

Г.Е. Гендлин¹, М.В. Юняева¹, А.В. Мелехов^{1*}, Б.Д. Рудой²

СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩЕЙ ЛИХОРАДКИ

¹ГБОУ ВПО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва, кафедра госпитальной терапии № 2; ²ГБУЗ городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения г. Москвы

* Мелехов Александр Всеволодович, ассистент каф.
117097, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: avmelekhov@gmail.com

Больная Ц., 24 года, поступила в реанимационное отделение базовой клиники нашей кафедры (ГКБ № 12) 13.07.07 с направительным диагнозом: сепсис.

При поступлении жаловалась на подъем температуры тела до 40,0°C, слабость, боль в суставах кистей, стоп, боль в мышцах, тяжесть в правом подреберье, уменьшение массы тела на 20 кг в течение 1 года (рис. 1).

Известно, что в июне 2006 г., на следующий день после не-медицинского аборта, отметила повышение температуры тела до 39,5° С, боль в суставах, сыпь, отеки нижних конечностей, слабость. С этими жалобами была госпитализирована по месту жительства. При осмотре было обнаружено увеличение шейных лимфатических узлов, на коже груди, живота, спины – бляшки светло-коричневого цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи, покрытые отрубевидным шелушением. При микроскопическом исследовании биоптата кожи были найдены атипичные клетки, которые расценили как клетки Сезари, была заподозрена Т-клеточная лимфома. При пункционной биопсии увеличенного до размера 20×15 мм подмышечного лимфатического узла слева лимфома была исключена (заключение: хронический гиперпластический лимфаденит). В итоге состояние больной расценено как сепсис после аборта.

Кожные проявления самостоятельно регрессировали. Тем не менее антибактериальная терапия была неэффективна, кратковременное снижение температуры наблюдалось лишь на фоне введения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). С учетом неэффективности антибактериальной терапии, прогрессирующего уменьшения массы тела, усиливающейся слабости больная в июле 2007 г. направлена в РОНЦ им. Н. Н. Блохина, где повторно произведена биопсия подмышечного лимфатического узла (заключение: изменения реактивного характера); диагноз лимфопролиферативного заболевания был повторно отвергнут. Состояние больной прогрессивно ухудшалось.

13.07.07 в тяжелом состоянии с направительным диагнозом: сепсис больная переведена в реанимационное отделение ГКБ № 12, где в течение 4 дней проводилась антибактериальная (имипенем 4 г/сут), дезинтоксикационная терапия, решался вопрос о гистерэктомии.

Состояние при поступлении тяжелое. Температура тела 40,0°C, рост 163 см, масса тела 40 кг. Больная правильного телосложения, пониженного питания, отмечается выраженная мышечная гипотрофия. Кожные покровы бледные, чистые. Тургор кожи снижен. Пальпируются увеличенные лимфатические узлы в подмышечных областях с обеих сторон с максимальным размером до 27×15 мм. Костно-суставная система без видимой патологии. Щитовидная железа не увеличена. Периферических отеков нет.

Дыхание через нос свободное. Перкуторно – ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 19 в минуту.

Область сердца и магистральных сосудов без видимой патологии. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Артериальное давление 100/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 111 в минуту. Периферическая пульсация сохранена.

Язык чистый, влажный. Живот мягкий, при пальпации болезненный в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 6 см. Селезенка не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины нет. Стул без особенностей.

Область почек без видимой патологии. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурии нет.

Больная в сознании, контактна, во времени и пространстве ориентирована. Очаговых и менингеальных симптомов не выявлено.

17.07.07, учитывая отсутствие нарушений витальных функций, больная переведена в терапевтическое отделение, где продолжалась антибактериальная терапия (имипенем 4 г/сут). В связи с неэффективностью антибактериальной терапии были добавлены антимикотические препараты, проводился плазмаферез, однако состояние больной ухудшалось: лихорадка приобрела гектический характер (рис. 2), прогрессировала слабость, продолжалось уменьшение массы тела, наряду с увеличением шейных, подмышечных лимфатических узлов с обеих сторон отмечалась их болезненность. Обращала на себя внимание гипохромная микроцитарная анемия, сохраняющаяся с момента поступления больной. В связи с неэффективностью антибактериальной терапии произвели замену на левофлоксацин (по 500 мг 2 раза в сутки), метронидазол (по 100 мг 2 раза в сутки), добавлен иммуноглобулин человеческий антистафилококковый (100 МЕ внутривенно).

Учитывая сохраняющиеся лейкоцитоз до $17,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (динамика лабораторных данных отражена в табл. 1), лихорадку гектического характера, несмотря на отсутствие лабораторного подтверждения других признаков сепсиса (прокальцитонинный тест дважды отрицательный, неоднократные посевы крови – роста нет), отсутствие признаков полиорганной недостаточности, продолжались поиски очага инфекции. Поскольку предполагалось, что источником сепсиса была матка (после криминального аборта), рассматривался вопрос о ее экстирпации. Произведены диагностическая лапароскопия и гистероскопия. Патологии не выявлено.

Таким образом, для обсуждавшейся гистерэктомии показаний не найдено, так как первичный очаг, известный из анамнеза, не был выявлен. Рабочий диагноз «сепсис» стал сомнительным. Исключены контагиозные и неконтагиозные инфекции, в том числе туберкулез, амилоидоз, системная красная волчанка.



Рис. 1. Больная Ц., 24 года, истощение за время заболевания.
а – за 3 года до заболевания, б – во время заболевания.

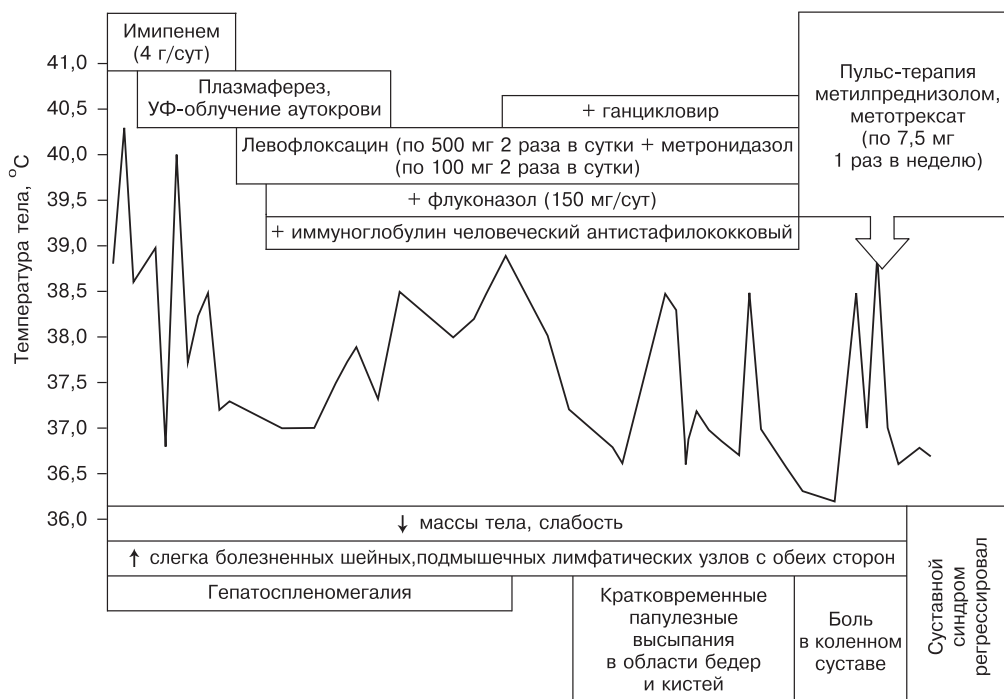


Рис.2. Температурная кривая больной Ц.

Обследование для выявления причин сохраняющихся лихорадки и лейкоцитоза продолжалось. При рентгенографии органов грудной клетки очаговых изменений не выявлено, обращает на себя внимание увеличение размера срединной тени: поперечного – до 14,5 см, косоугольного – до 15,3 см (рис. 3 на 2-й полосе обложки).

По данным эхокардиографии жидкость в полости перикарда до 400 мл. Полости сердца не расширены. Сократительная функция удовлетворительная.

При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии обнаружены гепатоспленомегалия (левая доля печени 116×85 мм, правая доля печени 138×96 мм, селезенка 160×67 мм), увеличение лимфатических узлов в воротах селезенки, парааортальных и забрюшинных лимфатических узлов, диффузные изменения паренхимы обеих почек. Воспалительных инфильтратов, абсцессов не отмечено. При ультразвуковом исследовании молочных желез выявлены признаки лимфаденита в надключичных, подключичных, подмышечных областях с обеих сторон.

При осмотре онкологом патологии не выявлено, рекомендовано повторно выполнить пункцию подмышечных лимфатических узлов.

На фоне терапии левофлоксацином по 500 мг 2 раза в сутки, метронидазолом 100 мг 2 раза в сутки отмечена кратковременная положительная динамика состояния больной (снижение температуры тела до субфебрильных цифр, увеличение массы тела на 2 кг, улучшение аппетита), однако затем состояние больной ухудшилось (температура тела вновь повысилась более 38°C, нарастали слабость, лейкоцитоз до $21,8 \cdot 10^9/\text{л}$, усилилась болезненность лимфатических узлов в подмышечных областях).

Вновь произведена повторная пункция подмышечного лимфатического узла справа. По данным микроскопического, иммуногистохимического исследования картина соответствует реактивным изменениям (по типу иммунобластного лимфаденита). Данных о лимфоме нет.

При этом данные биопсии с высокой вероятностью свидетельствуют о вирусном поражении лимфатического узла. Выполнены полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ: титр антител к вирусу Эпштейна–Барр класса IgG повышен: 3,6 (норма 0-1). К проводимой терапии добавлен ганцикловир. Состояние больной вновь несколько улучшилось, однако оставались субфебрильная лихорадка, лейкоцитоз. Повышение уровня С-реактивного бел-

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей больной Ц, в % в процессе лечения

Показатель	При поступлении	На фоне терапии левофлоксацином, метронидазолом	На фоне терапии ганцикловиром, человеческим иммуноглобулином	Пulse-терапия метилпреднизолоном, метотрексатом
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	13,9	17,4	21,8	12,0
Гранулоциты, %	81	83,7	88,4	72,4
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	3,32	3,63	3,63	4,43
Гемоглобин, г/л	5,7	7,9	7,4	9,8
Гематокрит, %	0,55	0,65	0,61	0,66
MCV, фл	70	65	66	74
СОЭ, мм/ч	58	55	54	43
Белок общий, г/л	65	61	68	72
Билирубин общий, мкмоль/л	9,7	8,4	8,0	8,2
АЛТ, Ед/л	24	18	22	21
АСТ, Ед/л	17	47	50	47
С-РБ, мг/л	0	5	48	128
Ревматоидный фактор, Ед/мл	0	0	2	23,3
Антитела IgM к вирусу Эпштейна–Барр:	-	-	Отрицательный	-
IgG	-	-	3,6	-

ка (128 мг/л) выглядело закономерным, ревматоидный фактор был повышен весьма незначительно (23,3 Ед/мл при норме до 15). Затем состояние больной ухудшилось (повысилась температура тела с максимальными цифрами до 38,3°C, прогрессировала слабость). Дважды на фоне подъема температуры тела в вечернее время появлялись папулезные высыпания в области бедер, голеней, кистей, которые самостоятельно исчезали к утру. Обращали на себя внимание деформация и болезненность левого лучезапястного сустава, болезненность правого коленного сустава. Все это привело к заключению о возможности системного заболевания соединительной ткани. Выполнено рентгенологическое исследование кистей, стоп, костей таза, при которых выявлены выраженный остеопороз костей запястья, более выраженный слева, сужение суставных щелей, резко выраженное в левом лучезапястном суставе, в метаэпифизе левой лучевой кости крупное кистовидное просветление, краевая узурация (рис. 4, а на 2-й полосе обложки); околоушной остеопороз, небольшие кистовидные просветления в головках плюсневых костей (рис. 4, б на 2-й полосе обложки); двусторонний сакроилеит (рис. 5 на 2-й полосе обложки). Согласно заключению рентгенолога, рентгенологическая картина кистей и стоп соответствует ревматоидному артриту.

Наличие у больной Ц. таких симптомов, как лихорадка выше 39°C, длящаяся в течение более года, артралгии, быстро исчезающая сыпь, возникающая на высоте лихорадки, лейкоцитоз более $10 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, экссудативный перикардит, состояние, подобное септическому, отрицательные посевы крови, однократное незначительное повышение уровня ревматоидного фактора до 23,3 Ед/мл, отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии, исключение злокачественных гематологических заболеваний, инфекционных и неинфекционных заболеваний, а также рентгенологические признаки изменения суставов кистей и стоп позволили заподозрить системное заболевание соединительной ткани.

Клиническая картина, лабораторные показатели, данные инструментальных методов исследования, однако, отличались от таковых при классическом течении ревматоидного артрита. Эти результаты свидетельствовали о наличии у больной Ц. серонегативного ревматоидного артрита. Симптомы заболевания у больной Ц. соответствовали диагностическим критериям М. Yamaguchi и соавт. [1]. Больной был поставлен диагноз болезни Стилла, развившейся у взрослых (БСРВ).

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, назначен метотрексат. На этом фоне нормализовалась температура тела, регрессировал суставной синдром, исчезли кожные проявления, улучшились показатели красной крови, стала увеличиваться масса тела. Через 1,5 мес после поступления больная выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией приема метипреда (по 8 мг в 7 и 12 ч с последующим плавным уменьшением дозы) и метотрексата (7,5 мг утром 1 раз в неделю).

БСРВ – редкое (1,5 случая на 100 тыс. – 1 млн взрослых) системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными подъемами температуры тела, болью в горле, быстро исчезающей сыпью, артритом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, лейкоцитозом, повышением СОЭ. Заболевают преимущественно люди молодого возраста, чаще женщины. Имеются данные, что пик заболеваемости БСРВ приходится на возрастные периоды 15–25 и 36–46 лет [10]. БСРВ может развиваться как de novo, так и у лиц, имеющих в анамнезе ювенильный ревматоидный артрит [2].

Первые упоминания об этом заболевании относятся к 1896 г., но тогда признаки БСРВ рассматривали как проявления ревматоидного артрита, и только в 1971 г. английский ревматолог Е. Wuywaters первым употребил термин болезнь Стилла, развившаяся у взрослых», описывая случай ревматоидного артрита у взрослых, соответствующий синдрому Стилла у детей.

Причина возникновения БСРВ неизвестна, до недавнего времени считалось, что пусковым механизмом у лиц, генетически предрасположенных могут послужить вирусы Эпштейна–Барр, краснухи, паргриппа, паротита, гепатита В, С, аденовирусы, микоплазма и др. В литературе описываются случаи возникновения БСРВ на фоне одновременного инфицирования вирусом Эпштейна–Барр и *Mycoplasma pneumoniae* [13]. Известны случаи развития БСРВ у женщин с силиконовыми имплантатами, причинно-следственная связь развития системного заболевания соединительной ткани после маммопластики до сих пор не доказана [12].

В настоящее время патогенез БСРВ до сих пор не изучен. Считают, что этиологические факторы (вирусы, бактерии, химические агенты) запускают активацию макрофагов, гиперпродукцию цитокинов – интерлейкинов (ИЛ)2, 14. Гиперпродукция ИЛ-6, ИЛ-18 обуславливает появление системных проявлений БСРВ

(лихорадка, сыпь, суставной синдром, повышение концентрации С-реактивного белка), а ИЛ-18 также оказывает тяжелое повреждающее действие на функцию печени, что может послужить причиной развития гепатита [7].

Диагностические критерии БСРВ разработаны многими авторами, но широко используемыми во всем мире являются критерии М. Yamaguchi и соавт. [1] (табл. 2), специфичность и чувствительность которых составляют 92,1 и 96,2% соответственно [14].

Выделяют 3 варианта течения заболевания:

1. Моноциклический – клиническая картина может быть представлена любым проявлением БСРВ, полная ремиссия развивается в течение 1 года, наблюдается в 19–44% случаев.

2. Полициклический – встречается в 10–41% случаев, ремиссия может длиться до 2 лет, повторные случаи лихорадки часто протекают с суставным синдромом.

3. Хронический – протекает преимущественно с суставным синдромом, наблюдается в 35–67% случаев. Часто приводит к деструктивным изменениям суставов и как следствие к инвалидизации больных.

БСРВ является диагнозом исключения, поскольку клинические ее проявления малоспецифичны. У больного с такими симптомами прежде всего необходимо исключить инфекционные заболевания, в первую очередь сепсис, заболевания аутоиммунной природы (системные васкулиты, полимиозит, дерматомиозит), злокачественные новообразования (Т-клеточную лимфому, неходжкинскую лимфому).

Лечение БСРВ – сложная задача. В течение многих десятилетий применяют НПВП, глюкокортикостероиды (ГКС). НПВП оказывают симптоматический эффект не более чем в 30% случаев [11], пульс-терапия метилпреднизолоном дает положительный результат у 95% больных, но при этом полная ремиссия не достигается [4]. Несмотря на высокую эффективность пульс-терапии ГКС, сохраняется высокая вероятность развития рецидива БСРВ. А такие препараты, как метотрексат, циклоспорин А, циклофосфан, лефлуномид, показывали скромные результаты [5, 8]. Поэтому лечение БСРВ в течение многих лет оставалось неразработанным.

В настоящее время благодаря успехам в изучении патогенеза БСРВ, пониманию роли цитокинов в патогенезе этой болезни перед нами открываются большие возможности в лечении БСРВ.

Первыми стали использовать блокаторы некроза опухоли α -ФНО- α (этанерцепт), полная ремиссия наблюдалась у 1 больного из 20 [6]. После отмены препарата рецидив наблюдался приблизительно через 6 мес. Позже стали применять блокаторы ИЛ-1 (анакинра). Эффект применения анакинры наблюдается в 60–90% случаев, клиническая картина начинает регрессировать через несколько часов и до 2 мес после первой инъекции анакинры, в большинстве случаев симптомы БСРВ регрессируют в течение нескольких дней, сывороточные маркеры приходят к норме на протяжении 2 мес [9].

Помимо ФНО α , ИЛ-1, ключевым объектом в патогенезе БСРВ является и ИЛ-6, поэтому для лечения БСРВ в настоящее время также используют блокатор ИЛ-6 (тоцилизумаб). Имеются данные об успешном лечении тоцилизумабом больных, рефрактерных к терапии ГКС, этанерцептом, инфликсимабом, а также к их сочетанию [15]. Имеются данные об эффективном лечении тоцилизумабом в дозе 9 мг/кг в течение 5 нед и отсутствии рецидива заболевания в

Таблица 2

Диагностические критерии БСРВ, по М. Yamaguchi и соавт. [1]

Критерии		Необходимо исключить
большие	малые	
1. Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед	1. Боль в горле	1. Инфекции (вирус Эпштейна–Барр, сепсис)
2. Артралгии ≥ 2 нед	2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия	2. Злокачественные новообразования
3. Сыпь	3. Нарушение функции печени	3. Ревматические заболевания
4. Лейкоцитоз $\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$ ($> 80\%$ гранулоцитов)	4. Ревматоидный фактор и антинуклеарный фактор	–
Диагноз ставится на основании 5 критериев и более, из которых 2 и более обязательно должны быть большими		

течение последующих 16 мес [15], но также имеются данные о терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг в сочетании с ГКС и метотрексатом с последующей монотерапией тоцилизумабом, которая привела к осложнению БСРВ цитомегаловирусной инфекцией [13].

В настоящее время возлагают большие надежды на блокаторы CD20+-клеток (ритуксимаб), что связано с развитием у ряда больных БСРВ В-клеточных лимфом [1].

Несмотря на наличие препаратов, блокирующих ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, препаратами первой линии остаются НПВП, метотрексат, преднизолон. У больных с длительной лихорадкой, суставным синдромом, хронической суставной формой БСРВ как можно раньше следует применять метотрексат или лефлуномид, пенициллинамин, так как ГКС не предотвращают деструкцию костной ткани.

Сложность диагностики БСРВ в описанном случае заключается не только в отсутствии специфических лабораторных и морфологических признаков, но и в том, что дебют заболевания совпал с периодом после перенесенного криминального аборта, тяжелым состоянием больной, подобным септическому. Это в первую очередь наталкивало на мысль о развитии сепсиса и необходимости гистерэктомии. Обращали на себя внимание лимфаденопатия, кожные изменения в виде бляшек светлороманового цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи, покрытые отрубевидным чешуйками, которые первоначально были расценены как проявление Т-клеточной лимфомы. Таким образом, для постановки диагноза БСРВ и назначения базисной противовоспалительной терапии потребовалось тщательное детальное проведение дифференциальной диагностики с инфекционными заболеваниями, в первую очередь с сепсисом, а также с онкологическими заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани.

Поступила 27.06.12

Особое мнение

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.132.2-007.64-06:616.127-005.4]-089.844

Е. Н. Остроумов^{1}, Е. Д. Котина², Н. Н. Абрамова¹, В. М. Захаревич¹, В. В. Вищукаев¹, В. В. Слободяник¹, М. Е. Бувина¹, З. В. Татиевская¹, Ю. П. Бин¹, Д. В. Шумаков¹*

ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА И ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ИССЛЕДОВАНИИ STICH

¹ФГУ ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва;

²Санкт-Петербургский государственный университет

*Остроумов Евгений Николаевич, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотруд. E-mail: oen.magadan@yandex.ru

Визуализация аневризмы левого желудочка (ЛЖ), патологического выбухания его стенки, нарушающего внутрисердечную гемодинамику, является важным инструментом, определяющим тактику ведения больного ишемической болезнью сердца (ИБС). Оценка размеров и топографии аневризмы ЛЖ с целью определения возможности ее хирургической реконструкции традиционно проводили с помощью рентгеноконтрастной вентрикулографии (РВ). Затем стали использовать радиоизотопные, ультразвуковые методы, магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию. Когда стало ясно, что дискинетичным может быть и потенциально жизнеспособный миокард, появились работы, посвященные оценке не только топографии и геометрии аневризмы ЛЖ, но и жизнеспособного миокарда и размера рубца в области аневризмы.

В 2009 г. были опубликованы результаты исследования STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure); авторы утверждали, что результаты реконструкции ЛЖ не зависят от жизнеспособности миокарда и не отличаются от результатов реваскуляризации, выполненной без реконструкции ЛЖ. Среди прочих выводов в этой работе сделали следующий: “Мы согласны с тем, что некоторым

больным реконструкция левого желудочка позволяет значительно улучшить их функциональное состояние и показатели внутрисердечной гемодинамики, однако результаты нашего исследования не позволяют определить эту группу больных” [18].

В общем виде критику выводов исследования STICH можно изложить словами G. Buckberg и C. Athanasuleas [2]: “Математическая модель, основанная на некорректной базе клинических данных, ведет к ошибкам в клинических заключениях”. К основным недостаткам STICH отнесли: недифференцированный отбор больных для такого исследования и неадекватный выбор методов оценки жизнеспособного миокарда и размера ЛЖ.

Предметом критики стали критерии, в соответствии с которыми в этом исследовании принималось решение о реконструкции ЛЖ. Пациентов, у которых находили акинезию или дискинезию передней стенки ЛЖ, рассматривали как нуждающихся в реконструкции желудочка.

Между тем еще при планировании исследования STICH, в 2005 г., за несколько лет до опубликования нынешних результатов, G. Buckberg [3] призывал уделить особое внимание оценке жизнеспособного миокарда в этой работе. Он подчеркивал необ-