



# Длительная лихорадка как первое проявление острого лейкоза

Р.Ю. Кобзев, М.А. Ефремовцева, М.Е. Жукова, Т.Б. Дмитрова, А.А. Шелепин

Кафедра факультетской терапии РУДН  
 Кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН  
 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

В статье описывается случай острого лейкоза с длительной лихорадкой неясного генеза без каких-либо изменений в периферической крови у пациента, тщательно и повторно обследовавшегося на протяжении трёх месяцев. Вероятно, такое фебрильное состояние следует рассматривать у данного больного как дебют острого сублейкемического лейкоза, манифестирующего появлением бластов в периферической крови, развитием анемии, тромбоцитопении, лейкоцитоза только за несколько дней до смерти пациента.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, лихорадка неясного происхождения, бластные клетки.

**Л**ихорадка является частым поводом обращения к врачу, и в большинстве случаев установление диагноза не вызывает затруднений. Для длительно существующих фебрильных состояний, когда лихорадка является основным симптомом, а тщательно проведённый диагностический поиск не позволяет уточнить диагноз, Petersdorf R.G. и Beeson P.B. в 1961 г. был предложен термин «лихорадка неизвестного происхождения» (ЛНП), критерием которой являются неоднократные подъёмы температуры тела выше 38,3 °C в течение более трёх недель, если их причина остаётся невыясненной после недельного обследования больного в условиях стационара. Принято выделять 4 варианта ЛНП:

- 1) «классический»,
- 2) ЛНП на фоне нейтропении,
- 3) нозокомиальные ЛНП,
- 4) ЛНП, связанные с ВИЧ-инфекцией [1].

В основе развития классического варианта ЛНП обычно лежат достаточно распространённые заболевания с атипичным течением, что и затрудняет их диагностику. Наиболее частыми причинами являются инфекции (30–40 %), злокачественные новообразования (7–30 %) и системные заболевания соединительной ткани (13–22 %), в 5–15 % случаев причину лихорадки выявить не удается. Лихорадка часто является первым и в течение длительного времени – единственным проявлением солидных опухолей и гемобластозов, в том числе и острого лейкоза в его прелейкемической фазе, когда изменения в периферической крови и даже костном мозге могут отсутствовать [2].

## Клинический случай

Пациент 57 лет, курильщик, не отрицающий злоупотребление алкоголем, госпитализирован с жалобами на повышение температуры до 40,0 °C, выраженную слабость.

Анамнез: заболел остро 17 июня после переохлаждения, наблюдалась гипертермия, озноб, сухой кашель. Антибактериальная терапия на амбулаторном этапе без эффекта. Страдает кожной формой псориаза. Наличие других хронических заболеваний отрицает.

При объективном осмотре: состояние средней тяжести, положение активное, индекс массы тела (ИМТ) 24 кг/м<sup>2</sup>, температура тела 38,2 °C. Кожные покровы и слизистые чистые, обычной окраски. Лимфоузлы не увеличены. Отёков нет. Костно-суставная и мышечная система без особенностей. В лёгких дыхание жёсткое, хрипов нет, ЧДД 20/мин. Тонны сердца приглушённые, ритмичные, шумов нет, АД 120/70 мм рт. ст., пульс 70/мин. Язык влажный чистый, живот мягкий безболезненный. Стул регулярный. Размеры печени по Курлову 12/3 × 8 × 7 см, безболезненна, селезёнка не увеличена. Симптом Пастернакского отрицательный с обеих сторон, дизурии нет.

Клинический анализ крови: гемоглобин 135 г/л, эритроциты  $4,39 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 41,9 л/л, тромбоциты  $212 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $9,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 74,7 %, лимфоциты 12,4 %, СОЭ 57 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет жёлтый, плотность 1018, белок 1,89 г/л, эритроцитов нет, лейкоциты 1–2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: АСТ 54,8 ЕД/л, АЛТ 16,0 ЕД/л, ЛДГ 673 ЕД/л, КФК 54 ЕД/л, креатинин 91 мкмоль/л, мочевина 7,7 ммоль/л, общий

билирубин 16,1 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 342 ЕД/л, ГГТ 84 ЕД/л, холестерин 4,12 ммоль/л, триглицериды 3,07 ммоль/л, К<sup>+</sup> 5,02 ммоль/л, На<sup>+</sup> 130 ммоль/л, С1<sup>-</sup> 93,6 ммоль/л, общий белок 72,3 г/л, СРБ 18,0 мг/дл, глюкоза 7,03 ммоль/л.

Шестикратные посевы крови и мочи на высоте лихорадки роста микрофлоры не выявили.

Рентгенография лёгких: без очагово-инфилтративных теней.

УЗИ брюшной полости, почек: признаки гепатомегалии.

УЗИ малого таза: признаки хронического простатита.

ФЭГДС: открытые язвенные дефекты луковицы двенадцатиперстной кишки с положительной динамикой при контрольном исследовании.

Колоноскопия: патологических образований не найдено.

В динамике сохранялась лихорадка до 38,5–39 °С на фоне нескольких смен антибактериальных препаратов (цефтриаксон, эритромицин, доксициклин, рифампицин, максипим и др.). Течение болезни осложнилось развитием антибиотик-ассоциированной диареи. На 10-е сутки развился нижний парапарез. Больной консультирован неврологом: полинейропатия неясного генеза. Проведённая лумбальная пункция без патологии.

Обсуждались следующие диагностические концепции:

- 1) инфекционный генез лихорадки;
- 2) паранеопластический синдром;
- 3) системное заболевание соединительной ткани, аутоиммунный гепатит.

Инфекционный генез лихорадки был исключён на основании повторных отрицательных посевов крови и мочи, отрицательных серологических реакций на хламидий, иерсиний, псевдотуберкулёз, кишечную группу, малярию, отсутствия признаков инфекционного эндокардита на серии эхокардиографий и отсутствия положительного эффекта от антибактериальной терапии.

Проведённый онкопоиск (рентгенография лёгких, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, гастроскопия, колоноскопия, компьютерная томография органов грудной, брюшной полости, малого таза, кровь на онкомаркёры) данных за неопластический процесс не выявил.

С учётом выявленных повышенных антител к митохондриям (титр 1/40) и обнаружения LE-клеток было заподозрено системное заболевание. Принимая во внимание гепатомегалию, умеренно выраженные синдромы цитолиза и холестаза, обсуждался хронический аутоиммунный гепатит. Был назначен преднизолон 20 мг/сут, на фоне которого температура тела снизилась до нормальных цифр. Больной был выписан с рекомен-

дациями продолжить глюкокортикоидную терапию под наблюдением гепатолога.

В начале сентября у пациента вновь повысилась температура до 39,0 °С, в связи с чем он был повторно госпитализирован.

При осмотре отмечалась лимфаденопатия (мелкие безболезненные паховые, подмыщечные, подчелюстные лимфоузлы), элементы псoriатических высыпаний. В остальном без патологии.

В клиническом и биохимическом анализах крови клинически значимых отклонений от нормы не было. При обследовании вновь проведена рентгенография лёгких, УЗИ брюшной полости, гастро- и колоноскопия; патологии не выявлено. В повторных посевах крови и мочи роста микрофлоры не было. Данных за инфекционный эндокардит не получено. Повторные иммунологические тесты (антитела к митохондриям, гладкой мускулатуре, ДДК, антинуклеарные антитела) были отрицательны.

Диагноз вновь оказался неясным. Была продолжена терапия преднизолоном в дозе 20 мг/сут, на фоне которой сохранялась фебрильная лихорадка.

Во время повторной госпитализации впервые были исследованы антитела к вирусам. Выявлено повышение титра антител класса IgG к цитомегаловирусу до 19,10 ЕД/мл (норма 0,00–0,40), антитела класса IgG к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр до 136 ЕД/мл (норма 0–5), антитела класса IgG к вирусу Варицелла-Зостер до 1801 мМЕ/мл (норма 135–165), в связи с чем обсуждалась вирусная причина лихорадки, планировалась консультация вирусолога.

Несмотря на проводимую гепаринотерапию, 23 сентября у пациента развился илеофеморальный флегб trombоз, а 28 сентября – тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии. Больной был переведён в другой стационар, где ему был установлен кава-фильтр. Там же впервые в периферической крови были обнаружены бластные клетки (23 бласта при уровне лейкоцитов крови  $7,4 \times 10^9/\text{л}$ ). Больной был возвращён в наш стационар.

При поступлении во время осмотра впервые за всё время наблюдения было отмечено увеличение размеров селезёнки, в клиническом анализе крови: эритроциты  $1,64 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 97 г/л, гематокрит 156 л/л, MCV 95,1 фл, MCH 59,1 пг, тромбоциты  $89 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $20,4 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные нейтрофилы 2 %, сегментоядерные нейтрофилы 35 %, лимфоциты 4 %, моноциты 1 %, бласты 57 %. В стернальном пунктате выявлены бласти 54 %, миелоциты 2 %, палочкоядерные нейтрофилы 4 %, сегментоядерные нейтрофилы 25 %, лимфобласты 4 %, моноциты 1 %, эритробlastы 9 %. На основании этих данных был диагностирован острый лейкоз, и больной был переведён в гематологическое отделение другого стационара, где и скончался.

При патологоанатомическом исследовании был подтверждён клинический диагноз острого недиф-

ференцированного лейкоза с гепатосplenомегалией и рецидивирующей тромбоэмболией ветвей правой лёгочной артерии с развитием геморрагического инфаркта нижней доли правого лёгкого, перифокальной пневмонией.

### Обсуждение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – наиболее часто встречающийся вариант острого лейкоза у взрослых, его распространённость составляет 2,7 на 100 тыс. взрослого населения, средний возраст к моменту установления диагноза составляет 65 лет, несколько чаще страдают мужчины европейского происхождения. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) чаще выявляется в детском и молодом возрасте, частота его в возрасте старше 50 лет составляет два случая на 100 тыс. населения, к этому варианту лейкоза относятся только 20 % случаев острого лейкоза у взрослых. Клиническая симптоматика острых лейкозов неспецифична и может развиваться постепенно, особенно в пожилом возрасте. Наиболее частыми жалобами являются повышенная утомляемость, слабость, снижение веса, появление синяков.

Примерно в 10 % случаев первым симптомом болезни является лихорадка, причиной которой может быть как инфекция, так и эндогенные пирогены. Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования костного мозга, проводится также иммунофенотипирование и цитогенетические исследования для уточнения варианта лейкоза, выбора режима химиотерапии и прогноза. Долгосрочная выживаемость при ОМЛ среди пациентов старше 50 лет, несмотря на проведение химиотерапии, составляет менее 10 %, для пациентов с ОЛЛ она несколько выше – 20–40 % [3–5].

Особенностью данного наблюдения является длительная лихорадка неинфекционного генеза без каких-либо изменений в периферической крови (отсутствие анемии, лейкоцитоза, тромбоцитопении,

лейкемического провала) у пациента, тщательно и повторно обследовавшегося на протяжении трёх месяцев. Вероятно, такое фебрильное состояние следует рассматривать у данного больного как дебют острого сублейкемического лейкоза, манифестирующего появлением бластов в периферической крови, развитием анемии, тромбоцитопении, лейкоцитоза только за несколько дней до смерти больного.

### Литература

1. Roth A.R., Basello G.M. Approach to the Adult Patient with Fever of Unknown Origin // Am Fam Physician. 2003. Vol. 68. P. 2223–8.
2. Gelfand J.A., Dinarello C.A. Fever of Unknown Origin. In: Harrison's principles of internal medicine. 14th. Ed., 1998. P. 780–784.
3. Jabbour E.J., Estey Y.E., Kantarjian H.M. Adult Acute Myeloid Leukemia // Mayo Clin Proc. 2006. Vol. 81. № 2. P. 247–260.
4. Elias J., Jabbour E.J., Faderl S. et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia // Mayo Clin Proc. 2005. Vol. 80. № 11. P. 1517–27.
5. Liesner R.J., Goldstone A.H. The acute leukaemias // BMJ. 1997. Vol. 314. P. 733–6.

### Prolonged fever as the first sign of acute leukemia

**R.Yu. Kobzev, M.A. Efremovtseva, M.E. Zhukova, T.B. Dmitrova,  
A.A. Shelepin**

Department of faculty therapy, PFUR, Moscow

Department of internal medicine propaedeutics, PFUR, Moscow  
Miklukho-Maklaya st. 6, Moscow, 117198

The article describes the case of acute leukemia with prolonged fever of unknown origin, without any changes in the peripheral blood in patient, many times careful re-examined during three months. Perhaps this patient febrile state should be considered as a debut of acute subleukemic leukemia, manifested by appearance of blasts in peripheral blood, anemia, thrombocytopenia, and leukocytosis only a few days before the death of this patient.

**Keywords:** acute leukemia, blast cells, fever of unknown origin.