ОБЗОРИ
REVIEWS

НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ

М. Баймакова
Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

M. Baymakova
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме:

Озадачаващите неясни фебрилни състояния (НФС) са възбуждали мисловната и интелектуалната дейност на лекарите от дълбоки времена. Основите по проблема се поставят през 1961 г. с въвеждането на дефиницията за състоянието от *Petersdorf* и *Beeson*. Инфекциите и неинфекциозните възпалителни заболявания са сред водещите причини за състоянието, последвани от групите на неоплазми и разнородните причини за НФС. Въпреки активните диагностични мероприятия в немалък процент от случаите диагнозата остава неясна. За прецизност на работата, максимална ефективност на действията и постигане на успеваемост в търсенето на причината се изготвят алгоритми на поведение при случай на НФС. Терапевтичните подходи са минимизирани с цел да се избегне маскиране на състоянието, което ще забави процеса по диагностицирането, а се прилага етиологична терапия в случаи на установена причина.

Ключови думи: продължителна температура, причини, диагностичен алгоритъм

Адрес за кореспонденция: *Д-р Магдалена Баймакова, Клиника по инфекциозни болести, Военномедицинска академия, ул. „Св. Георги Софийски" № 3, 1606 София, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

Summary:

Puzzling prolonged febrile conditions, called fever of unknown origin (FUO), have been excited mental and intellectual activities of the physician from ancient times to our days. The definition of the condition is written since 1961 based on the report of *Petersdorf* and *Beeson*. Infections and non-infectious inflammatory diseases are the leading causes of FUO, followed by groups of neoplasms and miscellaneous disorders. Although active diagnostic events, undiagnosed cases are not a small percentage of all. For accuracy, efficiency and achieving success in the searching of the reason of FUO, the diagnostic algorithm is structured. The therapeutic approaches have been minimized in order to avoid camouflage of the condition, which will delay the process of diagnosis. The application of an etiological therapy is justified in cases of established, proved cause.

Key words: prolonged fever, causes, diagnostic algorithm

Address for correspondence: *Magdalena Baymakova, MD, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 Sv. Georgi Sofiyski Str., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

От дълбока древност повишената телесна температура е считана за болест. Повечето епизоди на треска са самоограничаващи се, краткотрайни, с доброкачествен ход на болестта и не изискват специфична диагностика и лечение. Други се представят като сериозни заболявания, нуждаещи се от своевременна диагнос-

тика и терапия. Впоследствие се обособява група от фебрилни заболявания, които са едновременно продължителни и трудни за диагностициране. Тези озадачаващи състояния са изключително предизвикателство пред медицинските специалисти от ранните и средните векове на миналото хилядолетие до наши дни. В исторически аспект *Keefer* и *Leard* са първите клиницисти, които през 1955 г. описват диагностичните похвати при неясна продължителна температура [18]. Няколко години по-късно, през 1961 г., в своя труд *Petersdorf* и *Beeson* определят критериите за класическо неясно фебрилно състояние (НФС) и разделят причините за него на пет категории [34]:

- Инфекции;
- Неоплазми;
- Ревматични заболявания (неинфекциозни възпалителни заболявания);
- Разнородни причини;
- Недиагностицирани фебрилни заболявания.

В медицинската литература през последните години активно се публикуват обзори, оригинални статии и клинични случаи за НФС с еднаединствена цел, а именно да се обогатят познанията по проблема и да се изготви най-подходящият и приложим алгоритъм на поведение. Въпреки това към момента има само три монографии, посветени изцяло на проблема:

- Keefer, C. S., Leard S. E. Prolonged and Perplexing Fevers. Boston (Massachusetts, USA), Little Brown and Co, 1955.
- Murray, N. W. (editor). Fever of undetermined origin. Mount Kisco (New York, USA), Futura Publishing, 1983.
- Cunha, B. A. (editor). Fever of unknown origin. New York (USA), Informa Healthcare, 2007.

В медицинските бази данни това състояние се обозначава като „Fever of unknown origin" (FUO), „Pyrexia of unknown origin" (PUO), „Fever of undetermined origin" или „Prolonged and perplexing fevers", а на български език се превежда като „Неясно температурно състояние" [4], „Продължително фебрилно състояние" [3] и „Неясно фебрилно състояние" (НФС) [5]. В българската литература на въпросната проблематика са посветени две монографии:

- Братанов, Б., З. Станчев. Диференциална диагноза на фебрилните състояния в детската възраст. София, Медицина и физкултура, 1983.
- Константинова, Л. Неясни температурни състояния. София, Медицина и физкултура, 1989.

В двата труда са разгледани основни моменти по проблема и единични клинични случаи. Към настоящия момент в българската научна периодика относно базисните проблеми по персистиращия фебрилитет има публикувани само два обзора: от проф. д-р Иван Диков [3] и от доц. д-р Лилия Пекова-Върбанова [5].

Под термина НФС се разбира фебрилитет, който не отшумява спонтанно в очаквания период за самоограничаваща се инфекция и чиято причина не може да бъде установена въпреки приложените диагностични усилия. Първата дефиниция за НФС е предложена от *Petersdorf* и *Beeson* през 1961 г., въз основа на проведеното от тях проспективно проучване върху 100 души [34]. Това са основополагащите и общоприети от международната научна общност критерии за НФС [34]:

- температура, по-висока от 38.3^{o} C (101^{o} F) при няколко измервания;
- продължителност на фебрилното състояние най-малко 3 седмици;
- диагнозата остава неясна след едноседмичен активен диагностичен процес в болнична среда.

Посочените времеви интервали за продължителността на фебрилитета и времето за поставяне на диагнозата са с цел да се изключат случаите на протрахирани, но самоограничаващи се вирусни заболявания, да има достатъчно време за осъществяване и получаване на резултат от образни, серологични и културални изследвания. Впоследствие тези критерии търпят известни промени с развитието на медицината и клиничната практика. В резултат на научно-техническия прогрес, увеличаване броя на имунокомпрометираните пациенти, усъвършенстване на протоколите за действие в хирургичните и интензивни сектори, обогатяване на познанията за HIV инфекцията и СПИН, пациентите с НФС по предложение на *Durack* и *Street* се разделят на следните четири субгрупи [21]:

- Класическо НФС;
- Нозокомиално НФС;
- НФС при имунен дефицит;
- HIV свързано НФС.

През 1991 г. *Durack* и *Street* предлагат две промени към първата дефиниция за НФС [21]. Тяхното предложение е да се прави разлика между класическо НФС и другите три субгрупи, тъй като критериите и спектърът на заболяванията са различни. Втората промяна по *Durack* и *Street* е относно продължителността за поставяне на диагнозата, като се заменя времето от една седмица на три амбулаторни посещения или три дни престой в болница. Ограничението

за три дни се дължи на факта, че това е необходимият период за позитивиране на културалните изследвания и отчитане на кожния тест (манту). Друга причина за тази промяна е високата цена на болничния престой и възможността голяма част от скрининговите изследвания да се извършват в амбулаторни условия. В подкрепа на това е технологичният прогрес, който дава основание да се разчита изключително много на новите методи за бърза антигенна детекция и PCR методиките, с което се скъсява времето за поставяне на диагнозата при НФС. И така, модифицираните критерии на *Petersdorf* и *Beeson* за НФС са следните [21, 34]:

• температура, по-висока от 38.3° C (101° F) в няколко измервания;

• заболяване с продължителност най-малко 3 седмици;

• диагнозата остава неуточнена след 3 амбулаторни посещения или 3 дни престой в болница.

Petersdorf и *Beeson* в своя труд посочват конкретно кои са минималните диагностични изследвания за охарактеризиране на случая като НФС: микробиологични и серологични изследвания, кожен тест манту, рентгенография на бял дроб и контрастна пиелография [34]. През годините се обсъжда идеята за замяна на количествените с качествени критерии, за да се уеднаквят критериите за НФС по света [25, 29, 33].

Вторият критерий за НФС относно продължителността на фебрилното състояние е подбран с цел да се елиминират самоограничаващите се инфекции, които най-често са вирусни заболявания. Трябва да се има предвид, че някои автори предлагат скъсяване на този период от 3 на 2 седмици или по-кратки интервали [15, 29, 30], **но на този етап това предложение не е получило одобрението на международната научна общност** и съответно не се е утвърдило в практиката. Такъв кратък интервал от фебрилно състояние, сам по себе си ще означава, че всяко НФС е фебрилен синдром с неуточнена генеза. А именно поради това още през 60-те години на XX век се поставят необходимите ограничения и включващи критерии.

Първият критерий за НФС относно стойностите на фебрилната реакция също се дискутира. Повечето автори, включително и *Petersdorf* и *Beeson*, не уточняват метода на термометрия (орална, аксиларна, ректална или др.) нито времето, когато е извършено отчитането на температурата. *Petersdorf* и *Beeson* въвеждат ограничението за температура ≥ 38.3° C с цел да се изключат случаите на хабитуална хипертермия, които са били доста популярни през 50-те години на XX век. Субфебрилни температурни състояния без признаци на възпаление и запазен циркаден ритъм могат да се дължат на хабитуална хипертермия, синдром на хроничната умора или фибромиалгия.

Видове неясно фебрилно състояние

Представените определения са базирани на критериите по *Durack* и *Street* [21].

1. Класическо НФС:

• температура ≥ 38.3° C (101° F) в няколко измервания;

• продължителност на фебрилното състояние ≥ 3 седмици;

• диагнозата остава неясна след 3 дни активен диагностичен процес в болница или 3 амбулаторни посещения.

2. Нозокомиално НФС:

• хоспитализирани пациенти;

• температура ≥ 38.3° C (101° F) в няколко измервания;

• не е в инкубационен период към момента на хоспитализацията;

• диагнозата остава неясна след 3 дни активен диагностичен процес, от които най-малко 48 часа на инкубация на културалните изследвания.

3. НФС при имунен дефицит:

• брой на неутрофилите < 500/микролитър;

• температура ≥ 38.3° C (101° F) в няколко измервания;

• диагнозата остава неясна след 3 дни активен диагностичен процес, от които най-малко 48 часа на инкубация на културалните изследвания.

4. HIV свързано НФС:

• HIV потвърдена инфекция;

• температура ≥ 38.3° C (101° F) в няколко измервания;

• продължителност на фебрилното състояние ≥ 4 седмици при амбулаторните пациенти или ≥ 3 дни при хоспитализирани болни;

• диагнозата остава неясна след 3 дни активен диагностичен процес, от които най-малко 48 часа на инкубация на културалните изследвания.

Представените четири категории на НФС са приети сред международната научна общност и това позволява по-обширно и задълбочено анализиране на данните.

Етиологични групи причинители на НФС

Групите причини за НФС са [8, 21, 25, 30, 34]:

- Инфекции;
- Неоплазми;
- Неинфекциозни възпалителни заболявания;
- Разнородни причини;
- Недиагностицирани фебрилни заболявания.

Има автори, които предлагат разделянето на причините за НФС на две двойки категории [29]:

- *три главни категории*: инфекции, неоплазми и неинфекциозни възпалителни заболявания;
- *три малки категории*: изкуствена пирексия, лекарствено индуцирана треска и хабитуална хипертермия.

Етиологичните причини за НФС се идентифицират в повечето случаи от публикуваните резултати, като варират в границите 30-93%, средно при 73% от проведените научни изследвания [30, 32]. Инфекциите остават най-честата причина за НФС. Според анализите на *Philip A. Mackowiak* и *David T. Durack* инфекциозните заболявания варират в рамките на 25-50% [30], а според *Chinh Nguyen* и *Alan Cross* са в границите 6-70%, средно 30% [32]. На неоплазмите се приписват около 18% (7-34%) от случаите [32]. Процентът на неинфекциозни възпалителни заболявания през последните години се характеризира с тенденция към нарастване, въпреки че общият брой средно е 12%, а групата на разнородните причини е 14% [32]. Важно е да не се забравя, че сред множеството причини за НФС трябва да се търсят по-скоро атипични клинични форми на проява на често срещани заболявания, отколкото редки и екзотични болести [26].

Клинико-лабораторни изследвания при НФС

Въпреки голямото разнообразие и обширни проучвания по въпроса за НФС няма единно приет и утвърден диагностичен подход при тази категория пациенти. При всяка една от 4-те подгрупи на НФС се изисква различен подход на действие, освен това диагностичното търсене се влияе от географското разположение, местните особености на преобладаващите заболявания, нивото на развитие на икономиката и технологиите, както и достъпа до високоспециализирана медицинска помощ [1, 2]. Въпреки очертаващите се различия протоколът на действие при среща с НФС има няколко основни и постоянни параметри, които са еднозначни за всички пациенти, независимо от териториалното им разпределение и социално-икономическото развитие на съответната страна. Това са основните постулати от пропедевтиката на вътрешната медицина, подробна детайлна анамнеза и щателен обстоен пълен физикален преглед [38, 39]. Последващите лабораторни изследвания, образни методи на диагностика и провеждането на инвазивни процедури за търсене на причината целят обособяването на клинико-лабораторни синдромокомплекси, от които да се изведат потенциалните диагностични ключови моменти, които да насочат към поставянето на диагнозата. Като се има предвид голямото разнообразие от етиологични причини за НФС, то се явява едно от най-големите диагностични предизвикателства в медицината [9].

Основен момент във всички публикувани диагностични алгоритми е разделянето на диагностичния подход на три фази на действие [10, 20, 22, 36]. Първоначалното изследване обхваща подробна анамнеза, щателен физикален преглед и базисни неспецифични лабораторни тестове. Ключовите моменти от първата фаза ще елиминират вероятността за някои заболявания и същевременно ще ни насочат каква да бъде посоката на последващите изследвания. Втората фаза се базира на съществените детайли от първата стъпка и се насочва към провеждането на допълнителни лабораторни тестове при пациенти, които остават неизяснени след първоначалното обследване. Акцентира се върху необходимостта от повторно търсене на детайли от анамнезата и пълен обширен физикален преглед [7, 13]. Третата, последна, фаза включва провеждането на специфични лабораторни тестове, инвазивни методи (включително и биопсия), които да установят или да потвърдят предполагаемата диагноза. Често допускана грешка е оценяването на получените резултати от изследванията „на парче" („на части") [17]. Липсата на задълбочен и цялостен анализ на данните, едновременното анализиране на клиничните и лабораторните параметри в контекста на НФС, отнесени индивидуално към конкретната личност, могат да ни насочат в погрешна посока.

Протоколи за действие при НФС

Всяка една от четирите групи НФС (класическо, нозокомиално, при имунен дефицит и при HIV инфектирани лица) има самостоятелна диференциална диагноза, базирана на отделните характеристики и особености на популацията във всяка от групите НФС. Ето защо не може да има единен общ подход за действие при всички

групи НФС. Да, групите етиологични причини са едни и същи, но с различно разпределение и превалиране във всяка от тях.

Универсален диагностичен алгоритъм за НФС не е възможно да се реализира и няма да бъде достатъчно полезен, тъй като диагностичният подход се ръководи на първо място от индивидуалните особености на всеки конкретен случай, зависи от географските и икономико-социалните фактори в съответната страна и не на последно място – от технологичните възможности на конкретното лечебно заведение [40, 43].

Въпреки посочените затруднения изготвянето на алгоритъм при среща с НФС е необходимо в настоящата медицинска работа, с цел да има единно поведение, последователност на действията, за да не се допускат грешки както от субективен, така и от обективен характер. Има няколко описани диагностични алгоритми и подходи за поведение при НФС [10, 20, 22, 36, 41, 42], като всички са експериментално базирани. Подходът към пациент с НФС се ръководи от наличието на абнормна находка, насочващи клинико-лабораторни отклонения в ранните или по-късните стадии на болестта. Когато в началото не се установяват насочващи фактори, се препоръчва да се извърши позадълбочен и продължителен анализ, като се започва с повтаряне на анамнезата и физикалния статус. В диагностичното дирене се базираме на принципа на „*потенциалните диагностични ключове*" (ПДК) [29]. За съжаление в голям процент от случаите на НФС такива ключови насоки не се откриват или не са достатъчни, за да дадат отговор на въпроса коя е причината за НФС. Следователно има три подхода на действие:

- изчаквателна стратегия и наблюдение;
- изследване на цялото тяло с нуклеарни методи;
- поетапен подход или приложение на терапевтични прийоми, с които индиректно да се установи причината.

Към изчаквателна стратегия и наблюдение се прибягва, когато е извършен задълбочен и обстоен диагностичен процес, но няма открита причина за болестта и пациентът е в стабилизирано състояние. В подкрепа на този подход е фактът, че персистиращите фебрилни състояния в по-голямата част от случаите имат далечна благоприятна прогноза. Независимо от това много пациенти и клиницисти нямат търпението да изчакват развитието на болестта и прибягват към някой от другите подходи на действие.

Има автори (*El. de Kleijn* и *J. van der Meer*), които предлагат диагностичният подход да бъде разделен на две стъпки или две последователни диагностични единици, съдържащи в себе си съответните изискуеми изследвания и процедури. За съжаление провеждането на определени диагностични способи зависи от географското местоположение на страната, наличните възможности на болничното заведение, финансовото състояние на здравната система и възможностите на пациентите за съдействие и разбирателство.

През 2003 г. американски автори публикуват диагностичен алгоритъм при среща с НФС [36]. Основите на протокола са подробната анамнеза, щателен физикален преглед и провеждане на минимален пакет от скринингови изследвания за първично оценяване на клиничния случай (вж. табл. 1). Идеята е да се търсят отклонения, диагностични насоки от данните, базирани на анамнезата, статуса и първичните изследвания, за да се провеждат специфични насочени диагностични тестове. При липсата на такива позитивни резултати или безуспешно клинико-лабораторно оценяване до този момент е уместно да се приложи ултразвуково изследване, компютърна аксиална томография (КАТ) на абдомен или малък таз за търсене на огнище на процеса [36]. След натрупаната до момента информация се изгражда хипотеза (предположение) в коя от четирите групи причини за НФС попада конкретният клиничен случай. След тази преценка всяка етиологична група причини за НФС си има свой метод на действие за диагностика (вж. табл. 1). Приложението на неинвазивните образни изследвания (ултразвук, рентгенография, КАТ, ядрено-магнитен резонанс – ЯМР) се осъществява в началото на изследването при налични клинико-лабораторни предположения. Сцинтиграфските методи на диагностика намират приложение, когато диагнозата продължава да бъде неясна [36]. Инвазивните методи на биопсия се прилагат при налични прояви, а при персистиране на неизвестността се обсъждат ендоскопски процедури, лапароскопия и лапаротомия [36]. Също така при липсата на дефинирана причина за състоянието реализирането на комплексна преценка и мнение от други специалисти консултанти би било от полза при поставянето на диагнозата [36].

Таблица 1. Алгоритъм за диагностика на НФС*

<table>
<tr><td colspan="4">Анамнеза и физикален преглед
↓</td></tr>
<tr><td colspan="4">Позитивен резултат → ДА → Назначи подходящи специфични тестове
↓</td></tr>
<tr><td colspan="4">НЕ
↓</td></tr>
<tr><td colspan="4">WBC, AST, ALT, CYE, електролити, общо изследване на урина, урокултура, хемокултура, манту, рентген на бял дроб
↓</td></tr>
<tr><td colspan="4">Позитивен резултат → ДА → Назначи подходящи допълнителни тестове
↓</td></tr>
<tr><td colspan="4">НЕ
↓</td></tr>
<tr><td colspan="4">КАТ на абдомен/малък таз с контраст
↓</td></tr>
<tr><td colspan="4">Прецени в коя категория най-вероятно попада
↓</td></tr>
<tr><td>Инфекции</td><td colspan="2">Неоплазми</td><td>Неинфекциозни възпалителни нарушения</td><td>Разнородни заболявания</td></tr>
<tr><td>Урина и храчка за КУБ, VDRL, HIV, CMV, EBV, ASO titer (географски обусловени тестове)</td><td>Хематологични
Периферна натривка, протеинова електрофореза</td><td>Нехематологични
Мамография, КАТ на гръден кош с контраст, горна и долна ендоскопия, сцинтиграфия</td><td>RF, ANA</td><td rowspan="6">Други подходящи диагностични тестове, базирани на информацията от анамнезата</td></tr>
<tr><td>Диагнозата е ясна?</td><td>Диагнозата е ясна?</td><td>Диагнозата е ясна?</td><td>Диагнозата е ясна?</td></tr>
<tr><td>↓</td><td>↓</td><td>↓</td><td>↓</td></tr>
<tr><td>НЕ</td><td>НЕ</td><td>НЕ</td><td>НЕ</td></tr>
<tr><td>↓</td><td>↓</td><td>↓</td><td>↓</td></tr>
<tr><td>TTE/TEE, LP, сцинтиграфия, изследване на синуси (Rö или КАТ)</td><td>Костномозъчна биопсия</td><td>ЯМР на главен мозък, биопсия на лимфен възел или кожни лезии, чернодробна биопсия, диагностична лапароскопия</td><td>Биопсия на темпорални артерии, биопсия на лимфен възел</td></tr>
<tr><td colspan="5">*Адаптирано от: Roth, A. R., G. M. Basello. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. – American Family Physician 2003; 68(11): 2223-2228.</td></tr>
</table>

През 2005 г. холандските учени *Ch. P. Bleeker-Rovers* и *J. van der Meer* (Department of Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre – RUNMC) в обзорна статия, посветена на НФС, разписват точно и ясно дефиницията за НФС и алгоритъма на действие в такива случаи [10]. В определението за НФС се акцентира върху базисните задължителни лабораторни изследвания, които дефинират случая като НФС. Ето дефиницията [10]:

1. Температура, по-висока от 38.3° C (101° F) в най-малко две измервания.

2. Продължителност на фебрилния синдром повече от три седмици.

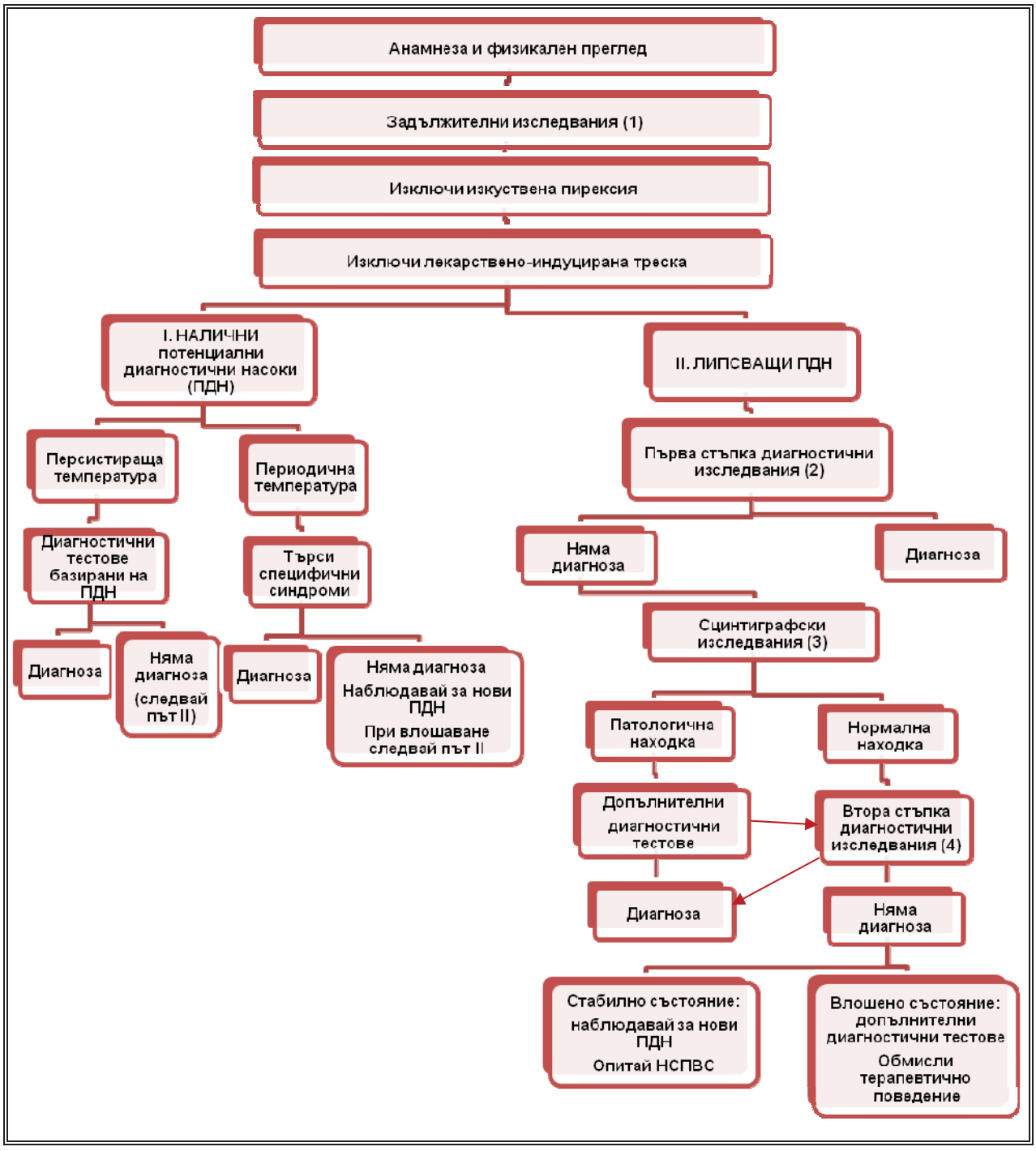
3. Изключват се имунокомпрометираните лица: (а) неутропения (левкоцитен брой < 1.0 x 10^9/l и/или гранулоцитен брой < 0.5 x 10^9/l) за период най-малко една седмица на фона на три месеца персистиращ фебрилитет; (*б*) известен HIV статус; (*в*) известна хипогамаглобулинемия (IgG < 50% от референтната стойност); (*г*) употреба на 10 mg преднизолон или негова еквивалентна доза най-малко две седмици в предходните три месеца.

4. Необходимите задължителни лабораторни изследвания след обстойна анамнеза и физикален статус са: скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) или С-реактивен протеин (CRP), хемоглобин, тромбоцитен брой, левкоцитен брой с диференциално броене, електролити, креатинин, общ протеин, протеинова електрофореза, алкална фосфатаза, аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT), лактатдехидрогеназа (LDH), креатин фосфокиназа (CPK), антинуклеарни антитела (ANA), ревматоиден фактор (RF), манту, общо изследване на урина, хемокултури (трикратно), урокултура, рентгенография на бял дроб, абдоминална ехография.

Тази дефиниция е базирана на първата такава, направена от *Petersdorf* и *Beeson*. Впос-

ледствие се предлага качественото изискване за активен диагностичен процес да се замени с количествени критерии, като те са включени в списък с необходими задължителни изследвания [10]. Дефинирането на необходимите диагностични изследвания е все още въпрос на дебати кои точно изследвания да се включат, но едно е ясно: трябва да има минимален базисен пакет от изследвания, преди да се постави диагнозата НФС. Базирано на представените по-горе критерии за НФС, *Bleeker-Rovers* и *van der Meer* предлагат следния диагностичен подход (вж. фиг. 1) [10]. Поставя се акцент на първата и най-важна стъпка: подробна анамнеза, физикален статус, задължителни лабораторни изследвания и следователно формиране на „*потенциални диагностични насоки*" (ПДН). Като такива се дефинират локализирани симптоми, синдроми и нарушения, които директно насочват към диагнозата. Въпреки че често са подвеждащи или лъжливи, с помощта на ПДН може да се лимитира дългият списък с възможните диагнози. Подробната анамнеза е редно да включва информация за алкохолната консумация, употребата на медикаменти, експозицията на вредни фактори, контакт с животни, пътувания в страната и чужбина, рискови фактори за полово предавани болести, фамилна анамнеза, експозиция на болен от туберкулоза и предхождащи заболявания. Установените от холандските учени най-чести ПДН са: минали заболявания и социална история, загуба на тегло, главоболие, миалгия, кожни обриви и диария [10]. При осъществяването на подробния физикален статус специално внимание се отдава на лимфните възли, темпоралните артерии, местата на предхождащи хирургични манипулации, кожната повърхност и лигавиците. Специфичните физикални находки са малко и често при първия преглед остават неоткриваеми. **Затова при липсата на установени ПДН е задължително да се повтаря физикалният преглед**. При първата стъпка на диагностичното оценяване е необходимо да се изключи изкуствена пирексия, особено при пациенти без прояви на възпаление от лабораторните тестове. Също така, всички приемани медикаменти (включително и тези, продавани свободно в аптечната/търговската мрежа) и хранителни добавки, трябва да се преустановят и да се оцени реакцията. Ако 72 часа след спирането на приема им продължава да персистира фебрилната реакция, е малко вероятно тя да се дължи на лекарствена индукция. След определянето на всички ПДН се предприемат съответните мерки за поведение. При налични ПДН и персистираща температура се назначават специфични диагностични тестове (базирани на ПДН), като се имат предвид местните епидемиологични особености и диагностичните възможности на лечебното заведение [10]. При случаите на периодична треска се търсят специфични синдроми за поставяне на диагнозата. Когато след изследването наличните ПДН се окажат подвеждащи, то тогава поведението продължава като при липсващи такива. Предприемат се мерки от втора стъпка на диагностичния протокол. Това са следните диагностични процедури: фундоскопия, криоглобулини, биопсия на темпоралните артерии при възраст над > 55 г. [10]. Когато и това не помага, отново се повтарят статусът, лабораторните изследвания и се провеждат образни изследвания в други здравни заведения на по-високо технологично ниво. Сцинтиграфските образни изследвания (като ^{67}Ga, ^{111}In- или ^{99m}Tc-маркирани левкоцити) все още имат своето място в диагностичното търсене въпреки оформящите се негативни характеристики и известно лимитиране в приложението им. В последните 10-12 години се очертава ясна тенденция за изместване на тези методи от по-новото технологично откритие в лицето на FDG-PET (Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography), чрез което се установяват инфекции, възпалителни процеси и малигнени нарушения. След безуспешно приложение на първа стъпка от диагностичните изследвания, преди да се премине към втория етап, *Bleeker-Rovers* и *van der Meer* предлагат да се приложат сцинтиграфски методи или FDG-PET (там, където е достъпен). Чрез приложението на образните методи, ако се установи патология, то тя подлежи на допълнителни мероприятия за уточняване. Ако находката от тези образни изследвания е с нормален резултат, т.е. не се сканира патологична находка, се преминава към втори етап на диагностика. Той включва чернодробна биопсия, костномозъчна биопсия, КАТ на абдомен и гръден кош. В случаите, когато и след втората стъпка персистира температурата при стабилизирано състояние на пациента, се предприема клинично наблюдение и може да се обсъди възможността за провеждане на симптоматична терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Провеждането на терапия с антибиотици, кортикостероиди и туберкулостатици се прилага в случай на влошаване на състоянието. В крайна сметка повечето недиагностицирани НФС имат самоограничаващ се ход или се установява възвръщаща се температура. При 2/3 от случаите температурата ще се овладее в последващите две години, като смъртността в тази група е 3% в последващия

период на проследяване от пет години [10]. При лицата с фамилна треска и възвръщаща се температура повече от две години е малко вероятно тя да се дължи на инфекция или неоплазма [10]. В тези случаи анамнезата, статусът и изследванията са насочени към установяване на ПДН за възвръщащи се синдроми и заболявания.



Адаптирано от: Bleeker-Rovers, C. P., J. W. M. van der Meer. Pyrexia of unknown origin. *Medicine* 2005; 33(3): 33-36.
(1) CYE/CRP, Hb, PLT, WBC и диференциално броене, електролити, креатинин, общ белтък, протеинова електрофореза, AP, AST, ALT, LDH, CPK, ANA, RF, общо изследване на урина, хемокултури (n = 3), урокултура, рентген на бял дроб, абдоминална ехография, Манту. **(2)** Фундоскопия, криоглобулини и биопсия на темпорални артерии при пациенти над 55 години. **(3)** ^{67}Gallium citrate, ^{111}Indium-или ^{99m}Technetium-маркирани левкоцити или FDG-PET. Поради добрите характеристики на FDG-PET/CT смятаме, че конвенционалните сцинтиграфски изследвания ще бъдат заменени от FDG-PET/CT (където е наличен). FDG-PET/CT може да се извърши след първа стъпка на диагностични изследвания, а сцинтиграфските методи след втора стъпка на диагностични изследвания. **(4)** Костномозъчна биопсия, чернодробна биопсия, КАТ на абдомен и гръден кош.

Фиг. 1. Протокол за действие при НФС

Последният публикуван диагностичен протокол от европейски автори е от 2013 г. и концентрира в себе си описаните по-горе тенденции и базисни концепции (T. E. Fletcher et al. Fever. – Medicine 2013; 41: 70-6.). При дефиницията за НФС се запазват условията за стойностите и продължителността на фебрилната реакция, като се изисква стриктно изпълнение на минимален количествен панел лабораторни изследвания, за да се нарече клиничният случай НФС. Към публикувания през 2005 г. панел, в последната версия от 2013 г. е добавено изследването за HIV в контекста на съществуващата пандемия от HIV/AIDS и многообразните клинични прояви на това заболяване. Също така авторите предлагат още в началото на диагностичното търсене да се извършат фундоскопия и изследване на криоглобулини. Отново в началния етап се изключват състоянията на изкуствена, фалшива пирексия и лекарствено медиирана треска. Установяват се наличните ПДН и се провеждат прицелни специфични тестове. При липса на резултат се провеждат сцинтиграфия или FDG-PET/CT ([^{18}F]-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography). Целта е там, където е достъпен, FDG-PET/CT да се приложи в началото на диагностичния процес и евентуално сцинтиграфията да се осъществи след провеждането на втория етап на диагностичното търсене. Към този етап остават допълнителните образни изследвания като КАТ на абдомен и гръден кош, костномозъчна биопсия и биопсия на темпоралните артерии. Винаги трябва да се има предвид, че назначаването на специфични диагностични тестове се базира на ПДН и местната епидемиологична обстановка. При суспекция за ендокардит се препоръчва провеждането на трансезофагеална ехокардиография (TEE), а не на трансторакална ехокардиография (TTE) поради по-добри параметри на чувствителност и специфичност за първата, а именно: 95-100% / 98% на 63% / 98% съответно за TEE и TTE. И при този протокол са в сила изводите за минималните диагностични скринингови изследвания, ранното приложение на FDG-PET/CT, предприемане на стратегия на изчакване и клинично наблюдение за поява на нови ПДН.

Терапевтични принципи при НФС

Критериите за провеждане на емпирична терапия трябва да са добре мотивирани, преценени и да са анализирани от всички гледни точки (положителни и отрицателни страни). Уместно е да се има предвид степента на токсичност на медикаментите и възможността чрез приложената терапия да се маскира истинското подлежащо заболяване. По възможност е добре да се избягва употребата на антипиретици. Идеята е, че чрез приложението им се повлиява фебрилният отговор, променят се параметрите на фебрилната крива, а това може да е ключово за поставяне на диагнозата.

В миналото емпирична терапия с антиинфламаторни медикаменти като кортикостероиди, аспирин и антимикробни агенти се е предписвала с цел индиректно да се установи причината за необяснимата температура. Днес такива способи са рядко използвани. Употребата на медикаменти с ограничен спектър на действие (напр. антимикобактериални лекарства) е допустима, за да се повиши вероятността на предполагаемата диагноза, когато другите модели на действие са неуспешни. Като резултат подлежащите заболявания спонтанно биха се подобрили, но това може да окаже погрешно влияние върху температурата. Например рифампин може да се добави като терапия при туберкулоза, но той ще има добър ефект и срещу други микобактерии и някои вътреклетъчни микроорганизми. Но употребата на антиинфламаторни медикаменти може да бъде заблуждаваща за крайния резултат, тъй като: *а*) медицинските интервенции трудно биха разграничили дали новите промени в състоянието са резултат от лечението, или от подлежащото заболяване; *б*) понижаването на температурата може да бъде случайност или резултат от антипиретичните ефекти на кортикостероидите или НСПВС; *в*) неподходящата употреба на антибиотик може да доведе до фалшиво успокоение в терапевтичен и диагностичен план и да попречи на откриването на същинската диагноза. Продължителната емпирична терапия може да причини множество неприятни усложнения и ненужни разходи и неудобство за пациента, поради което при стабилизирани болни не се препоръчва провеждането на терапевтични подходи. Предвид всичко казано дотук емпиричните терапевтични подходи ще се използват при онези пациенти, при които всички други методи за поставяне на диагнозата са неуспешни, и/или когато пациентите са тежко болни и терапията не би могла да се отложи за дълъг период на наблюдение. В практиката това най-често се среща при съмнение за туберкулоза и васкулити.

През 1996 г. *Burke Cunha* препоръчва емпирична терапия при случай на НФС в следните четири ситуации [18]:

- антибиотици при културално негативни ендокардити;
- ниски дози кортикостероиди при предполагаем темпорален артериит;

• антитуберкулозна терапия при суспекция за милиарна туберкулоза при по-възрастни пациенти;

• *Naproxen* при суспекция за неопластична температура.

Мотивът за антибиотичната терапия при ендокардит е, че това заболяване е сред водещите инфекциозни причини за НФС и процентът на културално негативните ендокардити е немалък и се отчита тенденция за покачване на техния брой [6, 11]. Терапията е насочена основно към групата на HACEK Infections (*Haemophilus* sp, *Aggregatibacter* – formerly *Actinobacillus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*), Enterococci, Viridans streptococci, а също така Q. burnetii, Bartonelosis и други [18, 19]. Туберкулозата продължава да бъде сред водещите инфекциозни причини за НФС, независимо дали се касае за развития, или за развиващия се свят. Зачестяват случаите на културално негативни белодробни форми на туберкулоза, а при пациенти на кортикостероидна терапия, трансплантирани, HIV позитивни и лица в напреднала старческа възраст трябва да имаме предвид възможността за милиарна туберкулоза и извънбелодорбни форми [12, 14, 37]. Темпоралният артериит е важна причина за НФС сред по-възрастните хора, като негативните последици са инвалидизация след цереброваскуларен инцидент или слепота [27, 44]. При суспекция за това заболяване и прояви на очни нарушения, загуба на зрение или други симптоми се препоръчва да се стартира кортикостероидна терапия, за да се предотвратят възможните усложнения [35].

Следователно фундаменталният принцип на поведение при класическо НФС е следният: терапията се отлага всеки път, когато е възможно, докато не се установи причината за фебрилитета, след което лечението се адаптира спрямо специфичната диагноза [16]. Това се базира на наблюдението, че неспецифичното лечение рядко лекува НФС и има потенциал да отлага поставянето на специфичната диагноза [23]. За съжаление това правило често се игнорира и клиницистите се изкушават да лекуват отделни симптоми и синдроми, а не да търсят истинската причина за състоянието. Единствено допустимо е емпиричното лечение с кортикостероиди при съмнение за темпорален артериит с цел да се предотвратят усложнения като ослепяване или инсулт. Много често лекарите, базирайки се на практическия си опит с острите фебрилни състояния (ОФС), забравят факта, че **подходът на действие при пациенти с НФС е коренно различен**, т.е. лечението се започва след щателно диагностично изследване и установяване на причината за разлика от ОФС, при които стартира емпирично лечение!

Проследяване и прогноза

Прогнозата при пациентите с НФС зависи от следните два фактора: 1) причината, довела до НФС, и 2) естеството на подлежащите придружаващи заболявания. Проучванията показват, че **средният период за поставяне на диагнозата е 19 дни** (от 1-я ден до 8 месеца), включително 11 дни за хоспитализация (в границите от 3 дни до 5 седмици) и 4 амбулаторни посещения (в диапазона от 0 до 11 дни) [32]. Забавянето на процеса на поставяне на диагнозата оказва неблагоприятен ефект върху изхода и прогнозата при заболявания като интраабдоминални инфекции, милиарна туберкулоза, дисеминирана микотична инфекция, рецидивиращ белодробен тромбемболизъм [8]. Най-добрият предиктор за изхода на състоянието е в коя категория от причини попада конкретният клиничен случай. По-възрастните пациенти и тези с малигнени заболявания имат по-лоша прогноза [8, 24]. Групата на малигнените заболявания се характеризира с най-висока смъртност [31]. *Steven Vanderschueren* и сътр. от Department of General Internal Medicine (University Hospital Leuven, Belgium) сред 436 имунокомпетентни възрастни лица с класическо НФС установяват 60% смъртност при малигнените заболявания като причина за НФС, а сред тях водещо място заема неходжкиновият лимфом с най-голяма честота на смъртност (Vanderschueren, S. et al. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. – Acta Clin. Belg., 2014; 69: 12-6). В контраст на това е ниската смъртност сред немалигнените заболявания (само 6%). Авторите установяват като свързани фактори за повишаване на смъртността следните параметри: малигнено заболяване, възраст, продължаваща температура, хепатомегалия, анемия, левкопения и повишена лактатдехидрогеназа. Смъртността е значително по-ниска при инфекциозните заболявания, причинили НФС (8-22%) [31]. При недиагностицираните лица прогнозата е най-добра: повечето от тях оздравяват спонтанно (51-100%) и само при малка част от тях остава персистиращо фебрилно състояние (0-30%) [31]. Част от случаите на недиагностицирано НФС са самоограничаващо се заболяване или възвръщаща се температура [28]. В 2/3 от тези случаи температурата ще отшуми до две години, при 3% смъртност в рамките на 5-годишен период на проследяване [30]. При повечето от тези пациенти температурата постепенно се нормализира без лечение и те много рядко развиват сериозни нарушения.

Библиография

1. Баймакова, М., К. Плочев, Г. Попов, Р. Михайлова, В. Ковальова. Клинични, лабораторни и диагностични характеристики на пациенти с фебрилен синдром. – Мед. преглед, 49, 2013, № 2, 47-54.
2. Баймакова, М., К. Плочев, Й. Димова, Г. Попов, Р. Михайлова, П. Чобанова. Неясно фебрилно състояние и токсоплазмоза: клинични случаи. – Обща мед., 16, 2014, № 4, 43-48.
3. Диков, И. Продължително фебрилно състояние. – Епидемиол., микробиол. и инф. бол., 27, 1990, № 4, 1-6.
4. Константинова, Л. Неясни температурни състояния. С., Мед. и физк., 1989, 29-37.
5. Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина. – Наука инфектол./паразитол., 1, 2010, № 1, 40-43.
6. Agarwal, P.K. et al. Fever of unknown origin. – J. Assoc. Physic. I., 52, 2004, № 4, 314-318.
7. Antoniadou, A. et al. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 21, 2007, № 4, 1055-1090.
8. Arnow, P. M. et al. Fever of unknown origin. – Lancet, 350, 1997, № 9077, 575-580.
9. Baymakova, M., B. Sakem, K. Plochev, R. Mihaylova-Garnizova, V. Kovaleva, G. T. Popov, G. Delieva, D. Dimitrova. Fever of unknown origin in adults: two case reports and review. – J. Clin. Anal. Med. (in press).
10. Bleeker-Rovers, C. P. et al. Pyrexia of unknown origin. – Medicine, 33, 2005, № 3, 33-36.
11. Bleeker-Rovers, C. P. et al. Fever of unknown origin. – Semin. Nucl. Med., 39, 2009, № 2, 81-87.
12. Bofinger, J. J. et al. Fever of unknown origin caused by tuberculosis. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 21, 2007, № 4, 947-962.
13. Botelho-Nevers, E. et al. Fever of unknown origin due to rickettsioses. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 21, 2007, № 4, 997-1011.
14. Bouza, E. et al. Fever of unknown origin in solid organ transplant recipients. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 21, 2007, № 4, 1033-1054.
15. Bryan, C. S. Fever of unknown origin – the evolving definition. – Arch. Intern. Med., 163, 2003, № 9, 1003-1004.
16. Bryan, C. S. et al. Fever of unknown origin: is there a role for empiric therapy? – Infect. Dis. Clin. N. Am., 21, 2007, № 4, 1213-1220.
17. Cleri, D. J. et al. Fever of unknown origin due to zoonoses. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 21, 2007, № 4, 963-996.
18. Cunha, B. A. Fever of unknown origin. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 10, 1996, № 1, 111-127.
19. Cunha, B. A. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 21, 2007, № 4, 867-915.
20. Cunha, B. A. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 21, 2007, № 4, 1137-1187.
21. Durack, D. T. et al. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. – Curr. Clin. Top. Infect. Dis., 1991, № 11, 35-51.
22. Esposito, A. L. et al. A diagnostic approach to the adult with fever of unknown origin. – Arch. Intern. Med., 139, 1979, № 5, 575-579.
23. Hayakawa, K. et al. Fever of unknown origin: an evidence-based review. – Am. J. Med. Sci., 344, 2012, № 4, 307-316.
24. Hirschmann, J. V. Fever of unknown origin in adults. – Clin. Infect. Dis., 24, 1997, № 3, 291-302.
25. Horowitz, H. W. Fever of unknown origin or fever of too many origins? – N. Engl. J. Med., 368, 2013, № 3, 197-199.
26. Jacoby, G. A. et al. Fever of undetermined origin. – N. Engl. J. Med., 289, 1973, № 26, 1407-1410.
27. Kaya, A. et al. The management and the diagnosis of fever of unknown origin. – Expert. Rev. Anti. Infect. Ther., 11, 2013, № 8, 805-815.
28. Knockaert, D. C. Recurrent fever of unknown origin. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 21, 2007, № 4, 1189-1211.
29. Knockaert, D. C. et al. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. – J. Intern. Med., 253, 2003, № 3, 263-275.
30. Mackowiak, P. A. et D. T. Durack. Fever of unknown origin. – In: Principles and Practice of Infectious Diseases. G. L. Mandell, J. E. Bennett et R. Dolin (eds.). 7th ed., Philadelphia, Elsevier, 2010, 779-789.
31. Mourad, O. et al. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. – Arch. Intern. Med., 163, 2003, № 5, 545-551.
32. Nguyen, C. et A. Cross. Fever of unknown origin. – In: Infectious Diseases. J. Cohen, W.G. Powderly et S. M. Opal (eds). 3rd ed., Elsevier, 2010, 688-695.
33. Petersdorf, R. G. Fever of unknown origin: an old friend revisited. – Arch. Intern. Med., 152, 1992, № 1, 21-22.
34. Petersdorf, R. G. et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. – Medicine (Baltimore), 40, 1961, № 1, 1-30.
35. Riccobene, E. et al. Fever of unknown origin. – Curr. Treat. Opt. Infect. Dis., 2001, № 3, 29-43.
36. Roth, A. R. et al. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. – Am. Fam. Physician., 68, 2003, № 11, 2223-2228.
37. Sepkowitz, K. A. Tuberculosis as the cause of fever of unknown origin: a review. – Int. J. Infect. Dis., 2, 1997, № 1, 47-51.
38. Sipahi, O. R. et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. – Med. Sci. Monit., 13, 2007, № 7, CR318-322.
39. Speil, C. et al. Fever of unknown origin in the returning traveler. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 21, 2007, № 4, 1091-1113.
40. Tolia, J. et al. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. – Infect. Dis. Clin. North Am., 21, 2007, № 4, 917-936.
41. Varghese, G. M. et al. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. – Br. Med. J., 341, 2010, c5470.
42. Vickery, D. M. et al. Fever of unknown origin: an algorithmic approach. – JAMA, 238, 1977, № 20, 2183-2188.
43. Whitehead, T. C. et al. Pyrexia of unknown origin: changing epidemiology. – Curr. Opin. Infect. Dis., 10, 1997, № 2, 134-138.
44. Zenone, T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. – Infect. Dis. Clin. North Am., 21, 2007, № 4, 1115-1135.

Постъпил за печат на 30 януари 2015 г.