НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ ПРИ ЛИЦА НАД 65-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ

М. Баймакова

Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN IN THE ELDERLY OVER 65 YEARS OLD

M. Baymakova

Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. Фебрилната реакция при лицата на възраст над 65 години е повлияна от компилация от фактори, довеждащи до потиснат или слаб фебрилен отговор. Дефиницията за фебрилитет в напреднала възраст е преоценена и са поставени други параметри на стойността на температурата. Поради това лицата с неясно фебрилно състояние (НФС) в тази популация са отделени в самостоятелна субгрупа на НФС. Данните установяват голям процент на диагностицираните случаи на НФС сред възрастните хора и превалиране на инфекциите като причина за персистиращия фебрилитет.

Ключови думи: неясно фебрилно състояние, инфекциозни болести, възрастни

Summary. The febrile reaction in elderly is influenced by a combination of variety of factors which lead to blunted or absent febrile response. The definition of fever in elderly is reconsidered and other parameters of the fever are applied as definition. Due to that the people older than 65 years with fever of unknown origin (FUO) are separated from classic FUO in a special subgroup called FUO in elderly. Published data established a great percentage of diagnosed cases of FUO in geriatric patients and a prevalence of infection as a main reason for the persisting fever.

Key words: fever of unknown origin, infectious diseases, elderly

В резултат от прогреса на медицината, развитието на технологиите за диагностика, бурния развой на фармацевтичната промишленост се постигна така чаканият положителен ефект върху продължителността на човешкия живот. В световен мащаб се откроява застаряването на населението и повишаването на средната възраст на хората. Това довежда до оформянето на самостоятелна категория от човешката популация на лицата на възраст над 65 години. В резултат на процеса на стареене (физиологичните промени в организма на възрастните хора) фебрилната реакция при тях се характеризира с по-слаб острофазов отговор и с по-ниски средни стойности на фебрилитета в сравнение с тези при по-младото население [9, 11, 12]. При възрастните лица температурните пикове са с по-малък диапазон на обхващане, при наличие на болест преобладават общоинтоксикационните и нервно-психичните прояви, заболяванията протичат с атипична клинична картина, което забавя поставянето на правилната диагноза и провеждането на специфично лечение [1, 7, 21, 28, 29]. Тези пациенти са по-податливи на развитието на инфекции, като заболяемостта и смъртността от тях е по-висока в сравнение с по-младото население [8, 23, 30, 33]. В групата на по-възрастните хора се наблюдават промени в бъбречната и чернодробната функция, което въздейства върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекарствените медикаменти [2-5, 30, 31]. Възрастните хора най-често страдат от повече от едно подлежащо хронично заболяване, съответно приемат комбинация от медикаменти, които могат да взаимодействат помежду си и същевременно да индуцират фебрилна реакция [17, 30, 31]. Физиологично терморегула-

цията при по-възрастните лица е различна от тази при младите [15, 37, 40]. Хипоталамусът реагира с по-слаб отговор в резултат на въздействието на цитокините [37, 40], поради което определението за фебрилитет при възрастните лица подлежи на преоценяване през годините. В тази връзка са проведени различни проучвания и анализи за установяването на базисната температура и отклоненията в циркадния ритъм при възрастни. *J. H. Downton* и кол. съобщават за средна сутрешна ректална температура от 37.3°C и средна сутрешна орална температура от 36.7°C в проучване сред 73-ма гериатрични хоспитализирани пациенти [20]. Установеното стандартно отклонение в това проучване е 0.66°C за ректалната температура и съответно 0.8°C за орално измерената температура [20]. Според анализ на *S. C. Castle* и съавт. сред 22-ма живеещи в старчески дом се измерва средна ректална сутрешна температура от 37°C [16]. Сред други живеещи в домове е установена средна орална температура от 37.3°C [16]. Дневните вариации в стойностите за ректалната температура са в диапазон на отклонение от 0.3°C, а за оралната температура се отчитат стойности от 0.2°C [16]. В друго проучване сред афебрилни хоспитализирани гериатрични пациенти се установява повишаване на границите на нормалната температура, а именно: ректална – 37.5°C; орална температура – 37.3°C; аксиларна – 37.0°C; температура на външния слухов канал – 37.0°C [18]. Въпреки че ректалната температура се посочва като златния стандарт, при възрастните пациенти има затруднения при установяването ù [30, 31]. Оралната или сублингвалната температура е друга често измервана в ежедневната практика в САЩ, но се отчитат комбинация от фактори, които биха могли да я компрометират [30, 31]. Поради това през последните години в практиката се прилага измерването на температурата на тимпаничната мембрана [30, 31]. *S. Smitz* и кол. анализират данните от замервания на ректална и тимпанична температура при проучване сред 45 хоспитализирани гериатрични пациенти [36]. Този научен колектив установява, че средната ректална температура е по-висока от тимпаничната (37.4°C срещу 36.9°C) [36]. Изчислената чувствителност и специфичност за температурата на тимпаничната мембрана са съответно 86% и 89% за детекция на фебрилитет [36].

В резултат на направените клинични проучвания сред възрастни лица се оформя следната **дефиниция за фебрилитет** в тази категория: (а) персистиране на орална или тимпанична температура ≥ 37.2°C (99.0°F) или (б) ректална температура ≥ 37.5°C (99.5°F) [31, 37]. Нещо повече, отчитането на покачване на температурата с ≥ 1.3°C над базисното ниво, независимо от мястото на измерване на температурата или вида на използвания термометър, се приема като индикация на фебрилитет [31].

При тези пациенти трудно би се стигнало до високи температурни стойности, дори и при тежи инфекциозни заболявания [30, 31]. Поради намаления или липсващ фебрилен отговор традиционната дефиниция за класическо неясно фебрилно състояние (НФС) трудно би могла да се приложи сред възрастните лица [30, 31]. Поради тези комплексни причини в медицинската общност се оформя становището, че е препоръчително категорията на по-възрастните хора (над 65-годишна възраст) да се отдели като самостоятелна субгрупа в изучаването на персистиращите фебрилни състояния.

Групите причини, водещи до НФС, са едни и същи независимо дали се анализират фебрилните състояния сред млади, или повъзрастни пациенти. Предвид всичко описано дотук относно физиологичните промени при възрастните се потвърждава очакването инфекциозните причини да са водещата патология за персистиращ фебрилитет. Обобщените данни от проучвания на чужди автори установяват инфекциите като причина за НФС в рамките на 25-35% от случаите [25, 30, 32, 40]. При възрастните пациенти най-често се установяват туберкулоза [14, 25, 30-32, 41], инфекциозни ендокардити [14, 25, 30-32, 41], интраабдоминални абсцеси [14, 25,

30, 31, 41], остеомиелити [37] и усложнени уринарни инфекции [41].

Туберкулозата е от водещите причини за НФС сред възрастните пациенти. *Ibrahim K. Onal* и сътр. установяват туберкулозата при 27.3% от всички изследвани лица на възраст над 65 години [32], *Jinling Ma* и екип от Китай докладват за 25.9% случаи на туберкулоза като причина за НФС сред всички изследвани възрастни хора [27], *Daniel Knockaert* и съавт. съобщават за 12% случаи на туберкулоза сред лица с НФС [25]. Туберкулозната инфекция е по-вероятно да се прояви като дисеминирана, отколкото с прояви с температура, кашлица, хемоптизис и положително Манту, както при по-младите индивиди [30, 37].

Инфекциозните ендокардити са по-често проявими при лицата в напреднала възраст. Данните на *Vinod K. Dhawan* сочат, че повече от 50% от ендокардитите се наблюдават при лица над 60-годишна възраст, както и превалиране на мъжкия пол [19]. Като рискови фактори се отчитат клапното протезиране, вътреболничните бактериемии и други причини [19]. *Vinod K. Dhawan* съобщава за по-често засягане на митралната, отколкото на аортната клапа [19]. Най-често изолираните микроорганизми при възрастни пациенти с ендокардит са Streptococci и Staphylococci, а установяването на *Streptococcus bovis* се асоциира с малигнен процес на колона [19]. Клиничните прояви на ендокардит при повъзрастното население протичат с неспецифични прояви като слабост, умора, анорексия, загуба на тегло, летаргия и др. [30, 37]. При наличие на сърдечен шум при тези пациенти е уместно да се подозира инфекциозен ендокардит и е целесъобразно да се проведе трансезофагеална ехокардиография, за да се постави окончателната диагноза [30, 37].

Интраабдоминалните абсцеси също протичат с нехарактерни прояви при възрастните хора над 65-годишна възраст. При минимална коремна чувствителност и напрежение е препоръчително да се обсервира абдоминална патология [30]. В подкрепа на диагностичния процес е приложението на абдоминална ехография и компютърна томография (КТ) за локализация на процеса [37].

Остеомиелитите са по-редки причини за НФС сред възрастните пациенти [37]. Те най-често са хематогенни и мономикробни, с прояви на болка и фебрилитет [37]. Хематогенните остеомиелити по-често атакуват вертебралните прешлени [37]. *Staphylococcus aureus* е най-често изолираният микроорганизъм при тези състояния, но също така се установяват и *Staphylococcus epidermidis*, Streptococci, Грам-отрицателни аеробни и анаеробни микроорганизми [37].

HIV инфекцията също не бива да се забравя при възрастните хора в диференциалнодиагностичното търсене [30, 37]. Така например HIV деменцията може да имитира болест на Алцхаймер или болест на Паркинсон, което забавя процеса на правилното диагностициране и лечение [37]. Вирусни заболявания с прояви на мононуклеозен синдром като EBV и CMV не бива да се пренебрегват при тези пациенти [10]. Общите инфекции на уринарния и респираторния тракт са немалка част от установените причини за НФС сред възрастните пациенти [38].

Неинфекциозните възпалителни заболявания (НИВЗ) са вторите по честота причини за НФС сред възрастните хора, като се съобщават в диапазона 25-31% [13, 22, 25, 31]. Има анализи, които посочват тези заболявания като водеща причина за НФС [25, 37]. Процентните съотношения между инфекции и НИВЗ са твърде близки като средноаритметични стойности, поради което и двете групи причини е целесъобразно да се търсят като най-честа изява на НФС. Сред НИВЗ водещо място заемат темпоралният артериит [25, 30, 31, 41] и полимиалгия ревматика [14, 25, 30, 31, 37, 41], следват саркоидоза [25], ревматоиден артрит [30] и грануломатоза на Wegener [30]. За съжаление тези диагнози често се пропускат поради подостроto и неспецифично протичане, липсата на конкретни клинични прояви и достъпни диагностични способи. При новопоявило се главоболие, нарушения в областта на темпоралните артерии (като дискомфорт, болезненост, възелчета), едно-

странна загуба на зрение, нормоцитна нормохромна анемия, завишени стойности на СУЕ (> 50 mm/h) и CRP е твърде вероятно да се касае за темпорален артериит и в такъв случай се препоръчва провеждането на биопсия на темпоралните артерии още в началото на диагностичното търсене [26, 30, 37, 40]. При суспекция за полимиалгия ревматика е необходимо да не се забравя, че тя може да протече както със завишени, така и с нормални стойности на СУЕ [34].

Малигнените заболявания в анализираната субгрупа на НФС по литературни данни варират около 12-23% [13, 22, 25]. Най-често се установяват лимфоми, карциноми, мултиплен миелом, като карциномът на колона е важна причина за НФС сред тази възрастова група [14]. При прояви на загуба на тегло, депресия и деменция е уместно да се мисли за неопластичен процес при възрастните индивиди [30].

Сред **групата на разнородните причини** при възрастните лица ключово място заема белодробният тромбоемболизъм [37]. Клинични признаци, свързани с тази диагноза, са диспнея със или без плеврална болка и хемоптизис, последвани от хемодинамични нарушения, синкопи, температура обикновено повече от 38.3°C и др. [37]. Също така ендокринологични нарушения като хипертиреоидизъм, субакутен тиреоидит с тиреотоксикоза са нередки причини за НФС сред възрастните пациенти [37]. *Brendan M. Weiss* и сътр., както и *H. S. Hoffmann* препоръчват при прояви на НФС със завишено СУЕ и алкална фосфатаза, дори и при липса на симптоми от щитовидната жлеза, да се има предвид немалката вероятност за наличие на субакутен тиреоидит [24, 39]. Изкуствената пирексия е твърде рядка причина за НФС сред възрастните хора, както е известно тя обикновено засяга млади, активни лица [37]. Лекарствено индуцираната треска е очаквана причина за НФС в напреднала възраст, базирано на комбинациите от различни лекарствени средства, които приемат тези пациенти [37]. Данните сочат, че изминават няколко седмици от стартирането на приема на медикамента и проявите на фебрилната реакция [37]. Ако предполагаемото лекарство е причина за НФС и се преустанови неговият прием, като резултат на това ще настъпи отшумяване на фебрилната реакция до две денонощия [37].

При случаи на НФС в напреднала възраст прави впечатление преобладаването на диагностицираните случаи, които в обобщени данни от различни проучвания и анализи варират около 87-95% [13, 22, 25, 31].

В **диагностичния панел на поведение** при НФС сред възрастните хора се следват общите правила за действие при класическо НФС [40]. В алгоритъма на поведение при хората с напреднала възраст при избора на диагностичен метод е необходимо да се прецени какви са възможностите за съдействие от страна на пациента, неговото физическо състояние и желание за сътрудничество и коопериране [37, 40]. Първо се започва с обстойната анамнеза, физикален статус и базисни лабораторни изследвания (пълна кръвна картина, СУЕ, чернодробна и бъбречна функция, хемокултури, урина – общо и културално изследване) [37]. Силно препоръчително е да се преустанови приемането на някои медикаменти, за да се изключи лекарствено индуцирана треска, тъй като в тази възраст лицата приемат широк набор от различни лекарства и хранителни добавки, някои от които биха могли да индуцират фебрилитет [37, 40]. Извършват се специфични диагностични тестове, базирани на насочващите синдромокомплекси и епидемиологични данни. Тестовете за TSH и ANA се провеждат в началото на диагностичното търсене [37, 40]. Специфични тестове за туберкулоза са задължителни при диагностичното обследване, имайки предвид водещото място на тази инфекция в списъка с причини за НФС [37, 40]. При съмнение за инфекциозен ендокардит е удачно да се проведе трансезофагеална ехокардиография [37, 40]. Фундоскопия, рентгенография и ултразвуковото изследване са неизменна част от диагностичния протокол. При клинико-лабораторна суспекция за темпорален артериит се провежда биопсия на темпоралните артерии [37, 40]. Приложението на

доплерова сонография, КТ, ЯМР, сцинтиграфия и FDG-PET/CT се преценява в контекста на отделния клиничен случай, при персистиране на състоянието и липса на диагноза [6, 37, 40]. Инвазивните методи се провеждат в краен случай, с изключение на биопсията на темпоралните артерии. Костномозъчна биопсия, биопсия на лимфен възел и черен дроб и лапароскопия по клинико-лабораторни индикации са компоненти от последния етап на диагностичното обследване [37, 40].

В обобщение, може да се каже, че възрастните хора над 65-годишна възраст са обект на специално внимание от цялото медицинско съсловие. Базирано на биологичните промени в застаряващия организъм, добре известните и типични прояви на дадена болест не се наблюдават при възрастните лица. При среща с такива пациенти е препоръчително да се има предвид, че фебрилитетът се изявява с дискретни прояви в температурните стойности и изявите на острофазовия възпалителен отговор са по-слабо изразени. Проявите от общ характер са насочващите признаци за настъпването на патологично нарушение при по-възрастните хора. В хода на диагностичното търсене при НФС е целесъобразно да се мисли първо за инфекциите, тъй като те са най-честата причина за персистиращия фебрилитет. Освен това не бива да се забравя, че най-често се касае за атипични клинични прояви на чести заболявания [35]. В диагностичния панел е добре да се провеждат мероприятия в посока на етиологичната диагностика, тъй като установената правилна диагноза е основата на коректното лечение и добрия изход от болестта.

Библиография

1. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние. Дисертационен труд за ОНС „Доктор", ВМА – София, 23 февруари 2016.
2. Баймакова, М. Основни етиологични причини за неясно фебрилно състояние. – Бълг. мед. журнал, 9, 2015, № 2, 16-26.
3. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при имунен дефицит. – Мед. преглед, 51, 2015, № 3, 12-21.
4. Баймакова, М., К. Плочев, Г. Попов, Р. Михайлова и В. Ковальова. Клинични, лабораторни и диагностични характеристики на пациенти с фебрилен синдром. – Мед. преглед, 49, 2013, № 2, 47-54.
5. Баймакова, М., К. Плочев, Й. Димова, Г. Попов, Р. Михайлова и П. Чобанова. Неясно фебрилно състояние и токсоплазмоза: клинични случаи. – Обща. мед., 16, 2014, № 4, 43-48.
6. Демирев, А., М. Гарчева и И. Костадинова. Позитронна емисионна томография/компютърна томография (ПЕТ/КТ) при диагностиката на възпалителните процеси. – Рентгенол. и радиол., 53, 2014, № 3, 187-193.
7. Диков, И. Продължително фебрилно състояние. – Епидемиол., микробиол. и инф. бол., 27, 1990, № 4, 1-6.
8. Константинова, Л. Неясни температурни състояния. С., Мед. и физк., 1989, 29-37.
9. Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина. – Наука инфектол./паразитол., 1, 2010, № 1, 40-43.
10. Axelrod, P. et al. Infectious mononucleosis in older patients. – Am. Fam. Physician, 42, 1990, № 6, 1599-1606.
11. Baymakova, M., B. Sakem, K. Plochev et al. Fever of unknown origin in adults: two case reports and review. – J. Clin. Anal. Med., 5, 2014, suppl 3, 348-351.
12. Baymakova, M., K. Plochev, I. Dikov et al. Fever of unknown origin in a Bulgarian hospital: evaluation of 54 cases for a four year-period. – J. Clin. Anal. Med., 7, 2016, № 1, 70-75.
13. Berland, B. et al. Fever of unknown origin in the elderly: a sequential approach to diagnosis. – Postgrad. Med., 92, 1992, № 5, 197-210.
14. Bleeker-Rovers, C.P. et al. Fever of unknown origin. – In: Kasper, D.L., S.L. Hauser, J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Longo, J. Loscalzo, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed., New York, USA, McGraw-Hill, 2015, 135-142.
15. Brown, M. Pyrexia of unknown origin 90 years on: a paradigm of modern clinical medicine. – Postgrad. Med. J., 91, 2015, № 1082, 665-669.
16. Castle, S.C. et al. Lowering the temperature criterion im improves detection of infections in nursing home residents. – Aging. Immunol. Infect. Dis., 1993, № 4, 67-76.
17. Cunha, B.A. et al. Fever of unknown origin: a clinical approach. – Am. J. Med., 128, 2015, № 10, 1138.e1-1138.e15.
18. Darowski, A. et al. Normal rectal, auditory canal, sublingual and axillary temperature in elderly afebrile patients in a warm environment. – Age. Ageing., 20, 1991, № 2, 113-119.
19. Dhawan, V.K. Infective endocarditis in elderly patients. – Clin. Infect. Dis., 34, 2002, № 6, 806-812.
20. Downton, J.H. et al. „Silent" pyrexia in the elderly. – Age. Ageing., 16, 1987, № 1, 41-44.
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. Fever of unknown origin in the elderly. – J. Am. Geriatr. Soc., 26, 1978, № 11, 498-505.
23. Fletcher, T.E. et al. Fever. – Medicine, 41, 2013, № 2, 70-76.
24. Hoffmann, H.S. Subacute thyroiditis as fever of unknown origin. – Conn. Med., 60, 1996, № 7, 438-439.
25. Knockaert, D.C. et al. Fever of unknown origin in elderly patients. – J. Am. Geriatr. Soc., 41, 1993, № 11, 1187-1192.
26. Lee, A.G. et al. Temporal arteritis: a clinical approach. – J. Am. Geriatr. Soc., 47, 1999, № 11, 1364-1370.
27. Ma, J. et al. Fever of unknown origin in an older chinese population. – J. Am. Geriatr. Soc., 60, 2012, № 1, 169-170.
28. McGregor, A.C. et al. Infectious causes of fever of unknown origin. – Clin. Med., 15, 2015, № 3, 285-287.
29. Mulders-Manders, C. et al. Fever of unknown origin. – Clin. Med., 15, 2015, № 3, 280-284.
30. Norman, D.C. et al. Fever of unknown origin in older persons. – Infect. Dis. Clin. North. Am., 21, 2007, № 4, 937-945.
31. Norman, D.C. Fever in the elderly. – Clin. Infect. Dis., 31, 2000, № 1, 148-151.
32. Onal, I.K. et al. Fever of unknown origin: what is remarkable in the elderly in a developing country? – J. Infect., 52, 2006, № 6, 399-404.
33. Petersdorf, R.G. et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. – Medicine (Baltimore), 40, 1961, № 1, 1-30.
34. Salvarani, C. et al. Polymyalgia rheumatica. – Lancet, 350, 1997, № 9070, 43-47.
35. Smith, K.Y. et al. Fever of unknown origin in the elderly: lymphoma presenting as vertebral compression fractures. – J. Am. Geriatr. Soc., 42, 1994, № 1, 88-92.
36. Smitz, S. et al. Comparison of rectal and infrared ear temperatures in older hospital inpatients. – J. Am. Geriatr. Soc., 48, 2000, № 1, 63-66.
37. Tal, S. et al. Fever of unknown origin in the elderly. – J. Intern. Med., 252, 2002, № 4, 295-304.
38. Turkulov, V. et al. Fever of unknown origin in elderly patients. – Srp. Arh. Celok. Lek., 139, 2011, № 1-2, 64-68.
39. Weiss, B.M. et al. Subacute thyroiditis manifesting as fever of unknown origin. – South. Med. J., 93, 2000, № 9, 926-929.
40. Woolery, W.A. et al. Fever of unknown origin: keys to determining the etiology in older patients. – Geriatrics, 59, 2004, № 10, 41-45.
41. Wright, W.F. et al. Fever of unknown origin. – In: Bennett, J.E., R. Dolin, M.J. Blaser, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed., Philadelphia, USA, Elsevier Saunders, 2015, 721-731.

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