НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ ПРИ ИМУНЕН ДЕФИЦИТ

М. Баймакова

Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

IMMUNE-DEFICIENT FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

M. Baymakova

Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме:

Поради разрастващия се брой на лицата с имунен дефицит е наложително разглеждането на проблема неясно фебрилно състояние (НФС) сред имуносупресирани пациенти. Тази категория е отделена като самостоятелна група още през 1991 г. от *Durack* и *Street*, но през последните години интересът към нея се увеличава и се публикуват все повече данни от проведени проучвания и анализи. В тази категория освен хората с неутропения се включват и лицата след проведена органна трансплантация. Инфекциозните заболявания са водещата и основна причина за НФС сред тези лица (87%). При тях диагностичният протокол и терапевтичното поведение се различават от това при класическото НФС. Лабораторната диагностика е разширена в насока на активно установяване на етиологичния причинител, а стартирането на емпирична терапия е наложително и животоспасяващо.

Ключови думи: фебрилитет, имунен дефицит, неутропения, органна трансплантация

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

Summary:

Due to the growing count of the people with immune deficiency, it is obligatory to define fever of unknown origin (FUO) among this population. This category is separated in an independent group since 1991 by *Durack* and *Street*. But at recent years the scientific interest is rising and more studies and reviews are published. Immune-deficient FUO is a subtype of FUO, encompasses neutropenic FUO and patients after solid organ transplantation. Infections are the leading and main reason of fever among these persons (87%). The diagnostic and therapeutic protocols are distinguished from that applied to classic FUO. Laboratory investigations are extended and guided to identify the etiological agents. The initiating of an empirical therapy is indispensable and life-saving.

Key words: fever, immune deficiency, neutropenia, solid organ transplantation

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

През последните години се отчита тенденция за увеличаване броя на имунокомпрометираните пациенти на фона на динамично развиващия се свят на диагностични и терапевтични възможности. Поради настъпилите физиологични и имунологични промени при тези лица честотата на фебрилните епизоди е голяма. Нарастващият брой на имунокомпрометираните и наличието на особености при тях е наложило отделянето на неясното фебрилно състояние (НФС) при тези хора в самостоятелна група [15]. В нея са включени лицата, подложени на терапия по повод карцином или друг солиден тумор, хематологични малигнени заболявания и трансплантирани пациенти. Поради увредения имунен отговор и слабата имунна защита тези пациенти много лесно и бързо развиват инфекциозни усложнения и ако не се започнат навременни терапевтични мерки, изходът може да бъде фатален. Ето защо не е изненадващ фактът, че при тази категория са налице по-голям брой на инфекциозните причини за НФС в сравнение с други групи пациенти с персистиращ фебрилитет [17]. Поради нарушенията в имун-

ния отговор признаци на възпаление често липсват или са с намалена интензивност, което води до проява на атипична клинична картина, наличие само на фебрилна реакция, понякога дори липсват рентгенови изменения, които да визуализират настъпилите промени. Температурата може да бъде единствената проява на инфекция, поради което 60% от фебрилните епизоди при неутропеничните болни се приемат за НФС [6].

ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ

Като първи клетъчен компонент на възпалителния отговор и като ключов фактор на вродения имунитет неутрофилите са първата линия на защита срещу инфекциите. Като неутропения се дефинира **абсолютен брой на неутрофили ≤ 500 клетки/mm^3 или ≤ 1000 клетки/mm^3, които имат тенденция да се понижат до ≤ 500 клетки/mm^3 в следващите 24 до 48 часа** [6]. Честотата на неутропенията се влияе от вида и интензивността на провежданата химиотерапия, вида и стадия на подлежащото заболяване, употребата на лъчетерапия, фазата на провежданата терапия (най-рискови са първите цикли на терапевтично поведение), степента на костномозъчното засягане, индивидуалните характеристики на пациента като възраст, физическо състояние и съпътстваща заболяемост. За фебрилитет при неутропения се дефинира **повишена орална температура 38.3^o C (101^o F) в единично измерване или фебрилитет 38^o C (100.4^o F), продължаващ повече от един час, или температура 38^o C (100.4^o F), измерена двукратно в 12-часов интервал** [6]. Фебрилната реакция при неутропения е резултат от проинфламаторен цитокинен отговор вследствие на освобождаване на цитокини от много и различни клетки (като макрофаги, лимфоцити, фибробласти, епителни и ендотелни клетки) [6]. Фебрилитетът може да бъде проява на инфекция или възпаление. Причините могат да бъдат инфекциозни и неинфекциозни. Чести инфекциозни причини са бактериалните инфекции със/без септично състояние и микотични инфекции [17, 18]. В хода на терапевтичното поведение е необходимо да се изключат неинфекциозните причини като лекарственоиндуцирана треска (най-често от препаратите *Bleomycin*, *Cytosine arabinoside*, *Allopurinol*), трансфузионен синдром, тумор-асоциирана температура, белодробна емболизация [6, 12, 14]. В клиничното оценяване на тези пациенти се акцентира върху анамнестични данни за вида и времето на провежданата химиотерапия, експозиция на вредни фактори, контакт с болни от вирусни инфекции (като варицела, морбили, грип), прием на антимикробни и антимикотични медикаменти, провеждана профилактика и лечение на предхождащо заболяване, известни алергични прояви и лекарствени взаимодействия, скорошни кръвни манипулации и трансфузии на кръв и кръвни продукти [1, 2, 8]. Физикалният преглед включва внимателно преглеждане на потенциалните места за локални инфекции като орофарингс, кожа и кожни гънки, аксили, перинеум, очи, уши, синуси, бял дроб, сърце, крайници, лимфни възли, палпаторна органомегалия, местата на провежданите манипулации [3-5]. Освен това е необходимо да се оценят физикалният статус, менталното състояние, респираторните параметри, хемодинамичната стабилност, наличието или отсъствието на хипоксемия, сърдечен шум, дейността на отделителната система, както и да се търсят други клинични прояви на инфекциозни усложнения [7, 9]. Лабораторните изследвания се провеждат в пълен обем: пълна кръвна картина с мануално диференциално броене, разширен биохимичен скрининг [6]. Културалните изследвания е редно да включват: двукратни хемокултури, урокултури, директна микроскопия и посявка от храчка, изследване на връхче от централния венозен катетър или друг венозен път [6]. Рентгенографията на бял дроб не се очаква да установи промени въпреки наличието на евентуална пневмония, но направената графия ще се използва впоследствие за сравняване и проследяване на състоянието [6]. Тя се повтаря при персистиране на оплакванията в комбинация с компютърна аксиална томография (КАТ) на гръден кош, за да се търсят ранни прояви на микотична пневмония (признаци на *хало*). КАТ на корем може да установи прояви на тифлит, неутропеничен ентероколит, псевдомембранозен колит [17]. Също така това образно изследване би могло да помогне за установяване на хиподенсни зони на черния дроб и слезката, които предполагат хронична, дисеминирана кандидоза, проявяваща се като хепатоспленална кандидоза [12, 13]. Острите бактериални инфекции се асоциират с увеличаване на честотата на усложненията и смъртността при НФС [10, 16]. Провеждани са проучвания, за да се установи зависимостта на проинфламаторните цитокини, острофазовите белтъци и вероятността за развитие на инфекция и предиктивната стойност за изхода на заболяването [6]. Анализите върху проинфламаторните цитокини (tumor necrosis factor-alpha: TNF-α; interleukin-1: IL-1; interleukin-6: IL-6; interleukin-8: IL-8; interferon-gamma: IFN-γ) и разтворими адхезионни молекули (разтворим Е-селектин, съдовоклетъчна

адхезионна молекула 1, интрацелуларна адхезионна молекула 1) за съжаление са твърде малко, статистически недостатъчни и несигнификантни, за да се изведат закономерности за поведение при неутропенични болни [6]. Установено е, че прокалцитонинът (PCT) се увеличава при системни бактериални инфекции, особено при прояви на тежко септично състояние. Стойности > 5 ng/mL се наблюдават при бактериемия и тежък сепсис, докато при вирусни инфекции и локализирани инфекциозни процеси нивата на серумния прокалцитонин са ниски < 0.1 ng/mL [6]. Драматичното понижаване на нивото на PCT е свързано с овладяване на инфекцията и подобряване на състоянието. С-реактивният протеин (CRP) е друг острофазов реагент, който е по-малко полезен в установяването на окултна бактериална инфекция, проявяваща се като НФС в хода на фебрилна неутропения. Този показател се влияе от подлежащи заболявания или прояви на реакция на отхвърляне на присадката (Graft Versus Host Disease). Стойностите на CRP се покачват късно в хода на болестта (към третия ден от фебрилната реакция) и се нормализират пролонгирано поради по-дългия полуживот на CRP [6]. Следователно PCT и IL-6 са по-реални индикатори за бактериемия при фебрилна неутропения, отколкото CRP. В диагностиката на микотичните инфекции освен класическите културални методи се използват и имунологични реакции. Като потенциални маркери за диагностика се изследват специфични антитела и циркулиращи микотични антигени или техни метаболити. Сред обнадеждаващите параметри са *Candida antigen* и *Candida antibody* в комбинация с *Aspergillus galactomannan* (това е главният компонент на клетъчната стена на *Aspergillus*, който се установява в бронхоалвеоларен лаваж, кръв и ликвор), Polymerase Chain Reaction (PCR) за *Aspergillus* [6]. Напоследък се съобщават добри резултати от приложението на подобрен, комерсиален, серумен тест на принципа на Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA) за детекция на циркулиращ Galactomannan като индикатор на инвазивна аспергилоза (Invasive Aspergillosis: IA) в много трансплантационни и хематологични центрове [6]. Установяването на GM е особено полезно при пациенти, които са били подложени на кортикостероидна терапия и това маскира клиничната и лабораторна диагностика на IA. Също така проучванията показват висока ефективност на приложението на PCR за *Aspergillus* [6]. Детекцията на *Candida antigen* и *Candida antibody* са в процес на преоценка. Циркулиращите кандидозни антигени [mannan and (1-3) glucan] и имуноглобулиновите G-субкласове антитела, образувани срещу тези антигени на клетъчната стена, се проучват в ограничен брой изследвания [6]. Антигените (1-3) glucan и двата субкласа антитела се появяват рано в хода на инфекцията и са специфични маркери за кандидиаза.

Терапевтично поведение при фебрилна неутропения

Бързото стартиране на емпирична антибиотична терапия е от решаващо значение за крайния резултат от фебрилната неутропения [21]. Изборът на подходящ антибиотик се влияе от локалната епидемиология, лекарствената чувствителност на бактериалните агенти и предхождащата антимикробна терапия. Инфекциите най-често се дължат на грам-отрицателни патогени или са полимикробно обособени. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. са сред водещите етиологични агенти [6]. Основни вирусни агенти, отговорни за НФС при неутропенични пациенти, са *Cytomegalovirus* (CMV), *Human Herpesvirus-6* (HHV-6) и *Human Herpesvirus-7* (HHV-7) [20]. Обикновено емпиричната терапия включва антипсевдомонасен препарат в комбинация с аминогликозид. Като антипсевдомонасни антибиотици се използват антипсевдомонасни цефалоспорини (*Ceftazidime*, ако няма превалиране на Extended Spectrum Beta-Lactamase: ESBL), *Piperacillin*/*Tazobactam*, *Cefepime* или антипсевдомонасни карбапенеми (*Imipenem*, *Meropenem*) [6]. Аминогликозидите се препоръчват в еднократен дозов режим, за да се осъществят безопасност и ефективност на действие. Ако не се установи псевдомонасна инфекция или бактериемия, аминогликозидите се изключват от терапията сравнително рано (на 72-я до 96-я час от стартирането) и задължително се провежда мониторинг на бъбречната функция и лекарствените нива в кръвта. В няколко проучвания е била установена същата ефективност на монотерапия с *Ceftazidime*, *Cefepime*, *Meropenem*, *Imipenem* или *Piperacillin*/*Tazobactam* в сравнение с комбинацията от β-лактамен антибиотик и аминогликозид [6]. Когато в района превалират ESBL продуциращите патогени, тогава приложението на цефалоспорини би било проблем, следователно са препоръчителни като първо средство на избор антипсевдомонасни карбапенеми, последвани от алтернатива *Piperacillin*/*Tazobactam* [6]. Аминогликозидите като монотерапия не са препоръчителни, а хинолоните не са подходящи, ако са използвани като профилактика. Пациентите,

оценени като високорискови, се хоспитализират и получават парентерална антибиотична терапия (антипсевдомонасен β-лактам ± аминогликозид или антипсевдомонасен карбапенем). Пациентите с нисък риск биха могли да се хоспитализират с монотерапия (антипсевдомонасен β-лактам или карбапенем) и след 24-часово наблюдение в болница се насочват за домашно лечение с перорална антибиотична терапия (*Ciprofloxacin* и *Amoxicillin*/*Clavulanate* или *Clindamycin*) [6]. Решението да се лекува нискорисков пациент в амбулаторни условия трябва да е базирано на следните фактори [6]:

- възможността на пациента да осъзнава и разбира възможността за домашно, перорално лечение;
- да има на разположение телефон;
- да е налице възможност за оказване на първа помощ в домашни условия;
- достъпът до болнично звено да бъде в рамките до 1 час.

Ролята на Vancomycin в първичната емпирична антибиотична терапия

През последните години се отчита повишаване на превалирането на грам-положителните микроорганизми при бактериемия при неутропенични пациенти с НФС. Това от своя страна довежда до зачестяване употребата на *Vancomycin* в първичната емпирична антибиотична терапия. *Vancomycin* е най-широко използваният гликопептид. *Teicoplanin* е широко използван в Европа, но не и в САЩ, а е удобен за употреба поради еднократния си прием, по-малка токсичност и по-рядко развива „red-man" синдром. Препоръките за приложение на *Vancomycin* са при пациенти с нестабилна хемодинамика (лечение на септичен шок), с клинични признаци или документирана грам-позитивна инфекция (мекотъканни инфекции) и когато превалира висок процент на *Streptococcus viridans* или *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) инфекции в институцията или е известна колонизация на пациента с MRSA [6].

През първата седмица от фебрилната неутропения усилията са насочени към установяване на бактериален патоген, който е най-честият причинител на фебрилитета. С приложението на антибиотици и персистираща неутропения вероятността за микотична инфекция се увеличава. Кандидозната инфекция се наблюдава през втората или последващата седмица от неутропенията, докато аспергилозната инфекция се появява по-късно, през третата или последващи седмици от неутропеничното състояние. Кандидата може да причини фунгиемия, остра, хронична, дисеминирана или органна инфекция. *Non-albicans Candida* са изключително опасни. Аспергилозата първично засяга белите дробове и синусите, дисеминирана инфекция има при 30% от пациентите, като при засягане на централната нервна система (ЦНС) се проявява с 90% смъртен индекс [6]. Поради високата честота на заболяемост и смъртност от микотични инфекции и затрудненията при поставянето на диагнозата се прибягва до емпирична антимикотична терапия. След стартираната антибиотична терапия се осъществява клинично и лабораторно наблюдение в последващите 3-5 дни. Ако няма фебрилитет (орална температура ≤ 37.8^{o} C) се продължава антибиотичната терапия, като се преустановява приложението на аминогликозидите. В случай че е документирана инфекция, терапията се прецизира спрямо изолирания патоген и получените резултати. Но ако НФС персистира, се продължава терапията до 5-я ден и се започват допълнителни диагностични методи. Провежда се КАТ на гръден кош, синуси, абдоминална ехография. Ако клиничното състояние е стабилно, се продължава започнатата терапия. При признаци на нестабилност се обсъжда смяна на антибиотика и се преценява дали да се добави евентуално *Vancomycin*. При положение че в последващите дни след 5-ия НФС персистира и броят на неутрофилите няма тенденция за нормализиране, се преоценява наличието на микоточина, вирусна или микобактериална инфекция. След 5-ия ден се стартира антимикотична терапия, като се индивидуализира приложението на медикамента. В случай че НФС персистира въпреки терапията, се преоценява смяната на препарата с друг антимикотик. Антимикотичната терапия продължава поне две или повече седмици и докато се отчете нормализиране на броя на неутрофилите. Ако въпреки терапията състоянието персистира, се осъществява отново клинично, физикално и лабораторно преоценяване на случая и търсене на причината. Антивирусна терапия (*Acyclovir*, *Ganciclovir*, *Valacyclovir*) се препоръчва само при пациенти с изявени признаци на вирусна инфекция като например: орални разязвявания, езофагити, ЦНС прояви, интерстициален пневмонит с предполагаема херпесна етиология.

Колонии-стимулиращите фактори и гранулоцитните трансфузионни фактори не са рутинно препоръчвани при НФС и фебрилна неутропения [6]. Те биха били от полза при документирана инфекция, неповлияваща се от провежданото лечение, неконтролируема микотична инфекция и спе-

цифични животозастрашаващи състояния. Същите биха могли да се използват като профилактични средства при пациенти, за които се очаква поголяма продължителност на неутропенията (≥ 10 дни) и висок риск за фебрилни епизоди (> 40%) [6]. Приложението на колонии-стимулиращите фактори при пациенти на химиотерапия може да редуцира болничния престой и времето за възстановяване на неутрофилния брой. Рутинното приложение на антимикробна и антимикотична профилактика при всички пациенти с фебрилна неутропения не се препоръчва. То би било от полза при високорискови пациенти, при които се очаква продължителна неутропения, но се прилагат за кратко. Профилактика за *Pneumocystis jirovecii* с *Cotrimoxazole* се препоръчва при рискови болни като костномозъчно трансплантирани, пациенти с лимфом, хроничен лимфоцитен лимфом или лица на продължителна кортикостероидна терапия [6]. За антимикотична профилактика е оценена ролята на *Fluconazole*, но се предполага, че новите антигъбични средства биха дали по-добри резултати [6]. Също така е установено, че приложението на High-Efficiency Particulate Air (HEPA) филтрацията на въздуха е високоефективна в редуцирането на микотичните инфекции [6]. При обгрижването на неутропеничните пациенти трябва да не се забравят основните правила за изолация, стриктни хигиенни мерки (употреба на маски, ръкавици, престилки), ежедневна грижа за кожата на пациента, да се избягват цветя и растения, лимитиран режим на посетителите, хранителни рестрикции по отношение на сурови зеленчуци, салати и всичко което не е добре термично обработено, сварено или пастьоризирано.

НФС ПРИ ТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Температурата е чест симптом при трансплантирани пациенти, като се дължи на различни причини: подлежащо основно заболяване, хирургични интервенции, реакция на отхвърляне на присадката, лекарственоиндуцирана температура или интеркурентни внесени инфекции [11]. Следователно фебрилните пристъпи са важен медицински проблем в тази популация. НФС при трансплантирани е обект на дискусия, тъй като няма еднозначна дефиниция за това състояние. Класическото определение на *Petersdorf* и *Beeson* е неприложимо при тази категория поради дългия изискуем фебрилен период, който е неадекватен при имуносупресирани трансплантирани пациенти [11, 19]. Разделянето на НФС на четири субкатегории от *Durack* и *Street*, също не включва групата на трансплантираните пациенти [15]. Те най-често са разглеждани като субгрупа на НФС с имунен дефицит. При тази група фебрилитет се дефинира като **орална температура 37.8° С или повисока при най-малко две измервания за период от 24 часа** [11, 15]. Като НФС при трансплантирани пациенти приемаме дефиницията на *Emilio Bouza* и сътр.: **продължителна температура, която остава неизяснена след три дни активно диагностично изследване в амбулаторни или болнични условия, като са приложени микробиологични и образни тестове, които са с негативен резултат** [11]. Точната заболяемост сред различните групи трансплантирани пациенти е неясна.

Данни, представени от *Feng Yee Chang* и съавт. при проучване сред чернодробно трансплантирани болни, установяват инфекциозна генеза на фебрилните пристъпи при 78% от случаите, а неинфекциозните причини са съответно 22% (Chang, F. Y. et al. – Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 59-65). Доминират бактериалните инфекции (62%), вирусни инфекции като CMV и HHV-6 се срещат при 6% от изследваната популация, а реакция на отхвърляне на присадката е констатирана при 4% от пациентите. Прави впечатление, че 40% от инфекциите са протекли без температура, като това са основно микотичните инфекции. Фебрилните епизоди се проявяват основно в първите 12 седмици или една година след трансплантацията. Същата група автори в последващо проучване установяват сходни параметри: 87% инфекции при фебрилитет сред чернодробно трансплантирани болни, което е наложило хоспитализация в интензивен сектор (Singh, N. et al. – Clin. Transplant. 1999; 13: 504-11). Основните инфекциозни причини са пневмония, катетър-асоциирана бактериемия, перитонит, *Clostridium difficile* колит, инфекции на билиарния тракт, интраабдоминални и раневи инфекции [11, 17]. Сред най-честите неинфекциозни причини се съобщават реакция на отхвърляне, надбъбречна недостатъчност, малигнено заболяване, посттрансфузионен синдром, лекарственоиндуцирана треска [11, 17].

При сърдечни трансплантации се съобщава от 30% до 60% честота на инфекциозните заболявания при фебрилни синдроми [11]. Те са почести и по-тежко протичащи в сравнение с бъбречните трансплантации, но пък по-редки в сравнение с инфекциите, появяващи се след чернодробни и белодробни трансплантации. Като чести причини са докладвани *Respiratory Syncytial Virus* (RSV)-пневмония, туберкулоза и висцерална лайшманиоза [11].

При бъбречни трансплантации случаите на продължителен фебрилитет са по-рядко наблюдавано явление в сравнение с другите видове

трансплантации. В първите 16 дни след трансплантацията фебрилитетът се дължи основно на реакция на отхвърляне, а не на насложена инфекция [11]. Инфекциите се наблюдават след първия месец, като се отбелязват пикове на CMV инфекции [17]. Други инфекциозни заболявания са *Herpes Simplex Virus* (HSV) със/без езофагити, CMV заболяване, в частност CMV исхемичен колит, бациларна ангиоматоза, нокардиоза, туберкулоза, висцерална лайшманиоза, дисеминирана микроспоридиоза и стронгилоидоза [11]. Основните неинфекциозни причини са лекарствено индуциран фебрилитет и системен лупус еритематозус (СЛЕ) [11].

ДИАГНОСТИЧЕН ПОДХОД И АНАЛИЗ НА ПРОЯВИТЕ ПО СИМПТОМИ И СИНДРОМИ ПРИ ТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ

При трансплантирани пациенти рисковите фактори трябва да се оценят в детайли. От анамнезата е важно да се уточни какъв е бил серологичният статус преди трансплантацията за хепатитни вируси, CMV, Toxoplasmosis и други [11]. Препоръчително е да се обърне внимание на предхождащи инфекции и заболявания, експозиция на туберкулоза, контакт с животни, контакт с контаминирана околна среда, консумация на сурови храни, работа в градина, предхождаща антимикробна терапия и профилактика, ваксинации и провеждана имуносупресия. От съществена важност е епидемиологичната анамнеза за пътувания до ендемични райони на регионални микози, *Strongyloides stercoralis* и др., експозиция на кърлежи и други членестоноги [11]. Поради естеството на трансплантираните пациенти се препоръчва те да бъдат **директно преглеждани от специалист инфекционист**, а не да получават информация от втора ръка [11]. Прегледът на устната кухина е насочен към търсене на херпесен гингивостоматит или улцерации. При тази категория лица не трябва да се забравя, че локални прояви на инфекция често липсват, единствено фебрилната реакция може да е проява на тежка инфекция или сепсис. При прегледа на кожата е редно да се акцентира върху местата на поставяне на медицинския инструментариум и катетризация. Щателният оглед на хирургичната рана може да установи инфекция. Сърдечната аускултация може да индикира за наличие на сърдечен шум и заедно с ехокардиографията да се постави диагноза ендокардит, а също така белодробната аускултация спомага за откриване на пневмония или емпием [11]. Рентгенографията на бял дроб е задължителна, въпреки че понякога физикалният преглед установява първи наличните отклонения [11]. Абдоминалната ехография е неизменна част от диагностичния панел, особено при чернодробни трансплантации. При физикални и образни данни за асцит се извършва общо и микробиологично изследване. Наличието на зачервяване, напрежение, болезненост и флуктуация на мястото на трансплантацията създават съмнение за дълбока инфекция или реакция на отхвърляне [11]. В помощ на диагностиката са ехографията и/или компютърната томография. Възможността за чревна перфорация или CMV интестинално заболяване винаги трябва да се обсъжда при съмнение за интраабдоминални инфекции. Вирусни и микотични инфекции довеждат до кожни изменения, които трябва да се търсят насочено. Биопсия от лимфни възли, кожни и подкожни възелчета и лезии може да постави диагнозата инвазивна микоза, инфекции, причинени от *Nocardia* или микобактерии [11].

Пневмонии

Те наброяват от 30 до 80% от инфекциите при трансплантирани, като са сред водещата заболяемост при тази популация [11]. Случаите на пневмония са повече в ранния следтрансплантационен период, особено при пациентите на продължителна изкуствена белодробна вентилация. Честотата на бактериалните пневмонии е най-голяма сред трансплантациите сърцебял дроб (22%), черен дроб (17%), умерена е сред сърдечните трансплантации (5%) и много ниска при бъбречните (1-2%) [11]. Сред етиологичните причинители на пневмония се съобщават MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus*, *Legionella*, *Toxoplasma gondii*, CMV, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia*, *Burkholderia cepacia*. Грам-негативните пневмонии се срещат най-често в ранния постоперативен период и се асоциират с по-голяма смъртност [11].

Следоперативни инфекции

В ранния следтрансплантационен период при ренални и панкреатични трансплантации могат да се развият периграфтни хематоми, лимфоцеле и уринарни фистули [11]. ***Чернодробните трансплантации*** са рискови за тромбоза на вена порте, оклузия на чернодробните вени, тромбоза на чернодробните артерии, билиарни обструкции. Интраабдоминалните инфекции са отговорни за 50% от бактериалните усложнения, включващи бактериални абсцеси, инфекции на жлъчните пътища и перитонити [11]. Инфекциите могат да се обуславят от предхождащи заболявания като билиарна калкулоза, дивертикулити, CMV инфекции.

Чернодробните абсцеси често се асоциират с тромбоза на чернодробните вени. В 40-45% от случаите абсцесите протичат с бактериемия [11]. Благодарение на развитието на образните изследвания тези състояния се откриват в по-ранен период и рядко биха се разглеждали като НФС. ***Сърдечните*** и ***белодробните трансплантации*** са с повишен риск от медиастинити [11]. Сърдечно трансплантираните пациенти са с повишен риск от развитие на постоперационни медиастинити и стернални остеомиелити в сравнение с пациенти с друг тип сърдечни операции. Етиологични причинители като *Staphylococcus* spp., Mycoplasma, Mycobacteria и грам-негативни микроорганизми се установяват при остеомиелитите и бактериемиите. Съобщава се за асоциация на белодробните трансплантации и повишен риск за нарушения на бронхиалните анастомози [11].

Инфекции на уринарния тракт

Това са най-честите бактериални усложнения при бъбречни трансплантации. Честотата при пациенти, които не са получили антимикробна профилактика, варира от 5 до 36% в отделните проучвания [11]. Всеки фебрилен пристъп и влошаване в бъбречната функция при ренални трансплантации трябва да се лекуват с емпирична антимикробна терапия с прицел грам-негативни микроорганизми, включително *Pseudomonas aeruginosa*, след вземането на кръв и урина за микробиологично културално изследване [11].

Гастроинтестинални инфекции

Прояви от гастроинтестиналния тракт се наблюдават при до 51% от чернодробно трансплантираните пациенти [11]. Могат да се наблюдават също и перитонити, интраабдоминални инфекции, *Clostridium difficile* колити, CMV инфекции. Последните могат да включват прояви по целия ход на гастроинтестиналния тракт, но най-често се касае за засягане на дуоденума и стомаха. Гастроинтестиналното кървене налага широка диференциална картина с дивертикулит, интестинална исхемия, карцином, EBV асоциирано лимфопролиферативно заболяване [11]. В частност не бива да се забравя, че Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) лимфом може да се развие при хора с бъбречни трансплантации. Винаги трябва да се има предвид, че *Clostridium difficile*-колит може да се прояви без диария, но с левкоцитоза и фебрилитет. Имуносупресивните лекарства като *Mycophenolate Mofetil*, *Tacrolimus*, *Cyclosporine A* и *Sirolimus* могат да предизвикат диария и да се представят с фебрилна реакция [11].

Неврологични прояви

Клинична симптоматика от страна на ЦНС веднага трябва да ни наведе на мисълта за развитие на инфекция. Симптоми като главоболие, фебрилитет, промени в менталния статус, гърчове, фокален неврологичен дефицит или комбинация от тях ни насочват към реализирането на задълбочен диагностичен панел. Неинфекциозните прояви включват имуносупресивна левкоенцефалопатия, токсични и метаболитни причини, инсулт или малигнено заболяване [11]. Най-честите причини за менингоенцефалит при трансплантирани са херпесните вируси, последвани от *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii* [11]. Вирусни причинители като HHV-6, CMV и *West Nile virus*, а също така и микотични инфекции с *Aspergillus*, *Mucorales* и/или *Nocardia* предизвикват неврологична симптоматика при трансплантирани пациенти [11]. Токсоплазмозата се наблюдава в случаите, когато не е проведена профилактика с *Co-trimoxazole* [11]. Инцидентите са повече при сърдечни трансплантации и обикновено се проявяват в първите три месеца след трансплантацията с фебрилитет, неврологични нарушения, пневмония. Други паразитологични заболявания, като болест на Chagas, Neurocysticercosis, Schistosomiasis и Strongyloidiasis, са наблюдавани извънредно рядко [11].

Кръвни инфекции, катетър-асоциирани инфекции и инфекциозни ендокардити

Кръвните инфекции са чести сред реципиентите при трансплантации, особено в постоперативния период и времето на престой в интензивния сектор. Инфекциозните ендокардити са редки събития при чернодробно трансплантираните лица. Спектърът на етиологични причинители при трансплантирани е коренно различен от този при имунокомпетентна популация. Тук при този вид имуносупресия се наблюдават причинители като *Aspergillus fumigates*, *Staphylococcus aureus*, които наброяват около 50% от случаите и само 4% са за *Streptococcus viridans* [11]. Toxoplasma и Parvovirus B19 могат да причинят миокардити, презентиращи се като НФС [11].

Фебрилитет без очевидна „входна врата"

Несъмнено най-честият алармиращ симптом при трансплантирани лица е фебрилната реакция. Главното различие между тях и имунокомпетентните хора е, че при трансплантирани видът на етиологичния причинител се влияе от периода след проведената трансплантация.

CMV е най-честият виновник като самостоятелен причинител или копатоген, така че трябва да се има предвид при всички инфекциозни усложнения в тази популация [11]. CMV антигенемията трябва да се търси чрез PCR технология, ако е достъпна. Други вируси, като грип, HHV-6 и аденовирус, също могат да предизвикат тежки инфекции и да се търсят в проби от респираторните отдели или кръвни изследвания. Бактериалните инфекции винаги трябва да се подозират, поради което микробилогични проби за културално изследване задължително се вземат преди стартирането на антимикробната терапия. Така например при поставянето на диагнозата пневмония, заедно с рентгенографията се провежда и културално изследване на храчка или бронхиален аспират за търсене на бактерии, вируси, микози или микобактерии като причина за НФС. Ултразвуково изследване или КАТ се прилага за установяване на възпаление. Лумбална пункция и КАТ (включително оглеждане на синусите) или магнитнорезонансна томография на глава се правят при неврологична симптоматика [11]. Изследвания за *Clostridium difficile* и *Mycobacterium tuberculosis* се провеждат при анамнестични, клинични и лабораторни данни за такъв род инфекции. Микотичните инфекции винаги трябва да се търсят активно при наличие на рискови фактори, пациенти с анамнеза за колонизация и екстремна имуносупресия. Паразитологичните заболявания не са чести сред трансплантираните лица, но болести като токсоплазмоза и лайшманиоза винаги трябва да се имат предвид. При трансплантации на черен дроб реципиентите са податливи на токсоплазмоза, която може да бъде трансмисирана чрез алографта. Рискът за първична инфекция е около 50% при чернодробно трансплантирани особено в случаите когато реципиентът е негативен, а донорът е позитивен, т.е. носител на инфекцията. Лайшманиозата трябва да се подозира при фебрилитет, панцитопения и спленомегалия.

Етиологични подходи към НФС при трансплантирани пациенти

Вирусни заболявания

Повечето животозастрашаващи вирусни инфекции се появяват в първите три месеца на посттрансплантационния период [11]. CMV е най-честият патоген при инфекции след органна трансплантация. Когато не е провеждана никаква профилактика, при 30 до 90% от пациентите се установяват лабораторни данни за CMV инфекция, а при 10 до 50% може да се развият клинични прояви на CMV заболяване [11]. Те могат да се представят със симптоматика от целия гастроинтестинален тракт, но най-често се касае за засягане на дуоденума и стомаха. Диференциалната диагноза се прави с дивертикулит, интестинална исхемия, карцином, EBV асоциирано лимфопролиферативно заболяване. Фебрилната реакция е много честа проява на CMV инфекцията, но много по-рядка като причина за НФС поради известността на тези факти и ранното поставяне на диагнозата. *Herpes Simplex Virus* и *Varicella Zoster Virus* могат да причинят кожни инфекции и пневмонии при трансплантирани лица [11]. HHV-6 се съобщава като причина за фебрилитет, кожни изменения, интерстициална пневмония, енцефалити, менингоенцефалити, хепатити, костномозъчна супресия и реакция на отхвърляне на присадката [11]. Мозъчните прояви варират от леки смущения до коматозно състояние, гърчове, главоболие и фокални неврологични прояви. Освен това HHV-6 виремията е самостоятелен предиктор за инвазивна микотична инфекция [20]. Инфекции с хепатотропните вируси HBV (*Hepatitis B Virus*) и HCV (*Hepatitis C Virus*) са често явление при трансплантирани лица, но рядко могат да се разглеждат като причина за НФС. Придобитите в обществото респираторни вирусни инфекции като грип, парагрип, аденовирус, RSV и *Human metapneumovirus* са важни патогени при трансплантирани пациенти, но отново не биха могли да се разглеждат като водеща причина за НФС [11]. RSV се асоциира с висока заболяемост, в частност при белодробно трансплантирани, и може да маскира проява на грам-негативна пневмония. Инфекция с *West Nile virus* трябва да се подозира при всички трансплантирани лица при прояви на фебрилитет и неврологична симптоматика. *Human papillomavirus* може да причини брадавици и сквамозноклетъчен карцином на кожата. *John Cunningham virus* (JC virus) причинява прогресивна левкоенцефалопатия, а *BK virus* довежда до нефропатия при бъбречни трансплантации [11].

Бактерии

Те са най-честите причинители на инфекции при трансплантирани лица. *Mycobacterium tuberculosis* е добре известен причинител на НФС при имунокомпрометирани пациенти, включително и при органни трансплантации [11]. Най-честата форма на развитие на болестта е реактивация на латентна инфекция при пациентите, които са били изложени на експозиция преди това. Туберкулозата се развива средно около девет месеца след проведената трансплантa-

ция (0.5-13 месеца) [11]. Рисковите фактори за ранна манифестация са неренални трансплантации, отхвърляне на алографта, имуносупресивна терапия с *Muromonab CD-3* (*OKT-3*), анти-Т-клетъчни антитела и предхождаща експозиция на туберкулоза [11]. Клиничните прояви обикновено са атипични, варират от белодробно засягане до извънбелодробна туберкулоза и диseминирана инфекция. Туберкулозната инфекция може също да засегне кожа, мускули, остеоартикуларната система, ЦНС, генито-уринарния тракт, лимфните възли, ларинкса, надбъбречните жлези и щитовидната жлеза.

Микотични инфекции

Ранните стадии на микотичните инфекции са трудни за установяване. При тези пациенти *Candida* или *Aspergillus,* изолирани дори от повърхностни структури и лигавици, биха могли да се интерпретират като причинители на възникналото заболяване [11]. От физикалния преглед е необходимо снемане на очен статус и оглед за установяване на ретинални промени. При културалните изследвания за микози е желателно да се извършва посявка на кръв и респираторни проби и паралелно с това да се осъществи антигенна детекция за *Aspergillus* и *Cryptococcus* [11]. Различните видове трансплантации се свързват с различни микотични инфекции. Така например в Испания са докладвани случаи на инвазивна аспергилоза в порядъка от 0.3% при бъбречна трансплантация до 3.9% при панкреасна трансплантация (Gavalda, J. et al. – 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemoterapy 2005: M-990/461). Докато при сърдечно-белодробна трансплантация случаите на аспергилоза са доста повече, в порядъка на 14-35%, като е установено, че провеждането на профилактика с *Amphotericin B* драматично понижава тази честота [11]. При чернодробни трансплантации тази честота е значително помалка в сравнение с трансплантация сърце-бял дроб, но пък е по-честа отколкото при бъбречни трансплантации. Мозъчни абсцеси, причинени от *Aspergillus,* се наблюдават в ранния посттрансплантационен период, като често са съпроводени от белодробни прояви, които подпомагат диагностиката. Преди всичко дисеминираната аспергилоза е описана в 9 до 36% при бъбречни трансплантации, 15 до 20% при трансплантация на бял дроб, 20 до 35% при сърдечни и 50 до 60% при чернодробни [11]. *Scedosporium* и *Blastoschyzomyces* са видове с увеличаваща се честота, особено при имунокомпрометирани лица [11]. Тези гъбички наброяват около 25% от всички non-Aspergillus инфекции при трансплантирани пациенти [11]. *Pneumocystis jiroveci* вече е рядка причина за инфекции при трансплантирани след въвеждането на профилактичните мерки. Превалирането на *Cryptococcus* инфекция е 0.3 до 6%, като най-честите манифестации са менингити, пневмонии и кожни изменения [11]. Histoplasmosis може да се прояви като персистиращ фебрилитет и субакутни белодробни прояви.

Паразитози

Те са редки причини за инфекция при трансплантирани, въпреки че трябва да се има предвид възможността за токсоплазмоза и висцерална лайшманиоза при тази група лица. Вероятността за първична токсоплазмоза може да се подозира при серонегативен реципиент, който получава алографт от серопозитивен донор. Рискът от такава първична инфекция при сърдечно трансплантирани лица се определя на 50% (тъй като те са най-податливи на токсоплазмена трансмисия), след чернодробна трансплантация рискът е 20% и е < 1% при бъбречна трансплантация [11]. Пациентите с токсоплазмоза имат фебрилна реакция, променящ се ментален статус, огнищна неврологична симптоматика, миалгия, миокардити и белодробни инфилтрати. Случаите на реактивация на латентна инфекция се определят само на 7%, докато инфекции, свързани с алографтна трансмисия на токсоплазмозата, се асоциират с остра инфекция при 61% [11]. Лайшманиозата трябва да се подозира при фебрилитет, панцитопения и спленомегалия.

Неинфекциозни причини за фебрилитет

Анализите показват, че **87% от фебрилните епизоди при трансплантирани пациенти се дължат на инфекции и само 13% са неинфекциозни състояния**, като най-често срещаните от тях са реакция на отхвърляне на присадката, неоплазми, надбъбречна недостатъчност и лекарствено-индуцирана треска [11]. Реакция на отхвърляне на присадката се наблюдава при 4 до 17% от неинфекциозните фебрилни епизоди, като се дължи на нарушение на функцията на алографта и изисква хистологично потвърждение [11]. Най-често се случва в първите шест месеца след трансплантацията, особено в първите 16 дни след операцията. Неоплазмите, главно лимфопролиферативните нарушения, се наблюдават в по-късните месеци след трансплантацията. Острата надбъбречна недостатъчност трябва да се изключи като въз-

можна причина за фебрилитет при трансплантирани в септично състояние, които са били подложени на кортикостероидна терапия и приложение на лекарства като фенитоин и рифампин [11]. Друга предиспозиция за това състояние е възобновяване на хемодиализата при пациенти след бъбречна трансплантация. Също така лимфопролиферативните заболявания могат да се проявят като надбъбречна недостатъчност след чернодробна трансплантация. Лекарства като ОКТ-3, *Anti-Thymocyte Globulin*, *Everolimus*, *Interferon*, антибиотици, антиконвулсивни препарати и др. могат да причинят фебрилна реакция сред трансплантирани лица [11]. Други по-редки неинфекциозни причини са: тромбемболична болест, реабсорбция на хематом, перикардни изливи, тъканни инфаркти, хемолитико-уремичен синдром и трансфузионна реакция. Некардиогенен белодробен оток е честа находка при белодробна трансплантация и може да изисква диференциална диагноза с пневмония.

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. Дикова, 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. Antoniadou, A. et al. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. – Infect. Dis. Clin. North Am., 21, 2007, № 4, 1055-1090.
7. Arnow, P. M. et al. Fever of unknown origin. – Lancet, 350, 1997, № 9077, 575-580.
8. Baymakova, M., B. Sakem, K. Plochev, R. Mihaylova-Garnizova, V. Kovaleva, G. T. Popov, G. Delieva et D. Dimitrova. Fever of unknown origin in adults: two case reports and review. – J. Clin. Anal. Med. (in press).
9. Bleeker-Rovers, C. P. et al. Pyrexia of unknown origin. – Medicine, 33, 2005, № 3, 33-36.
10. Bleeker-Rovers, C. P. et al. Fever of unknown origin. – Semin. Nucl. Med., 39, 2009, № 2, 81-87.
11. Bouza, E. et al. Fever of unknown origin in solid organ transplant recipients. – Infect. Dis. Clin. North Am., 21, 2007, № 4, 1033-1054.
12. Cunha, B. A. Fever of unknown origin. – Infect. Dis. Clin. N. Am., 10, 1996, № 1, 111-127.
13. Cunha, B. A. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. – Infect. Dis. Clin. North Am., 21, 2007, № 4, 867-915.
14. 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. North Am., 21, 2007, № 4, 1137-1187.
15. Durack, D. T. et al. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. – Curr. Clin. Top. Infect. Dis., 1991, № 11, 35-51.
16. Knockaert, D. C. et al. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. – J. Intern. Med., 253, 2003, № 3, 263-275.
17. 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 R (eds). 7th ed., Philadelphia, Elsevier, 2010, 779-789.
18. 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.
19. Petersdorf, R. G. et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. – Medicine (Baltimore), 40, 1961, № 1, 1-30.
20. Persson, L. et al. Human cytomegalovirus, human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in neutropenic patients with fever of unknown origin. – Clin. Microbiol. Infect., 9, 2003, № 7, 640-644.
21. Rodriguez, V. et al. Management of fever of unknown origin in patients with neoplasms and neutropenia. – Cancer, 32, 1973, № 4, 1007-1012.

Постъпил за печат на 30 януари 2015 г.