина, Австралія та ін.) вивели з фармацевтичного ринку або різко обмежили його застосування. Неприпустиме й застосування німесулідусу, зважаючи на його гепатотоксичність. Сьогодні німесулід і його генерики протипоказані дітям до 12 років.

Використання «народних» засобів, що володіють жарознижувальним і знеболювальним ефектом, налічує не одне тисячоліття. Прикладом тому може бути відвар кори верби, про який писав ще Гіппократ. Відвар, як було встановлено значно пізніше, містить саліцилову кислоту (в 1763 р. було зроблено перше наукове повідомлення про жарознижувальну дію препарату, отриманого з вербової кори). Ще пізніше було встановлено, що активним компонентом цього препарату є саліцин. Поступово синтетичні аналоги саліцину (саліцилат натрію і ацетилсаліцилова кислота) повністю замінили в терапевтичній практиці природні сполуки.

Хворим з неясними захворюваннями, що перебігають з гарячкою, дуже часто призначають антибіотики. Іноді цей метод приносить користь, проте в цілому лікування усліпу більш небезпечне, ніж корисне. До несприятливих проявів відносять токсичність лікарських препаратів, розвиток суперінфекції унаслідок появи резистентних патогенних мікроорганізмів, дисбіоз і негативний вплив антибіотиків на точну діагностику культуральними методами. Більше того, випадкове зниження температури тіла, не пов'язане з лікуванням, можна розцінити як відповідну реакцію на введення препарату, що дозволить зробити висновок про наявність інфекційного захворювання. Особливо багато біди принесло майже тотальне стартове використання лікарями антибіотиків під час пандемії COVID-19. Винятком зі стартової антибактерійної терапії є тяжкохворі з високою ймовірністю вірулентної інфекції або наявністю імунодефіциту, часто в статечному і старечому віці. Як правило, це лікування здійснюють у стаціонарі. Оскільки в таких випадках зазвичай є певний сумнів у наявності й виді інфекції, необхідно перед початком антибактерійної терапії зробити посіви крові чи інших середовищ для можливої подальшої корекції терапії [1, 3, 12].

Таким чином, тривала гарячка спостерігається, як правило, не при якихось незвичайних (екзотичних) хворобах, а при добре відомих недугах з атиповим перебігом. Тож аби уникнути помилок, потрібні повторне ретельне збирання анамнезу і повний, а за необхідності й повторний, огляд хворого у поєднанні з даними навіть рутинних аналізів. Неодмінно варто вдаватися до широкого обговорення проблеми з колегами, а також наполегливо, але спокійно розмірковувати над клінічною загадкою. Часто терпляче, уважне спостереження дозволяє поставити правильний діагноз ще до початку різноманітних, нерідко болючих і дорогих, лабораторних досліджень.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Practice guideline for evaluation of fever and infection in long-term care facilities / D. W. Bentley, S. Bradley, K. High [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2000. – V. 31(3). – P. 640-653.
- Petersdorf R. G. (1961). Fever of unexplained origin: report on 100 cases / R. G. Petersdorf, P. B. Beeson. *Medicine*. – 1961. – V. 40(1). – P. 1-30.
- Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review / F. M. Fusco, R. Pisapia, S. Nardiello [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2019. – V. 19. – P. 1-11.
- Wright W. Fever of Unknown Origin (FUO) Criteria Influences Diagnostic Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Wright, J. Wang, P. G. Auwaerter // Available at SSRN 4684839.
- Wright W. F. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma / W. F. Wright, P. G. Auwaerter // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2020, May. – Vol. 7, No. 5. – P. ofaa132.
- Davies K. J. Adaptive homeostasis / K. J. Davies // *Molecular aspects of medicine*. – 2016. – Vol. 49. – P. 1-7.
- Павлов А. С. Закон смещения температурного гомеостаза при стрессе / А. С. Павлов. – Донець: ДонНУ, 2007. – 144 с.
- Knockaert D. C. Fever of unknown origin in adults: 40 years on / D. C. Knockaert, S. Vanderschueren, D. Blockmans // *J Intern Med*. – 2003. – Vol. 253(3). – P. 263-275.
- Özen S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management / S. Özen, E. D. Batu, S. Demir // *Frontiers in immunology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 246673.
- Kotas M. E. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility / M. E. Kotas, R. Medzhitov // *Cell*. – 2015. – Vol. 160(5). – P. 816-827.
- Prospective Study On The Epidemiology Of Connective Tissue Diseases Presenting As Fever Of Unknown Origin (FUO) Over 5 Years Duration / F. Imam, A. Elbeialy, S. Zaki, A. Bersy. – 2003, April. – In *Rheumatology* (Vol. 42, pp. 75-75). Great Clarendon St, Oxford OX2 6dp, England: Oxford Univ Press.
- Munro N. Fever in acute and critical care: a diagnostic approach / N. Munro // *AACN Advanced Critical Care*. – 2014. – Vol. 25(3). – P. 237-248.
- Сепсисология с основами инфекционной патологии / Под ред. В. Г. Бочоришвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1988. – 805 с.
- Ребенок Ж. А. Сепсис: современные проблемы / Ж. А. Ребенок. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 280 с.
- Хвороба Стілла у дорослих / В. Д. Москалюк, І. В. Баланюк, С. Р. Меленко [та ін.] // *Інфекційні хвороби*. – 2024. – № 2(216). – С. 89-91.
- Kouijzer I. J. Nuclear medicine imaging of fever of unknown origin / I. J. Kouijzer, C. P. Bleeker-Rovers, L. F. de Geus-Oei // *Nuclear Medicine in Infectious Diseases*. – 2020. – P. 199-211.
- Kumar V. S. Approach to fever / V. S. Kumar // *Micro Labs Limited*. – 2018. – Vol. 32.
- Копча В. С. Випадок симуляції гострого шигельозу / В. С. Копча // *Інфекційні хвороби*. – 2002. – № 2. – С. 81-82.
- Etiology of fever of unknown origin in children / A. M. Lodhi, W. Rizwan, M. Nazar [et al.] // *The Professional Medical Journal*. – 2021. – Vol. 28(04). – P. 552-556.
- Aronoff D. M. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression / D. M. Aronoff, E. G. Neilson // *Am. J. Med*. – 2001. – Vol. 111. – P. 304-315.

Summary

Diagnostic search for long-term fever states

V. S. Kopcha

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. By terms «protracted subfebrilitet» and «fever of unknown genesis lasted» (FUGL) mark situations which quite often arise up in clinical practice, at which a fervescence is the basic or unique sign of different diseases the diagnosis of which remains unknown after a leadthrough ordinary, and in a number of cases and additional inspection. The spectrum of diseases which are underlaid protracted subfebrilitet and FUGL is wide enough and includes different illnesses of infectious nature, malignant tumours, system vasculitis, and also other various after the origin diseases. Protracted fever ordinary diseases are underlaid with unusual motion. Diagnostic search under these conditions requires identification of additional clinical and laboratory features, which determine the features of a focused examination of patients using the most informative for a concrete situation diagnostic methods. Question about the advisability of treatment, including testing, to decrypt of protracted subfebrilitet and FUGL must decide individually, depending on the specific clinical situation.

Key words: protracted subfebrilitet, fever of unknown genesis lasted, differential diagnostics, treatment.