

УДК 616–002–092:612.556

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.4.2021.246479>Марков І.С.^{1,2}, Марков А.І.¹⁻³¹ Клініка «Вітацелл», м. Київ, Україна² Клініка Маркова, м. Київ, Україна³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Затяжний субфебрилітет, фебрильні лихоманки та фебрильні атаки неясного генезу: новий підхід до діагностики та лікування

Частина 1. Клініка

Резюме. Метою дослідження було встановлення істинної етіологічної причини виникнення таких патологічних станів, як затяжний субфебрилітет, лихоманка неясного генезу (ЛНГ), та випадків стрімкого короткочасного фебрильного підвищення температури невстановленого походження. **Матеріали та методи.** Дизайн дослідження був клініко-діагностичним та включав пошук способів діагностики та лікування таких патологічних станів, як затяжний субфебрилітет, лихоманка неясного генезу та випадки стрімкого короткочасного фебрильного підвищення температури невстановленого походження. Дослідження мали проспективно-ретроспективний характер та були лонгітудинальними з тривалим періодичним спостереженням за певною частиною одних і тих самих пацієнтів упродовж 1–10 років після встановлення їм діагнозу «синдром хронічної бактеріальної інтоксикації» (СХБІ) та проведення відповідного лікування. За ефективністю отриманих результатів дослідження мали прямий характер, тому що беззаперечно призводили до одужання пацієнта із поліпшенням його стану та життя. Умови: дослідження були двоцентровими та проведені в амбулаторних умовах на базі 2 спеціалізованих в галузі хронічних інфекційних захворювань клінік з повним обсягом лабораторних досліджень. Учасниками дослідження були усі пацієнти (діти від грудного віку та дорослі до 80 років), які упродовж 2009–2020 років зверталися на консультацію до клінік зі скаргами на порушення температурного режиму (субфебрильне або фебрильне підвищення температури). **Результати.** Упродовж 2009–2020 років під наглядом авторів знаходилися 3999 пацієнтів (дорослих — 2047/3999, або 51,2 %, дітей — 1952/3999, або 48,8 %) із лихоманками невстановленого походження, а саме 1578/2047 (77,1 %) дорослих та 1206/1952 (61,8 %) дітей із затяжним субфебрилітетом, 70/2047 (3,4 %) і 25/1952 (1,3 %) відповідно — із фебрильною лихоманкою та 399/2047 (19,5 %) і 721/1952 (36,9 %) — із фебрильними атаками (ФА). У всіх 3999 (100 %) хворих було виявлено вогнище хронічної бактеріальної інфекції в нирках. При цьому більше ніж у 2/3 випадків (у 2780/3999, або 69,5 % хворих) був встановлений діагноз локально безсимптомного нефродисбактеріозу без клінічних, загальнолабораторних (включаючи майже нормальний загальний аналіз сечі) та інструментальних ознак запального процесу у нирках. Ще у 960/3999 (24,0 %) випадках було вперше встановлено латентне формування уповільненого клінічно безсимптомного хронічного пієлонефриту. У 259/3999 (6,5 %) хворих був встановлений діагноз хронічного пієлонефриту у стадії клінічного загострення. Як наслідок формування вогнища хронічної бактеріальної інфекції в нирках у хворих розвивався моносимптомний (тільки із підвищенням температури) або повносимптомний синдром хронічної бактеріальної інтоксикації, а саме: у 2024/2784 (72,7 %) дітей та дорослих із затяжним субфебрилітетом були присутні в різних поєднаннях типові клінічні прояви СХБІ, але у 760/2784 (27,3 %) випадках субфебрильна температура мала моносимптомний характер без інших скарг та клінічних симптомів. Діагноз підтверджували бактеріологічним дослідженням теплої сечі (тричі, 3 дні поспіль) та токсикологічним дослідженням крові за діагностичною системою «Токсикон». У всіх 3999 (100 %) хворих із сечі

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Марков А.І., кафедра дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: a.markov29@gmail.com

For correspondence: A. Markov, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: a.markov29@gmail.com

були виділені уринокультури різних бактерій. При цьому у 2205/3999 (55,1 %) хворих було виділено по 1 культурі бактерій, у 1608/3999 (40,2 %) хворих — одночасно по 2 культури різних бактерій, тобто ще 3216 штамів, у 186/3999 (4,7 %) — по 3 культури (558 штамів). Тобто загалом було виділено 5979 штамів різних бактерій, що розглядали як діагностичне підтвердження наявності у всіх 3999 пацієнтів із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ або із фебрильними атаками вогнища хронічної бактеріальної інфекції у нирках. Головними чинниками виникнення порушень температурного режиму на тлі СХБІ виявилися ентерококи (2471/3999 штамів від 61,8 % хворих), кишкова паличка (*Escherichia coli*) — 1495/3999 штамів (від 37,4 % хворих), а також стафілококи (*Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus haemolyticus* — від 572/3999, або 14,3 % хворих) та стрептококи (*Streptococcus pyogenes* — від 124/3999, або 3,1 % хворих): сумарно 696/3999 штамів (від 17,4 % хворих). У всіх 818 (100 %) хворих, які були обстежені за системою «Токсикон», усі без винятку показники цитолітичної активності токсичних протеомів, що були перевірені, суттєво перевищували норму ($p < 0,001$). У переважній більшості хворих (у 664/818, або 81,17 %) була виявлена токсемія тяжкого ступеня, у 140/818 (17,11 %) — середньої тяжкості і тільки у 14 (1,71 %) — легкого ступеня. Усі 3999 хворих із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ та ФА були проліковані бактеріальними автовакцинами, виготовленими з ізолюваних при бактеріологічному обстеженні штамів. Один цикл складався із 2–3 курсів імунізації бактеріальними вакцинами. Один курс включав 10 або 12 підшкірних ін'єкцій у наростаючому дозуванні упродовж 19–21 дня. Між курсами витримували інтервал від 3 до 4 тижнів. Цикл лікування загалом тривав від 70 до 110 днів залежно від кількості курсів. Інтервали між циклами лікування зазвичай витримували упродовж 3 місяців. Ефективність такого лікування становила 71,2 % після першого циклу, 92,8 % — після другого та 99,2 % — після третього з повним відновленням втрачених під час хвороби працездатності та емоційного рівня особистого життя.

Висновки. Встановлено, що етіологічною причиною виникнення затяжного субфебрилітету, фебрильних лихоманок неясного генезу та фебрильних атак є таке клінічно та нозологічно окреме захворювання, як синдром хронічної бактеріальної інтоксикації, який розвивається на тлі вогнища хронічної бактеріальної, зазвичай локально безсимптомної інфекції у нирках, що отримало назву «нефродисбактеріоз» та пов'язане зазвичай з тяжким бактеріальним ендотоксикозом, що було підтверджено відповідним токсикологічним дослідженням крові. Ефективним методом лікування (до 99,2 %) хворих із підвищеною температурою бактеріально-токсичного походження виявилось застосування бактеріальних автовакцин.

Ключові слова: затяжний субфебрилітет; фебрильна атака; лихоманка неясного генезу; нефродисбактеріоз; синдром хронічної бактеріальної інтоксикації; бактеріальні автовакцини

Вступ

Одним із найбільш складних у діагностичному плані залишається питання походження таких патологічних станів, як затяжний субфебрилітет та фебрильна лихоманка. А коли немає діагнозу, то і лікування зазвичай залишається неефективним і не допомагає: численні і нерідко тривалі курси медикаментозної терапії не дають ні полегшення пацієнтові, ні задоволення лікарю. Точно як у прислів'ї «Собака гавкає, а караван іде». Нескінченні стопки аналізів, які складаються за багато років у товсті папки. Деякі з аналізів мають напрочуд дивний характер, нічого не додають до діагнозу захворювання, але коштують чималих грошей. Якось у клініку приїхав пацієнт із Одеси, зайшов до кабінету, дістав товстезну папку з аналізами, поклав її на руку і, ніжно дивлячись на неї, як, напевно, мати дивиться на своє дитя, запитав: «Лікарю, як ви думаєте, що це таке?» Почувши відповідь, що це, мабуть, його аналізи, оксамитовим голосом промовив: «Ні, доктор, це «мерседес». І якщо навіть не новий, то у відмінному стані».

Поговоримо про ці температурні аномалії неясного генезу, діагностика та лікування яких за вартістю інколи дорівнює вартості шикарного автомобіля, але до сьогодні вони залишаються, як правило, у повсякденній практиці лікарів terra incognita клінічної медицини.

Спочатку про термінологію та клінічне тлумачення цих станів.

Під **субфебрилітетом** (лат. *sub* — під, трохи + *febris* — лихоманка) розуміють підвищення температури тіла в межах 37,0–37,9 °С постійно або частіше в певний час доби упродовж декількох тижнів, місяців і навіть довгих років. Саме тривалість зазвичай невмотивованого субфебрилітету, коли інші скарги у пацієнта практично відсутні, більше ніж 10–14 днів відрізняє його від короткочасної субфебрильної температури при гострих захворюваннях.

За інформацією з вікіпедії, до найбільш частих симптомів, які супроводжують субфебрилітет, відносять слабкість, сонливість, відсутність апетиту, тахікардію. Захворювання, що характеризуються субфебрилітетом, пропонують групувати таким чином.

1. Хронічні захворювання інфекційно-запального характеру: хронічний туберкульоз (насамперед позалеганеві форми: лімфовузлів, уrogenітальні, кісткові), токсоплазмоз, цитомегаловірусна, Епштейна — Барр і викликана вірусом простого герпесу інфекція, хронічний інфекційний мононуклеоз і багато інших системних інфекцій у хронічній формі.

2. Малосимптомні або асимптомні запальні вогнища хронічної бактеріальної інфекції: тонзилит, одонтогенні, отогенні, локалізовані в носоглотці, бронхолегеневі, ендокардіальні, уrogenітальні (включаючи пієлонефрит), локалізовані в жовчному міхурі.

3. Хвороби, пов'язані з порушенням імунної відповіді і патоімунним компонентом: ревматизм, ревматоїдний артрит, хвороба Бехтерева, хронічний гепатит, автоімунні захворювання кишечника — неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона, васкуліти, системні захворювання сполучної тканини та ін.

4. Неопластичні захворювання: лейкози, лімфогранулематоз і неходжкінські лімфоми, гепатома, аденокарцинома, при злоякісних новоутвореннях будь-якої невстановленої локалізації (нирки, кишечник, геніталії та ін.).

5. Захворювання незапального характеру: нейроциркуляторна дистонія; постінфекційний термоневроз, гіпоталамічний синдром із порушенням терморегуляції, гіпертиреоз, субфебрилітет неінфекційного походження при деяких захворюваннях внутрішніх органів: хронічних залізодефіцитних анеміях, V_{12} -дефіцитній анемії, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки.

6. Фізіологічний субфебрилітет: передменструальний, конституційний, у дітей грудного віку — у зв'язку з незрілістю центру терморегуляції, періодом дентації.

Педіатри схильні заспокоювати матерів грудних дітей і віком до 3–4 років тим, що субфебрилітет у їхніх дітей має «фізіологічний» характер у зв'язку з ще не усталеною терморегуляцією організму, із прорізуванням зубів (так званий період дентації) і взагалі «не має зв'язку з будь-якою патологією або хворобами». Для дорослих, коли пошуки причин субфебрилітету не дають бажаного результату і температура продовжує підвищуватися щодня, теж складена красива легенда про те, що причиною стійкої субфебрильної температури нез'ясованої етіології можуть бути психологічне і розумове перенапруження та стрес. Ну а хто ж сьогодні у своєму повсякденному житті не напружується або не потрапляє у стресову ситуацію? Тому і нічого не вдіяти: виходить, що субфебрилітет — це варіант норми. Не потрібно хвилюватися, метушитися, шукати причину, намагатися лікувати. Життя таке. Або «заспокоюють» пацієнта тим, що в більшості випадків затяжна субфебрильна температура відображає банальну вегетативну дисфункцію або постінфекційний термоневроз, який розвинувся після перенесеного інфекційного захворювання, або посилюються на загадковий гіпоталамічний синдром, з яким нічого вдіяти не можна. А тому просто облиште міряти, хай їй грець — сама мине.

Незважаючи на такий, здавалося б, значний перелік діагнозів, які можна було б встановити пацієнтам із затяжною субфебрильною температурою, кількість дітей і дорослих із затяжним субфебрилітетом неясного генезу як невирішеною діагностичною проблемою не зменшується, а, навпаки, залишається досить великою, займаючи далеко не останнє місце в щоденній терапевтичній та педіатричній практиці. У цьому глухому діагностичному куті пацієнтам часто призначають зовсім непотрібне їм лікування, яке не тільки не допомагає нормалізувати температуру, але і призводить до виражених побічних ефектів.

Під **фебрильною лихоманкою** розуміють клінічний синдром або лихоманку неясного генезу (ЛНГ), основною ознакою яких є температура на рівні зазвичай $38,5\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$ і вище, яка не минає самостійно і утримується довше (більше 7–10 днів), ніж при звичайному інфекційному захворюванні. Причини її не вдається встановити, незважаючи на проведення загальноприйнятих у таких випадках лабораторних та інструментальних діагностичних досліджень.

За характером коливань добової температури виділяють такі типи фебрильних лихоманок:

— постійна лихоманка (*febris continua*) — тривале стійке підвищення температури тіла. Добові коливання не перевищують $1\text{ }^{\circ}\text{C}$;

— послаблююча, або ремітуюча, лихоманка (*febris remittens*) — значні добові коливання температури тіла в межах $1,5\text{--}2\text{ }^{\circ}\text{C}$, але при цьому температура не знижується до нормальних цифр;

— переміжна, або інтермітуюча, лихоманка (*febris intermittens*) — характеризується швидким значним підвищенням температури, яка тримається декілька годин, а потім змінюється швидким падінням до нормальних значень;

— виснажлива, або гектична, лихоманка (*febris hectica*) — добові коливання досягають $3\text{--}5\text{ }^{\circ}\text{C}$, при цьому підйоми температури зі швидким спадом можуть повторюватися кілька разів протягом доби;

— зворотна, або збочена, лихоманка (*febris inversa*) — для неї характерна зміна добового ритму з більш високими підйомами температури вранці;

— неправильна лихоманка (*febris atypica*) — для неї характерні коливання температури протягом доби без певної закономірності із чергуванням різних типів лихоманки;

— поворотна лихоманка (*febris recurrens*) — характеризується чергуванням періодів підвищення температури з періодами нормальної температури, які тривають кілька діб;

— одноденна, або ефемерна, лихоманка (*febris ephemera* або *febriculara*) — підвищена температура тіла спостерігається протягом декількох годин і більше не повторюється. Зустрічається при легких інфекціях, перегріванні на сонці, після переливання крові, іноді після внутрішньовенного введення лікарських засобів.

До найбільш важливих причин класичної ЛНГ вікіпедія відносить такі:

1) інфекції (чим довше зберігається ЛНГ, тим менше їх ймовірність) — найчастіше легеневої і позалегенової туберкульоз; абсцеси (внутрішньочеревні, піддіафрагмальні, паранефральні, органів малого таза), інфекційний ендокардит, цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз, черевний тиф і паратифи, хронічний простатит, системні грибкові інфекції; рідше зоонози (домінують хвороби мандрівників, особливо тропічні): малярія, бруцельоз, туляремія, орнітоз, рикетсіоз (плямиста лихоманка, висипний тиф), Ку-лихоманка, лептоспіроз, ВІЛ-інфекція, ерліхіоз і анаплазмоз, хвороба котячої подряпини та ін.;

2) автоімунні захворювання — системні захворювання сполучної тканини, хвороба Стілла, вузликовий

періартеріт, дерматоміозит, системний червоний вовчак; у літньому віці частіше гігантоклітинний скроневий артеріт, ревматична поліміалгія, ревматоїдний артрит та ін.;

3) злоякісні новоутворення — найбільш часто кровотворної та лімфатичної системи (лімфома Ходжкіна і неходжкінські лімфоми, лейкози і мієлодиспластичний синдром), світлоклітинний рак нирки, аденоми і рак печінки, рак підшлункової залози, рак товстого кишечника, первинні злоякісні пухлини головного мозку та ін.;

4) медикаментозні лихоманки, у тому числі і перш за все — на антибіотики, які може супроводжувати еритематозна, макульозна або макулопапульозна висипка, а також збільшення кількості еозинофілів у крові; характер температурної кривої не є суттєвим, зате часто присутня відносна брадикардія;

5) інші — цироз і алкогольний гепатит, рецидивна тромбоемболія легеневої артерії (без тяжких клінічних проявів), неспецифічні захворювання кишечника (особливо хвороба Крона).

Характеристика лихоманки зазвичай не має великого значення у диференціальній діагностиці. В етіологічному плані близько 25 % випадків ЛНГ пов'язують з пухлинами і системними захворюваннями, ще 25 % — з різними причинами. Близько 50 % випадків, як правило, так і залишаються неперевіряними, нерідко навіть після патогістологічного дослідження.

У 1984–1988 рр. під час тривалої зарубіжного від'їзду в Монголію старшому співавтовору цієї статті довелося проводити диференціальну діагностику ЛНГ, із затяжними формами якої до інфекційного відділення Центральної радянської лікарні направляли чималу кількість хворих дітей та дорослих. Уперше на території МНР серед радянських спеціалістів були верифіковані такі природно-вогнищеві зоонозні інфекції, як генералізована септична (тифоїдна) форма ерсініозу, у потужне природне вогнище якого потрапили радянські спеціалісти та члени їхніх родин, а також лихоманка Ку та після 40 років відсутності — кліщовий висипний тиф [1].

І, нарешті, про **фебрильну атаку (ФА)**. Клінічні спостереження 2009–2020 рр. за пацієнтами, у яких лихоманка досягала високих цифр, дозволили нам сформулювати новий, раніше невідомий клінічний термін [2]. Під фебрильною атакою розуміли раптову температуру токсичного походження з несподіваним швидким і зазвичай нетривалим (від декількох годин до 5–7 днів) її підвищенням від 38 до 40 °С і більше у зовні клінічно здорової дитини або дорослого, яка залишалася майже моносимптомною (без розвитку локальних ознак запального процесу). ФА, як правило, з'являється без провісників і досить швидко минає незалежно від призначеного лікування, без небажаних видимих клінічних наслідків. Про таку температуру можна було б сказати, що вона проходить без оголошення війни та йде без оголошення капітуляції. Температура при ФА перебігає, як правило, абсолютно незалежно від зусиль батьків і лікарів: зазвичай погано піддається дії жарознижувальних препаратів, рідко реагує на призначення

антибіотиків і часто швидко знижується після проведення дезінтоксикаційної терапії.

Упродовж 2009–2020 років під нашим наглядом знаходилися більше ніж 5 тисяч пацієнтів з діагнозом «синдром хронічної бактеріальної інтоксикації» (СХБІ), що розвинувся на тлі нефродисбактеріозу [2]. Діагностичний термін «синдром хронічної бактеріальної інтоксикації» та інші дотичні до цього діагнозу нові терміни, включаючи фебрильну атаку, почали використовувати з лютого 2009 р., коли вперше був встановлений цей діагноз [3]. Але остаточне їх розуміння, тлумачення та формулювання відбувалося упродовж усього періоду спостережень. До групи статистичної обробки результатів спостереження за методом випадкової вибірки були включені 4500 імунокомпетентних (за ознакою відсутності ВІЛ/СНІДу) осіб із СХБІ, про яких уперше було повідомлено у лютому 2021 року [4]. Матеріалами дванадцятирічних спостережень було доведено, що у звичайній клінічній практиці хворі на СХБІ проходять під загальновідомим діагнозом «синдром хронічної втоми» (СХВ). Дітей від грудного віку до 14 років було 2160/4500 (48 %), дорослих (до 80 років) — 2340/4500 (52 %). Серед дорослих чоловіків було 1287/2340 (55 %), жінок — 1053/2340 (45 %). З попередньо встановленим діагнозом СХВ до клініки звернулися майже третина дорослих, яким після обстеження у клініці він був змінений на СХБІ. Дітям майже у всіх випадках діагноз СХБІ був первинно встановлений при огляді та обстеженні у клініці, що пояснює дуже малий статистичний відсоток реєстрації СХВ у дітей, який зазвичай маскується під іншими діагнозами.

Одним з типових проявів СХБІ, що часто домінував у клінічній картині захворювання, було порушення температурного гомеостазу організму: від затяжного моносимптомного субфебрилітету до виснажливих довготривалих фебрильних лихоманок. Порушення температурного режиму на рівні субфебрилітету було виявлено більше ніж у половини дітей та у двох третин дорослих хворих на СХБІ (серед дорослих — 1778/2340, або 76 %, дітей шкільного віку — 565/870, або 65 %, дітей віком від 3 до 7 років — 398/750, або 53 %, перших 3 років життя — 243/540, або 45 %).

У деяких випадках (у 70/2340 дорослих, або 3 %, та 25/2160 дітей, або 1,1 %, сумарно — у 95/4500, або 2,1 % випадків захворювання на СХБІ) фебрильна лихоманка на рівні 38–40 °С і вище безперервно щоденно трималася упродовж від 1 до 3 місяців (в окремих непоодиноких випадках — декілька років). Фебрильну атаку спостерігали у 562/2340 (24 %) дорослих пацієнтів та більше ніж у третини дітей: віком до 3 років — у 205/540, або 38 %, дошкільного віку — у 263/750, або 35 %, та шкільного віку — у 253/870, або 29 % [4]. Нерідко (від 17 до 23 % випадків) фебрильні атаки поєднувалися із затяжним субфебрилітетом.

Матеріали та методи

У цьому повідомленні ми проаналізуємо клінічний стан та результати лабораторних досліджень 3999 хворих із порушеннями температурного режиму. У тому числі 2047/3999 (51,2 %) дорослих, а саме 1578/2047

(77,1 %) — із затяжним субфебрилітетом, 70/2047 (3,4 %) — з фебрильною лихоманкою та 399/2047 (19,5 %) — із фебрильними атаками. При цьому у 363/2047 (17,7 %) випадків в одного пацієнта були зареєстровані і ФА, і затяжний субфебрилітет. Під наглядом також перебували 1952/3999 (48,8 %) дитини від грудного віку до 14 років, у тому числі із затяжним субфебрилітетом — 1206/1952 (61,8 %) та з ФА — 721/1952 (36,9 %). Дітей віком до 3 років із затяжним субфебрилітетом було 243/1952 (12,4 %), із фебрильними атаками — 205/1952 (10,5 %), віком від 3 до 7 років — відповідно 398/1952 (20,4 %) та 263/1952 (13,5 %), віком від 7 до 14 років — 565/1952 (28,9 %) та 253/1952 (12,96 %). Ще 25/1952 (1,3 %) дітей переважно шкільного віку (17/25, або 68 %) страждали на фебрильну лихоманку на рівні 38–40 °С і вище. Майже у чверті випадків (у 450/1952, або 23,0 %) у дітей були одночасно присутні і ФА, і затяжний субфебрилітет. Незважаючи на різні терміни захворювання (від декількох місяців до 25–30 років у деяких випадках затяжного субфебрилітету), етіологічний діагноз цих патологічних станів у дітей та дорослих до звернення в клініку залишався невизначеним.

Усі пацієнти були обстежені бактеріологічно культуральним методом з використанням відповідних живильних середовищ. Бактеріологічне підтвердження діагнозу нефродисбактеріозу та відповідно діагнозу СХБІ у плановому порядку виконували шляхом посіву ранкової теплої сечі тричі (три дні поспіль), що зазвичай проводили у домашніх умовах з використанням відповідних приладів Diaslide® DS-101 та DS-105 (Novamed, Ізраїль) з нанесеними на них живильними середовищами — агар CLED, агар Мак-Конкі та хромогенний агар UriSelect. У випадках появи росту культури мікроорганізмів їх пересівали у чашки Петрі з такими живильними середовищами, як м'ясопептонний агар з додаванням 5 % крові, середовище Ендо, агар Сабуро, агар Мюллера — Хінтона (для ідентифікації бактерій роду *Pseudomonas*) і деякі інші та продовжували стандартну процедуру ідентифікації виділених культур. Сечу для бактеріологічного дослідження отримували природним шляхом без використання інвазійного методу катетеризації сечового міхура. У всіх випадках робили також баквисіви сечі та мазків з носа і горла, за клінічними показаннями — зі шкіри, кон'юнктиви, ясен, уретри, цервікального каналу, піхви, секрету простати, еякуляту, виділень з рани та з нориць.

Токсикологічне дослідження крові проводили методом комплексної токсикометрії з використанням діагностичної системи «Токсикон» [5] на базі Міського опікового центру (Київська міська клінічна лікарня № 2, Україна) та дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» (Київ, Україна). Упродовж 2012–2020 рр. токсикологічне обстеження було проведене більше ніж 2 тисячам хворих на СХБІ, у тому числі — із порушеннями температурного режиму. До групи статистичної обробки результатів за методом випадкової вибірки були включені 818 хворих (дітей віком від 3 до 14 років — 96, або 11,7 %, дорослих — 722, або 88,3 %). Вивчали параметри токсемії з визначенням характеристик токсичних протеомів. Окремо розглядали цитолітичну та автоімунну актив-

ність токсичних протеомів, а також залежно від клінічно домінуючого токсичного впливу на органи і системи та залежно від домінуючого етіологічного збудника, а саме ентерококів, кишкової палички, стафілококів та клебсієл [6]. Для описової статистики кількісних показників використовували середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (SD). Розподіл якісних ознак наведений у відсотках. Для порівняння показників між групами використовували T-test і дисперсійний аналіз (ANOVA). Для порівняння розподілів якісних ознак використовували критерій хі-квадрат. Програмний продукт для статистичного аналізу — STATA 12. Консультативна допомога з формування первинної бази даних і статистичного аналізу отримана на кафедрі медичної статистики Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ, Україна, доцент О.Б. Тонковід).

Також робили загальноклінічні обстеження, які включали загальні аналізи крові, сечі, калу та ін., за клінічними показаннями — біохімічне обстеження (біохімічний аналізатор Beckman Coulter AU480, США): печінкові та ниркові проби, білкові фракції та ревмопроби, глюкоза та глікований гемоглобін, обмін ліпідів, вітамінів, мікроелементів та ін. Майже усім пацієнтам у плані диференціальної діагностики проводили ІФА та ПЛР-дослідження (у режимі real-time) на віруси герпесу (HSV 1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8), за клінічними та епідеміологічними показаннями — на борелії, ВІЛ, інші вірусні та бактеріальні інфекції. Практично всім пацієнтам проводили обстеження імунного статусу з визначенням: клітинної ланки методом проточної цитометрії з імунофенотипуванням клітин периферійної крові (проточний цитофлуориметр CytoFLEX, Beckman Coulter, США), імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, систем комплементу C3 та C4, фагоцитозу та циркулюючих імунних комплексів. За клінічними показаннями додатково — маркери автоімунних захворювань, автоімунних гепатитів, алергії (загальний та специфічні IgE), онкомаркери, гормони (насамперед щитоподібної залози), мікроскопічне дослідження урогенітальних мазків, соку простати, мокротиння, виділень з носа. За клінічними показаннями пацієнти проходили інструментальне обстеження: УЗД, рентгенологічне, МРТ та/або КТ, ЕКГ, ЕЕГ та ін.

Результати та обговорення

Незважаючи на десятки діагнозів та захворювань, з якими можна було би пов'язати виникнення у 1578/2047 (77,1 %) дорослих та у 1206/1952 (61,8 %) дітей, у тому числі віком до 3 років — 243/1952 (12,4 %), віком від 3 до 7 років — 398/1952 (20,4 %) та віком від 7 до 14 років — 565/1952 (28,9 %), затяжного щоденного субфебрилітету, що чергувався зазвичай з періодами тимчасової нормалізації температури (частіше перед сном та зранку), етіологічне походження та діагноз цього патологічного стану залишалися невизначеними. При цьому тільки 145/1206 (12,0 %) дітей та 297/1578 (18,8 %) дорослих звернулися до нашої клініки уперше із домінуючою скаргою на затяжний субфебрилітет. Інші 1061/1206 (88 %) дітей та 1281/1578 (81,2 %) дорослих хворих тривалий час зазви-

чай неодноразово зверталися на амбулаторний прийом у поліклініку та навіть проходили обстеження в умовах стаціонару (табл. 1).

Як видно із табл. 1, більше ніж половину дітей (608, або 50,4 %) обстежували та лікували у зв'язку із субфебрильною температурою упродовж 1–3 років, а 162 (13,3 %) та 53 (4,4 %) дитини — до 7 та 15 років відповідно. Ще більш сумно виглядала ця «субфебрильна» картина поневірян серед дорослих: мандри в часі цих хворих у пошуках «свого» діагнозу тривали більше ніж у половині випадків (50,6 %) від 1 до 7 років, ще у 181/1578 (11,5 %) пацієнтів — від 8 до 15 років, у 77/1578 (4,9 %) — від 16 до 20 років. Загалом майже у 2/3 дітей та дорослих (1802/2784, або 64,7 %) лікування від захворювання із невстановленим діагнозом тривало упродовж 1–15 років. Абсолютні «рекордсмени» (46/1578, або 2,9 % дорослих) присвятили пошуку відповіді на запитання про походження субфебрильної температури відповідно більше 21 року, тобто майже все свідоме доросле життя. Але дарма: субфебрилітет майже не реагував на численні курси лікування, що призначались за формальними приводами, часом притягнутими за вуха. Наприклад, неодноразово лікували гельмінтози, хоча позитивні титри антитіл були в межах неспецифічної або хибнопозитивної серологічної відповіді. Лікували «хронічний інфекційний моноклеоз», хоча ще у 2002 році ми звертали увагу на те, що існує хронічна EBV-інфекція з різними рівнями реплікативної активності збудника, яка в імунокомпетентних осіб майже не потребує лікування. А такого діагнозу, як «хронічний інфекційний моноклеоз», взагалі не існує [7]. Інфекційний моноклеоз, так само, як, наприклад, вітрянка, закінчується одужанням і не має хронічних форм, назавжди залишаючи по собі вірус-збудник в організмі людини, яка перехворіла.

Багатьом пацієнтам призначали численні та довготривалі курси лікування, включаючи антибіотики, з приводу «хронічного токсоплазмозу». Хоча ще у 2001 році ми наголошували, що в імунокомпетентних осіб такого діагнозу взагалі не існує [8]. За наступні 20 років, що минули з тієї пори, при обстеженні більше ніж 10 тисяч імунокомпетентних дітей та дорослих із позитивними ІФА-тестами на токсоплазмоз нами не було діагностовано або підтверджено жодного випадку хронічного перебігу цієї інфекції. У маленьких дітей без явних ознак ГРВІ субфебрильну температуру часто пояснювали терміном «дентація», до чого 20–25

років тому вимушено вдавалися і ми, не в змозі дати точне етіологічне тлумачення такого стану дитини. Хоча формально відповідно до МКХ-10 дентація (код K00) — це порушення розвитку і прорізування зубів, а температура, якщо і могла підвищуватися, то при синдромі прорізування зубів (код K00.7).

Ще лікували «поганий» або «дуже поганий» імунітет багаторазовим введенням різних імуноглобулінів, наполегливо проводили імуномодуляцію та імунокорекцію, призначали противірусні та заспокійливі препарати, неодноразові курси антибіотиків, харчові добавки, вітаміни, проводили «очищення» крові та/або плазми, ультрафіолетове або лазерне опромінювання крові, після яких зазвичай ставало не ліпше, а навіть гірше. Усе було марно — недужі залишалися недужими. Ці хворі нагадували недоглянуту дитину із сімома няньками (ту, що без ока): кожен фахівець симптоматично лікував свій діагноз, але загальний стан хворого, на жаль, після цього майже не поліпшувався. Багато хворих присвячували роки життя та витрачали останні сили, яких і так було обмаль, на пошуки свого правильного діагнозу та свого лікаря. Як казав один наш пацієнт (Саша, 33 роки) із субфебрилітетом невстановленого генезу: «Лікарю, я всім набрид зі своїми скаргами та за два довгих роки у пошуках діагнозу обійшов у Києві майже всіх лікарів, багатьох — по декілька разів». Потім на мить замислився і сумно додав: «Ні, мабуть помилився: я ще не був у патологоанатома». Такий гіркий гумор.

Впертий зтяжний субфебрилітет викликав навіть більше, ніж фізичні страждання, постійну психологічну втому: у зв'язку з невстановленою причиною його походження він сам по собі призводив особливо вразливих пацієнтів до повної знемоги, примушуючи їх кожну годину знову і знову хапатися за термометр. Намагання лікаря, збентеженого відсутністю вагомих причин для виникнення субфебрилітету, пояснити температуру загальними фразами про «порушення в центрі терморегуляції у головному мозку» або «термоневроз» зазвичай не викликало у пацієнтів довіри і змушувало їх шукати іншу, більш правдоподібну причину цього стану. Багатьом пацієнтам як причину виникнення субфебрилітету називали наявність у них хронічного тонзиліту. Дуже часто, особливо після виділення у них із горла золотистого стафілококу (*St.aureus*) та повної неефективності його лікування антибіотиками, з метою позбутися підвищеної температури рекомендували видалення мигдаликів, «бо іншого шляху немає». Та

Таблиця 1. Тривалість зтяжного субфебрилітету у 2784 хворих (дітей — 1206, дорослих — 1578) на попередніх етапах обстеження та лікування

Пацієнти	Тривалість зтяжного субфебрилітету, n (%)							
	До 3 місяців	4–6 місяців	7–12 місяців	1–3 роки	4–7 років	8–15 років	16–20 років	≥ 21 року
Діти (n = 1206)	37 (3,1)	105 (8,7)	241 (20)	608 (50,4)	162 (13,3)	53 (4,4)	–	–
Дорослі (n = 1578)	140 (8,9)	115 (7,3)	221 (14,0)	467 (29,6)	331 (21)	181 (11,5)	77 (4,9)	46 (2,9)
Усього (n = 2784)	177 (6,4)	220 (7,9)	462 (16,6)	1075 (38,6)	493 (17,7)	234 (8,4)	77 (2,8)	46 (1,6)

дарма: геть не потрібна у цих випадках тонзилектомія у зв'язку із затяжним субфебрилітетом, з усіма можливими небажаними наслідками хірургічного втручання, була проведена 93/1578 (5,9 %) дорослим та 45/1206 (3,7 %) дітям переважно шкільного віку. Та зі зрозумілих причин це майже не мало позитивного клінічного впливу на температуру, яка зберігалася після операції у 89/93 (95,7 %) дорослих та у 42/45 (93,3 %) дітей.

Але існував, на жаль, і більш агресивний варіант порушення температури з короткочасною лихоманкою, який ми спостерігали у 1120/3999, або 28 % пацієнтів, у тому числі у 399/2047 (19,5 %) дорослих пацієнтів та більше ніж у третини дітей (721/1952, або 36,9 %), а саме: віком до 3 років — у 205/1952 (10,5 %), дошкільного віку — у 263/1952 (13,5 %) та шкільного віку — у 253/1952 (12,9 %), і називали *фебрильною атакою*. У цих випадках, які ми у 1,8 раза частіше спостерігали у дітей, ніж у дорослих, як говорять, «на рівному місці», без усяких попереджень та повідомлень від зовнішнього здорового організму, температура критично швидко сягала зазвичай 39–40 °С або навіть вище. ФА у більшості випадків (693/1120, або 61,9 %) була нетривалою і трималася здебільшого від декількох годин до 1–2 діб, майже в третині випадків (369/1120, або 32,9 %) — від 3 до 5 діб та у 58/1120, або 5,2 % випадків, — до 5–7 діб. Підвищення температури при ФА, особливо упродовж усього декількох годин, нагадувало відому із літератури одноденну, або ефемерну, лихоманку (*febris ephemera* або *febriculara*), тому що також не мала видимих причин, була клінічно майже моносимптомною і часто зникала раніше, ніж встигала викликати паніку. Тільки інколи дорослі пацієнти відмічали нетривалий супутній головний біль, невеликий озноб, відчуття жару, біль у м'язах. Діти могли геть не помічати високу температуру, продовжуючи свої дитячі ігри. Але на відміну від ефемерної лихоманки у 848/1120 (75,7 %) осіб вона поверталася, повторюючись по декілька разів через різні інтервали часу. Більше того, майже у чверті випадків у дітей (у 450/1952, або 23,0 %) та у 363/2047 (17,7 %) дорослих ФА були одночасно наявні разом із затяжним субфебрилітетом. Добре відомі фебрильні судоми, що зазвичай нерідко з'являються у малих дітей на висоті лихоманки, під час ФА відмічені дуже рідко: лише у 4/205 (1,9 %) дітей віком до 3 років.

У 70/2047 (3,4 %) дорослих та 25/1952 (1,3 %) дітей переважно шкільного віку (17/25, або 68 %), сумарно — у 95/3999 (2,37 %) пацієнтів порушення температури мало перебіг *фебрильної лихоманки* на рівні 38–40 °С і вище, яку зазвичай діагностично визначали пацієнтам як лихоманку неясного генезу. Тривалість лихоманки у більшості випадків (70/95, або 73,7 %) становила: від 1 до 3 місяців — у 11/95 (11,6 %) пацієнтів, від 4 до 6 — у 19/95 (20,0 %) та від 7 до 12 місяців — ще у 40/95 (42,1 %). Але більше ніж у чверті випадків (25/95, або 26,3 %) така виснажлива щоденна температура трималася більше ніж 1 рік: від 1 до 3 років — у 16/95 (16,8 %) хворих, від 4 до 7 років — у 7/95 (7,4 %) та ще у 2/95 (2,1 %) — аж 9 та 10 років. Трималася, незважаючи на нескінченні обстеження та множинні курси лікування, що проводилися упродовж усього періоду захворювання.

Тип лихоманки у хворих, що знаходилися під наглядом, був різним, але значно переважала перемижна лихоманка інтермітуючого характеру (*febris intermittis*) зі зниженням протягом доби температури до норми і новим підвищенням — у 67/95 (70,5 %) випадків. Ще у 18/95 (18,9 %) хворих лихоманка мала ремітуючий, або послаблюючий, характер (*febris remittens*) із добовою зміною у межах 1 °С, яка, однак, не знижувалася до норми. Інші типи лихоманки, які зустрічалися у 10/95 (10,6 %) випадків, мали поодинокий характер: постійна лихоманка (*febris continua*) — у 2/95 (2,1 %) пацієнтів, гектична лихоманка (*febris hectica*) — у 3/95 (3,2 %), поворотна лихоманка (*febris recurrens*) — у 4/95 (4,2 %) та зворотна, або збочена, лихоманка (*febris inversa*) — у 1/95 (1,1 %). Фебрильні лихоманки у хворих зазвичай погано піддавалися впливу жарознижуючих препаратів та майже не реагували на застосування антибіотиків, що і зрозуміло — бо вони переважно мали не запальний, а токсичний характер [6]. Довготривалі ЛНГ призводили до значного фізичного та емоційного виснаження та вже потребували виключення онкологічних, аутоімунних та системних захворювань, ВІЛ/СНІДу та інших прогностично небезпечних діагнозів.

У цьому тяжкому стані більше ніж половина дорослих пацієнтів (1105/2047, або 54 %) починали швидко втрачати вагу, при цьому маса тіла могла зменшуватися за короткий термін, упродовж 2–3 місяців, від 4–5 до, інколи, 15–20 кг. Зрозуміло, що коли таке швидке схуднення додатково поєднувалося ще із субфебрилітетом чи, більше того, з фебрильною лихоманкою та загальним знесиленням, це не додавало пацієнтам наснаги і у них відповідно з'являлися різноманітні фобії, насамперед локально невизначеного онкологічного захворювання та страх смерті. Це тільки підсилювалося відсутністю будь-якого більш-менш зрозумілого діагнозу, який би пояснював людині походження та причини її жахливого фізичного та психічного стану.

Ну що, ви трохи втомиліся? То зробимо перерву, та вже у наступному повідомленні 2 почнеться найцікавіше.

Висновки

1. Серед 3999 хворих (дорослих — 2047/3999, або 51,2 %, дітей від грудного віку до 14 років — 1952/3999, або 48,8 %), які упродовж 2009–2020 років знаходилися під нашим наглядом із підвищеною температурою невстановленого походження, переважали пацієнти із затяжним субфебрилітетом (дорослих — 1578/2047, або 77,1 %, дітей — 1206/1952, або 61,8 %), фебрильними атаками (дорослих було 399/2047, або 19,5 %, дітей — 721/1952, або 36,9 %) та із фебрильною лихоманкою, або лихоманкою неясного генезу (дорослих було 70/2047, або 3,4 %, дітей переважного шкільного віку — 25/1952, або 1,3 %). При цьому у 363/2047 (17,7 %) дорослих та майже у чверті випадків у дітей (у 450/1952, або 23,0 %) у різні періоди часу по черзі реєстрували і ФА, і затяжний субфебрилітет.

2. Незважаючи на різні терміни захворювання (від декількох місяців до 25–30 років у деяких випадках затяжного субфебрилітету), етіологічний діагноз цих патологічних станів у дітей та дорослих до звернення

в клініку залишався невизначеним. Серед 2784/3999 (69,6 %) хворих із затяжним субфебрилітетом, що знаходились під нашим наглядом, більше половини дітей (608/1206, або 50,4 %) обстежували та лікували із цього приводу упродовж 1–3 років, ще 162/1206 (13,3 %) та 53/1206 (4,4 %) дитини — до 7 та до 15 років відповідно, і тільки 1/3 дітей (383/1206 або 31,8 %) хворіла без діагнозу до 1 року, серед яких 145/1206 (12,0 %) дітей звернулися до нашої клініки уперше.

3. Серед дорослих хворих мандри в часі із затяжним субфебрилітетом у пошуках «свого» діагнозу тривали більше ніж у половині випадків (798/1578 або 50,6 %) від 1 до 7 років, ще у 181/1578 (11,5 %) пацієнтів — від 8 до 15 років, у 77/1578 (4,9 %) — від 16 до 20 років та у 46/1578 (2,9 %) — більше 21 року, тобто майже все свідоме доросле життя. Тільки 297/1578 (18,8 %) дорослих звернулися до нашої клініки уперше із домінуючою скаргою на затяжний субфебрилітет.

4. У 1120/3999, або 28 % випадків, у тому числі у 399/2047 (19,5 %) дорослих пацієнтів та більше ніж у третини дітей (721/1952, або 36,9 %) виникали, зазвичай неодноразово, фебрильні атаки — раптова або несподівана лихоманка, майже моносимптомна (без розвитку локальних ознак запального процесу або вірусної інфекції), яка виникала у зовні клінічно здорової дитини або дорослого та критично швидко сягала близько 39–40 °C або навіть вище. Така температура, яку називали ФА, у більшості випадків (693/1120, або 61,9 %) була нетривалою і трималася здебільшого від декількох годин до 1–2 діб, майже у третині випадків (369/1120, або 32,9 %) — від 3 до 5 діб та у 58/1120, або 5,2 %, — до 5–7 діб.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Марков І.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика иерсиниозов (по материалам Советской больницы г. Улан-Батора): Автореферат дис... д-ра мед. наук. Киев, 1990.

2. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 98661. Видане Державною службою інтелектуальної власності України 15.07.2020 р.

3. Марков І.С. Клинические дневники доктора Маркова. Киев: АртЭк, 2011. 360 с.

4. Markov Igor S., Markov Artem I. Chronic bacterial intoxication syndrome under the mask of CFS/ME (Reports 1-6 «Clinical Diagnosis»): 8th International Congress on Infectious Diseases (February 15–16, 2021, 8th Infection Congress, 2021, London, UK). *Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine*. 2021. Vol. 9. Conference Proceedings: <https://www.longdom.org/proceedings/chronic-bacterial-intoxication-syndrome-under-the-mask-of-cfsme-59051.html/pdf/HTML>, p. 32-116.

5. Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії. Патент України на винахід № 76227 G01N 33/48, А61В10/00; 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006. С. 1-16.

6. Марков І.С., Шейман Б.С., Волошина Н.О., Марков А.І. Синдром хронічної бактеріальної інтоксикації. Повідомлення 8. Токсикологічний діагноз (Рукопис. 21 с.). <https://cbis.vitacell.com.ua/>.

7. Марков І.С. Клиника и лечение хронической Эпштейна — Барр вирусной инфекции. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2002. № 1 (10). С. 102-111.

8. Марков І.С. Современная лабораторная диагностика TORCH-инфекций у женщин детородного возраста, беременных и детей. Сообщение 3. Лабораторная диагностика токсоплазмоза. *Здоровье женщины*. 2001. № 3 (7). С. 86-94.

9. Марков І.С., Марков А.І. Синдром хронічної бактеріальної інтоксикації. Повідомлення 7. Бактеріологічний діагноз (Рукопис. 14 с.). <https://cbis.vitacell.com.ua/>.

10. Марков І.С. Осторожно, антибиотики: оранжевый сигнал тревоги! Киев: АртЭк, 2011. 56 с.

11. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 98662. Видане Державною службою інтелектуальної власності України 15.07.2020 р.

12. Марков І.С., Марков А.І. Інактивована стафілококова рідка вакцина, спосіб її виготовлення і спосіб лікування та профілактики нею. Патент України на винахід UA № 121358 C2; 12.05.2020 р., Бюл. № 9, 2020. С. 1-10.

Отримано/Received 15.09.2021

Рецензовано/Revised 30.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2021 ■

I.S. Markov^{1,2}, A.I. Markov¹⁻³

¹ Vitacell Clinic, Kyiv, Ukraine

² Markov Clinic, Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Prolonged subfebrile condition, pyretic fever and febrile attacks of unknown genesis: new approach to diagnosis and treatment

Part 1. Clinical picture

Abstract. Background. The study was aimed to establish the true etiological cause of such pathological conditions as prolonged low-grade fever, fever of unknown genesis, and cases of rapid short-term febrile increase of temperature of unknown origin. **Materials and methods.** The design of the study was clinical-diagnostic and included the search for ways to diagnose and treat such pathological conditions as prolonged subfebrile fever, fever of unknown gene-

sis, and cases of rapid short-term febrile increase of temperature of unknown origin. The studies were prospective-retrospective and were longitudinal with long-term periodic follow-up of a certain part of the same patients during 1–10 years after diagnosis of CBIS (chronic bacterial intoxication syndrome) and appropriate treatment. According to the effectiveness of the obtained results, the study was direct, because it undoubtedly led to the recovery of the

patient with the improvement of his/her state and life. All patients (infants and adults aged till 80 years) who went to the hospital during 2009–2020 with complaints about violation of the temperature regime (subfebrile or febrile increase). **Results.** During 2009–2020, 3999 patients (adults — 2047/3999, 51.2 %, children — 1952/3999, 48.8 %) with a fever of unknown origin, namely 1578/2047 (77.1 %) adults and 1206/1952 (61.8 %) children with prolonged subfebrile fever, 70/2047 (3.4 %) and 25/1952 (1.3 %), respectively — with febrile fever and 399/2047 (19.5 %) and 721/1952 (36.9 %) — with febrile attacks (FA), were observed by the authors. In all 3999 (100 %) patients, there was detected a focus of chronic bacterial infection in the kidneys. Herewith in more than 2/3 cases (2780/3999 patients, 69.5 %), there was diagnosed the locally asymptomatic nephrodysbacteriosis without clinical, general laboratory (including almost normal general analysis of urine) and instrumental signs of the inflammatory process in the kidneys. In 960/3999 (24.0 %) cases, there was first established the latent form of delayed clinically asymptomatic chronic pyelonephritis. 259/3999 (6.5 %) patients were diagnosed with chronic pyelonephritis at the stage of clinical exacerbation. As a consequence of the formation of a focus of chronic bacterial infection in the kidneys, the patients developed monosymptomatic (only with temperature increase) or full-symptom CBIS, namely: 2024/2784 (72.7 %) children and adults with prolonged subfebrile fever there presented with typical clinical manifestations of CBIS in various combinations, but in 760/2784 (27.3 %) cases, the subfebrile temperature was monosymptomatic without other complaints and clinical symptoms. The diagnosis was confirmed by bacteriological examination of warm urine (three times, for three days running) and toxicological blood examination using the diagnostic system Toxicon. Urine cultures of various bacteria were isolated from urine in all 3999 (100 %) patients. Herewith in 2205/3999 (55.1 %) cases, there were isolated one culture of bacteria in each case, in 1608/3999 (40.2 %) patients — simultaneously two cultures of different bacteria, i.e. another 3216 strains, in 186/3999 (4.7 %) — three cultures (558 strains). That is, in general, there were isolated 5979 strains of different bacteria, which were considered as diagnostic confirmation of the presence of a focus of chronic bacterial infection in the kidneys in all 3999 patients with prolonged subfebrile fever, fever of unknown genesis, or febrile at-

tacks. The main factors of the occurrence of temperature regime disorders on the background of CBIS were *Enterococci* (2471/3999 strains from 61.8 % of patients), *Escherichia coli* — 1495/3999 strains (from 37.4 % of patients) and *Staphylococci* (*Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus haemolyticus*) and *Streptococci* (*Streptococcus pyogenes*): a total of 696/3999 strains (from 17.4 % of patients). In 818 (100 %) patients who were examined using the Toxicon system, all, without exception, the indicators of cytolytic activity of toxic proteomes, which were tested, significantly exceeded the norm ($p < 0.001$). In the vast majority of patients (in 664/818 or 81.17 % of cases), there was detected severe toxemia, in 140/818 (17.11 %) — moderate and only in 14 (1.71 %) — mild. All 3999 patients with prolonged subfebrile fever, fever of unknown genesis, and FA were treated with bacterial autovaccines made from strains, isolated during the bacteriological examination. One cycle consisted of 2–3 courses of immunization with bacterial vaccines. One course included 10 or 12 subcutaneous injections in increasing dosage during 19–21 days. Between courses, there was maintained an interval of 3 to 4 weeks. The treatment cycle generally lasted from 70 to 110 days, depending on the number of courses. Intervals between treatment cycles were usually maintained for 3 months. The effectiveness of such treatment was 71.2 % after the first cycle, 92.8 % — after the second, and 99.2 % — after the third with full recovery of the ability to work, lost during the illness, and the emotional level of personal life. **Conclusions.** It has been established that the etiological cause of the occurrence of prolonged subfebrile fever, febrile fevers of unknown genesis, and febrile attacks is such a clinically and nosologically separate disease as chronic bacterial intoxication syndrome, which develops on the background of a chronic bacterial focus, usually locally asymptomatic infection in the kidneys, called nephrodysbacteriosis, and is usually associated with severe bacterial endotoxemia that was confirmed by appropriate toxicological examination of the blood. The use of bacterial autovaccines was proved to be an effective method of treatment (up to 99.2 %) of patients with increased temperature of bacterial-toxic origin.

Keywords: prolonged subfebrile fever; febrile attack; fever of unknown genesis; nephrodysbacteriosis; chronic bacterial intoxication syndrome; bacterial autovaccines