НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ: ПЪРВО РЕТРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ ЗА БЪЛГАРИЯ

М. Баймакова[1], И. Диков[1], К. Плочев[1], Т. Кундурджиев[2], Г. Попов[1], Р. Михайлова-Гарнизова[1] и В. Ковальова[3]

[1]Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София
[2]Катедра по трудова медицина, Факултет по обществено здраве, МУ – София
[3]Научно-приложен център по военна епидемиология и хигиена, ВМА – София

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: FIRST RETROSPECTIVE STUDY OF BULGARIA

M. Baymakova[1], I. Dikov[1], K. Plochev[1], T. Kundurdjiev[2], G. Popov[1], R. Mihaylova-Garnizova[1] and V. Kovaleva[3]

[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia
[2]Department of Occupational Health, Faculty of Public Health, Medical University – Sofia
[3]Center of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *Целта на това изследване е да се представят етиологичното разпределение, клиничните и лабораторните характеристики на пациенти с неясно фебрилно състояние (НФС), хоспитализирани в една българска болница. Ретроспективното проучване е направено за период от четири години. За селектиране на пациентите са приложени модифицираните критерии на Petersdorf и Beeson. Извършени са снемане на анамнеза, физикален преглед и основни лабораторни изследвания. Установени са потенциалните диагностични ключове, направени са специфични тестове, имунологични и образни изследвания. Инвазивните процедури са последната стъпка в диагностиката. Петдесет и четирима пациенти покриха включващите критерии. Причините за НФС са: инфекции в 59.3%, неоплазми 3.7%, неинфекциозни възпалителни заболявания 14,8%, разнородни причини 5.5% и недиагностицирани случаи 16.7%. Средната възраст е 44.3 години. Водещите клинични признаци са температура, втрисане, изпотяване и умора. Беше обсъдена връзката между анамнезата, физикалния преглед и лабораторните резултати. Инфекциите са водещата причина за НФС. Резултатите от етиологичното разпределение на причините за НФС са близки до тези, съобщени от други страни в Югоизточна Европа. Резултатите се повлияват от някои географски, климатични, зоонозни и социални фактори.*

Ключови думи: *неясно фебрилно състояние, инфекция, диагностика, ретроспективно проучване*

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

Summary. *The aim of this study was to describe the etiological distribution, clinical and laboratory characteristics of patients with Fever of unknown origin (FUO), admitted to one Bulgarian hospital. A retrospective study was done for a period of four years. The modified criteria of Petersdorf and Beeson were applied. Complete history, physical examination and basic laboratory investigations were done. According to the potentially diagnostic clues, specific tests, immunological and imaging methods were performed. The invasive procedures were the last step. Fifty-four patients met the inclusion criteria. The estimated causes were: infection 59.3%, neoplasm 3.7%, non-infectious inflammatory disease 14.8%, miscellaneous 5.5% and undiagnosed cases 16.7%, respectively. The mean age was 44.3 years. The leading clinical features were fever, chills, sweats and fatigue. The association of clinical signs, physical exam and laboratory results were discussed. The infectious diseases were the leading cause of FUO. The etiological distribution of causes was near to results reported from South-East Europe. Some geographic, climatic, zoonotic and social factors influenced the results.*

Key words: *fever of unknown origin, infection, diagnostics, retrospective study*

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

ВЪВЕДЕНИЕ

От древни времена температурата с неизвестен произход е сложен медицински проблем. За първи път през 1961 г. неясното фебрилно състояние (НФС) се дефинира от Robert G. Petersdorf и Paul B. Beeson като състояние, което е необходимо да отговаря на следните критерии [33]: (а) температура, по-висока от 38.3°C (101°F) в няколко измервания; (б) продължителност на фебрилното състояние най-малко 3 седмици; (в) диагнозата остава неясна след едноседмичен активен диагностичен процес в болнична среда. Благодарение на научно-техническия прогрес и развитието на медицинската наука третият критерий е променен до 3 амбулаторни посещения или 3 дни престой в болница [19]. От проучването на Petersdorf и Beeson до наши дни са проведени множество изследвания и проучвания по темата. Причините за НФС са повече от 200 различни заболявания, които се групират в четири категории [1-5]: (1) инфекции; (2) неоплазми; (3) неинфекциозни възпалителни заболявания (НИВЗ); (4) разнородни причини за НФС. Доминирането на едни етиологични причини над други се влияе от географските и климатичните характеристики на съответната страна/регион, както и от икономическите и социалните фактори в страната или района [6-12, 15]. В страните от Западна Европа инфекциите и НИВЗ имат почти еднаква относителна тежест, следвани от групата на неоплазмите и недиагностицираните случаи на НФС [14, 24, 25]. За разлика от тях, в страните от Югоизточна Европа инфекциите са най-честата причина за НФС, докато НИВЗ и неоплазмите имат по-малък относителен дял [27, 29, 36].

Целта на това изследване е да се представят етиологичното разпределение, клиничните и лабораторните характеристики на пациентите с НФС, хоспитализирани в Клиниката по инфекциозни болести към ВМА – София. По същество, това е първото ретроспективно проучване за НФС сред български пациенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Ретроспективното проучване за НФС сред български пациенти, хоспитализирани в Клиниката по инфекциозни болести (КИБ) към ВМА – София, обхваща периода от май 2006 г. до май 2010 г. При подбора на пациентите включващите критерии бяха:

- възраст над 18 години;
- хоспитализация в КИБ към ВМА – София;
- изпълнени модифицираните критерии за НФС [19]:

– 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.

За целите на изследването бяха дефинирани следните изключващи критерии:

- предварително известен HIV статус;
- предварително известна имуносупресия или онкологично заболяване;
- прием на имуномодулиращи лекарства.

При диагностичното търсене се определиха т.нар. потенциални диагностични ключове (ПДК). ПДК са симптоми, локализирани признаци и други нарушения/патологична находка, които са насочващи в диагностичния процес и спомагат за поставянето на окончателната диагноза [1, 14]. ПДК се определят от анамнезата, физикалния преглед и лабораторните данни [1, 14]. С помощта на ПДК списъкът на възможните заболявания се ограничава до по-малък обем. Освен това информацията от ПДК се използва, за да се препоръчат следващите диагностични изследвания.

След подробен преглед на медицинските регистри е продължено проучването при пациентите, при които са изпълнени включващите критерии. Прегледани са подробно снетата анамнеза и извършения цялостен физикален преглед. Реализираните клинико-лабораторни изследвания включват: пълна кръвна картина с диференциално броене, скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), изследване на урина, хемостаза, креатинин, урея, общ белтък, албумин-серум, аспартат трансаминаза (AST), аланин трансаминаза (ALT), креатин фосфокиназа, С-реактивен протеин (CRP), лактат дехидрогеназа (LDH), алкална фосфатаза (АР), гама-глутамил трансфераза (GGT), електролити. Хемокултури, урокултури и всякакви други методи за култивиране са приложени в зависимост от клиничните признаци.

Серологични тестове за инфекциозни агенти са извършени на базата на клинични, епидемиологични и лабораторни показания. В тази връзка са осъществени: ELISA за IgM, IgG и IgA (където е възможно) за HAV, HBV, HCV, HEV, HIV, EBV, CMV, C. pneumoniae, M. pneumoniae, Adenovirus, C. jejuni, Y. enterocolitica, B. burgdorferi, R. conorii, L. pneumophila, C. burnetii, T. gondii, T. spiralis. Направен е уротест за L. pneumophila. Имуноблот техники са приложени за HIV, HCV, B. burgdorferi. За T. pallidum са използвани следните тестове: Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), Rapid Plasma

Regain (RPR), Treponemal Enzyme Immunoassay (EIA) за IgG и IgM.

За тълкуването на конкретните резултати от серологичните изследвания бяха приети следните формулировки. Резултатът е „истински положителен", когато се приеме, че е свързан с крайната диагноза, т.е. подпомогнал е нейното поставяне [1, 14]. Абнормните резултати са категоризирани като „фалшиво положителни", когато не са свързани с крайната диагноза, т.е. не подпомагат процеса по нейното поставяне [1, 14].

Втора линия от процеса на клинико-лабораторни изследвания са: ревматоидният фактор (RF), антистрептолизиновият титър, антинуклеарните антитела, антинеутрофилните цитоплазмени антитела, тиреоидните хормони, проба Манту и QuantiFERON-TB Gold Test. В зависимост от ПДК са извършвани рентгенография на бял дроб, абдоминална ехография, ехокардиография, компютърна томография (КТ), ядрено-магнитен резонанс (MRI) и сцинтиграфия. В зависимост от клиничното състояние на пациента и резултатите от клинико-лабораторните изследвания са прилагани и инвазивни методи за диагностика, които са последната стъпка от диагностикума.

Статистическият анализ е извършен с Excel 2007 (Microsoft, Redmond, Washington, USA) и SPSS Statistics 19.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P-стойността (P-value) е по-малка от α. Приложена е дескриптивна статистика, както и статистически тестове за изследване на зависимости между описателни данни.

Данните от анамнезата, физикалния преглед, клинико-лабораторните изследвания и диагностичните методи са класифицирани като „Contribution" и „non-Contribution" по отношение на окончателната диагноза [1]. Под „Contribution" се има предвид полза, значимост, принос за поставяне на крайната диагноза [14]. Съответно под „non-Contribution" се разбира, че съответният параметър е без полза, значимост, принос за поставяне на финалната диагноза [14].

Окончателната диагноза се основава на интегрираната информация от анамнезата, физикалния статус, клинико-лабораторните изследвания и диагностичните методи.

РЕЗУЛТАТИ

За анализирания период петдесет и четирима пациенти покриха включващите критерии. Средната възраст на статистическата популация е 44.3 години (диапазон: 18-75), размахът на статистическото разсейване е 57 години. Мъжете са тридесет и пет (64.8%). Средната продължителност на болничния престой е 13 дни. Средната продължителност на фебрилното състояние преди хоспитализацията е 54.6 дни. Водещите клинични признаци са фебрилитет (100.0%), умора (68.5%), втрисане (55.6%), изпотяване (37.0%), болки в мускулите (31.5%) и артралгия (31.5%). Симптоми като загуба на тегло, анорексия, кожен обрив, болки в гърлото, диария и повръщане са сравнително редки. Полезността на клиничните признаци за поставянето на крайната диагноза е показана в таблица 1. Ухапване от членестоноги е констатирано при пет пациенти и е с 80.0% значимост за финалната диагноза. Епидемиологични данни за контакт с животни са установени при двама мъже и тази информация е пряко свързана с поставянето на окончателната диагноза. Данните от физикалния статус показаха болки в гърлото при 42.6% от пациентите и хепатомегалия при 40.7%. В контраст на това спленомегалия и локализирана аденопатия са наблюдавани съответно при 14.8 и 13.0% от лицата с НФС. Значимостта на данните от физикалния преглед е представена в табл. 1.

Таблица 1. Клинични данни и физикален преглед при 54-ма пациенти с НФС

Показател	Пациенти (n)	Contribution (%)	non-Contribution (%)
Клинични данни			
Температура	54	100	-
Умора	37	84	16
Втрисане	30	80	20
Изпотяване	20	80	20
Артралгия	17	71	29
Мускулни болки	17	53	47
Кашлица	14	50	50
Коремни болки	12	50	50
Главоболие	9	56	44
Диария	6	33	67
Болки в гърлото	6	17	83
Обрив	5	60	40
Анорексия	5	40	60
Загуба на тегло	4	50	50
Физикален преглед			
Възпалено гърло	23	26	74
Хепатомегалия	22	73	27
Спленомегалия	8	75	25
Аденопатия – локализирана	7	29	71
Обрив	5	40	60

Стойностите на клинико-лабораторните показатели са представени в табл. 2. При пациентите с НФС най-често се наблюдава промяна на възпалителни маркери като CYE и CRP. Нарастващи стойности на чернодробните ензими са констатирани доминантно при групата на НИВЗ.

Приложени са различни културални методи, но резултатите от тях не са статистически значими за крайната диагноза (табл. 3). Рутинно са използвани серологични методи. „Фалшиво положителни" резултати са наблюдавани при 19.0% от всички пациенти.

Таблица 2. Клинико-лабораторни данни при пациенти с НФС

Показател		**Всички пациенти (n = 54)**	**Инфекции (n = 32)**	**Нео (n = 2)**	**НИВЗ (n = 8)**	**Разни (n = 3)**	**Недиагностицирани (n = 9)**	**P-value**
Hemoglobin (130-180 g/L)* (120-160 g/L)†	mean ± SD	126.1 ± 18.9	129.1 ± 18.7	N/A	126.7 ± 15.2	N/A	113.5 ± 23.4	0.182
	LLN (%)	37.0	31.2	N/A	37.5	N/A	66.7	
WBC (3.5-10.5 x109/L)	mean ± SD	8.2 ± 2.7	7.9 ± 2.7	N/A	8.8 ± 3.3	N/A	8.1 ± 2.2	0.755
	ULN (%)	16.6	18.7	N/A	25.0	N/A	11.1	
ESR (≤ 20 mm/h)	mean ± SD	59.5 ± 38.9	47.8 ± 34.1	N/A	61.3 ± 40.8	N/A	91.7 ± 41.0	0.293
	ULN (%)	81.5	75.0	N/A	75.0	N/A	100.0	
Fibrinogen (2.0-4.5 g/L)	mean ± SD	6.8 ± 2.3	6.2 ± 2.3	N/A	6.8 ± 3.0	N/A	8.2 ± 1.7	0.355
	ULN (%)	61.1	53.1	N/A	75.0	N/A	77.7	
CRP (0.0-5.0 mg/L)	mean ± SD	60.8 ± 64.6	39.3 ± 47.4	N/A	73.7 ± 60.5	N/A	118.9 ± 93.8	0.175
	ULN (%)	87.8	78.3	N/A	100.0	N/A	100.0	
AST (5-40 IU/L)	mean ± SD	34.3 ± 32.6	32.8 ± 29.2	N/A	41.8 ± 49.3	N/A	26.0 ± 6.7	1.000
	ULN (%)	13.2	12.5	N/A	12.5	N/A	11.1	
ALT (5-40 IU/L)	mean ± SD	49.4 ± 43.7	43.8 ± 36.1	N/A	73.1 ± 68.7	N/A	38.3 ± 20.6	0.448
	ULN (%)	43.4	37.5	N/A	62.5	N/A	44.4	
GGT (10-50 IU/L)	mean ± SD	118.6 ± 145.1	84.7 ± 94.5	N/A	116.5 ± 145.7	N/A	136.0 ± 66.3	0.078
	ULN (%)	56.0	43.3	N/A	62.5	N/A	87.5	
AP (64-300 IU/L)	mean ± SD	285.2 ± 171.8	244.6 ± 132.9	N/A	236.1 ± 73.9	N/A	451.8 ± 244.8	0.280
	ULN (%)	22.2	18.7	N/A	12.5	N/A	44.4	
CPK (< 190 IU/L)	mean ± SD	85.8 ± 109.8	109.0 ± 134.6	N/A	40.2 ± 29.3	N/A	43.4 ± 18.5	0.420
	ULN (%)	14.7	20.0	N/A	0.0	N/A	0.0	
LDH (208-378 IU/L)	mean ± SD	620.9 ± 589.6	678.0 ± 760.5	N/A	793.0 ± 584.0	N/A	425.0 ± 32.5	N/A
	ULN (%)	63.6	50.0	N/A	100.0	N/A	100.0	

WBC – White Blood Cells; ESR – Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP – C-reactive protein; AST – Aspartate Transaminase; ALT – Alanine Transaminase; GGT – Gamma-Glutamyl Transferase; AP – Alkaline Phosphatase; CPK – Creatine Phosphokinase; LDH – Lactate Dehydrogenase; SD – Standard Deviation; LLN – Lower Limit of Normal; ULN – Upper Limit of Normal; Нео – неоплазми; НИВЗ – неинфекциозни възпалителни заболявания; N/A - Not Applicable; * – мъже; † – жени

Таблица 3. Относителна тежест на използваемостта и полезността на диагностичните методи за поставяне на крайната диагноза (%)

Диагностичен метод	**Използваемост**						**Полезност всички пациенти**
	Всички пациенти	**Инфекции**	**Нео**	**НИВЗ**	**Разни**	**Недиагн.**	
Серология	98	97	100	100	100	100	47
Хемокултура	63	56	ND	88	100	67	3
Абдоминална ехография	61	59	100	50	67	67	45
Урокултура	59	56	50	50	100	67	6
Гърлен секрет	59	63	50	50	67	56	3
Рентгенография	54	53	100	63	ND	56	21
Ехокардиография	35	34	ND	38	ND	56	21
Фекална проба	32	38	50	25	ND	22	18
Тиреоидни хормони	22	19	ND	38	100	ND	25
Компютърна томография	20	19	ND	38	33	11	64
Храчка	9	6	ND	25	33	ND	0

Нео – неоплазми; НИВЗ – неинфекциозни възпалителни заболявания; ND – No Data Available

Въз основа на анамнезата, физикалния преглед, клинико-лабораторните изследвания, културалните техники, серологичните тестове и образните и инвазивните методи крайната диагноза е поставена при четиридесет и пет от случаите с НФС. Разпределението по причини сред диагностицираните случаи е, както следва: инфекции при 71.1% от пациентите, неоплазми при 4.4%, неинфекциозни възпалителни заболявания – 17.8%, и разнородни причини за НФС – 6.7%. Недиагностицираните случаи са девет. Етиологичните причини са представени в табл. 4. Пациентите с установени инфекциозни етиологични агенти са долекувани в Клиниката по инфекциозни болести към ВМА – София. Останалите диагностицирани случаи са прехвърлени към съответните структурни звена на Военномедицинска академия, в зависимост от установената диагноза.

Таблица 4. Окончателна диагноза при пациенти с неясно фебрилно състояние

I. Инфекции (32)
C. pneumoniae (1); *C. pneumoniae* + Adenovirus (1); *C. pneumoniae* + ку-треска (1); *M. pneumoniae* (2); *M. pneumoniae* + Adenovirus (1); *M. pneumoniae* + *Epstein-Barr virus* (1); Mediterranean Spotted Fever (2); Абдоминален абсцес (1); Йерсиниоза (1); Инфекциозен перикардит (1); Кампилобактериоза (1); Коремен тиф (1); Ку-треска (5); Лаймска болсет (2); Легионелоза (3); Легионелоза + хепатит С-инфекция (1); Очна инфекция (1); Салмонелоза (1); Трихинелоза (2); Уроинфекция (1); Холецистит (1); Шигелоза (1)
II. Неоплазми (2)
Карцином на гърдата (1); Миелопролиферативно заболяване (1)
III. Неинфекциозни възпалителни заболявания (8)
Болест на Still (5); Миозит (1); Полимиалгия ревматика (2)
IV. Разнородни причини (3)
Тиреоидит (3)
V. Недиагностицирани (9)

Забележка: Под понятието „инфекции" се имат предвид всички контагиозни и неконтагиозни заболявания, имащи инфекциозна генеза, без значение от локализация, засегнат орган или система

ОБСЪЖДАНЕ

В представеното ретроспективно проучване очаквано инфекциите се оказаха водещата причина за НФС. Съседни страни като Сърбия и Турция също съобщават подобни високи проценти за инфекциозните заболявания (табл. 5). Регионът на Югоизточна Европа се характеризира със специфични ендемични инфекции и със сходни характеристики на общественото здравеопазване. В научните публикации от Западна Европа се наблюдава тенденция на превалиране на НИВЗ и инфекциите като причини за НФС; водещата позиция е на неинфекциозните възпалителни заболявания (табл. 5). Резултатите съответстват на географските и социално-икономическите особености на страните от този регион на Европа. За тях е характерна липсата на сериозни ендемични заболявания, високо развитие на медицинските техники и технологии, както и изключително високо ниво на научноизследователската дейност.

Още едно обяснение за високия процент на инфекциите в настоящото проучване е едно от ограниченията в него, а именно, че се провежда в клиника по инфекциозни болести. Към подобно болнично звено се насочват предимно лица с предполагаема инфекциозна генеза на техния здравен проблем. Друга причина за превалирането на инфекциите е дизайнът на проучването: (1) това е ретроспективно изследване, проведено в една болница; (2) не е част от мултицентров проект. Въпреки това (ако пренебрегнем всички тези ограничения) можем да кажем, че в България инфекциите би следвало да са основната причина за НФС поради няколко ключови фактора:

- разпространение на характерни ендемични инфекциозни болести;
- слаби контролни функции в общественото здравеопазване;
- липса на ефективно сътрудничество между отделните институции, лечебни заведения и специалисти;
- ниска здравна култура на големи части от населението (особено сред малцинствените групи);
- липса на достъп до адекватна и експертна медицинска помощ (особено в труднодостъпните планински райони).

Проучването установи, че основните симптоми при НФС са температура, втрисане, изпотяване и умора. Те могат да се използват като ПДК в диагностичния процес. От физикалния преглед само хепатомегалията се оказа достатъчно полезна за поставянето на окончателната диагноза и е целесъобразно да бъде ПДК. Резултатите от клинико-лабораторните изследвания не са статистически сигнификантни (P-value > 0.05) (табл. 2). Поради тази причина не бихме могли да използваме абнормалностите в тяхното проявление като прогностичен маркер за попадане на конкретен случай в някоя от четирите етиологични групи при НФС. Като цяло повишението на острофазовите реагенти е базов предиктор за това случаят да е с голяма вероятност от групата на инфекциите или НИВЗ.

Таблица 5. Сравнение на диагностичните категории на НФС в САЩ, Западна Европа и Югоизточна Европа

Показател	Библиографски източник												Наст. проуч.
	[33]	[30]	[28]	[17]	[35]	[26]	[13]	[21]	[29]	[20]	[34]	[31]	
Година на публикуване	1961	1982	1992	1997	2003	2009	2003	2005	2008	2010	2011	2012	2016
Страна	US	US	US	NL	BE	FR	RO	TR	TR	GR	RS	TR	BG
Пациенти (n)	100	105	86	123	290	280	164	59	154	112	100	100	54
Диагностицирани (%)	91.0	83.8	90.7	68.3	66.2	67.1	92.7	88.1	84.4	79.5	78.0	80.0	83.3
Недиагностицирани (%)	9.0	16.2	9.3	31.7	33.8	32.9	7.3	11.9	15.6	20.5	22.0	20.0	16.7
Диагностични категории (% от диагн. случаи)													
Инфекции	39.6	36.4	35.9	33.3	29.7	16.0	48.7	59.6	40.8	38.2	69.2	32.5	71.1
Неоплазми	20.9	37.5	26.9	16.7	15.1	30.3	27.0	19.2	16.9	13.5	15.4	17.5	4.4
НИВЗ	18.7	14.8	23.1	38.1	35.4	40.4	19.7	21.2	36.2	41.6	15.4	47.5	17.8
Разнородни	20.8	11.3	14.1	11.9	19.8	13.3	4.6	–	6.1	6.7	–	2.5	6.7

Забележка: НИВЗ – неинфекциозни възпалителни заболявания; Кодове на страните по международен стандарт ISO 3166 (Alpha-2): BE – Белгия; BG – България; FR – Франция; GR – Гърция; NL – Нидерландия; RO – Румъния; RS – Сърбия; TR – Турция; US – САЩ

Повишените стойности на чернодробните ензими са по-честа находка при НИВЗ и недиагностицираните случаи, отколкото при инфекциите. Много голяма част от приложените културални методи не са спомогнали за поставянето на крайната диагноза. Основната причина за това е, че много често общопрактикуващите лекари назначават антибиотична терапия в самото начало на фебрилното състояние, без да са провели дори и минимални диагностични тестове. Серологичните методи са полезни, но възможността за фалшиво положителни резултати трябва винаги да се има предвид. Тези фалшиво положителни резултати водят до забавяне на процеса по поставяне на окончателната диагноза. Приложените образни методи показаха най-висока полезност в диагностичния процес при използването на компютърната томография, а след нея на абдоминалната ехография и рентгенографията на белия дроб (табл. 3). Като относителни стойности полезността на рентгенографията не е особено висока, но вероятността от наличие на заболяване, което може да се установи с този способ, не трябва да се пренебрегва, поради което е уместно нейното приложение в диагностичния процес. Тази препоръка се прави и от други автори [23, 29, 32]. Представеното проучване потвърждава полезността на компютърната томография и абдоминалната ехография в диагностикума при НФС. Прегледът на научната литература показва, че инвазивните методи са важна стъпка в диагностичния алгоритъм [18, 29, 31], но в настоящото изследване те са приложени само при няколко пациенти и резултатите от тях не са достатъчни за акуратно обсъждане. При евентуално бъдещо национално проучване за НФС препоръчваме широко приложение на новите нуклеарномедицински методи, като [18F]-FDG-PET/CT, както и на повече инвазивни процедури като стъпки в диагностичния процес [1, 22]. Тези препоръки са в унисон с тенденциите в учението за НФС, а именно повсеместното прилагане на [18F]-FDG-PET/CT при такива пациенти [1, 6, 14, 16, 18, 22].

В заключение може да се обобщи, че пациентите с НФС са диагностично предизвикателство. Необходим е комплексен и мултидисциплинарен подход, както и сътрудничество между различните специалисти, за да се намери верният път към крайната диагноза. Разпределението по етиологични причини се влияе от някои фактори, като географско положение, налични зоонози в района, характеристики на ландшафта, социално-икономическо развитие на страната/региона и организация на системата за обществено здравеопазване. Въз основа на тези компоненти може да се обясни водещото място на инфекциите като причина за НФС в България. Трябва да се търсят по-активно случаи на НФС с описаните анамнеза и отклонения от физикалния преглед. Повечето от случаите в това проучване се характеризират с увеличени острофазови протеини, анемията се свързва с онкологичен процес, а изменението на чернодробните ензими е предвестник за НИВЗ или недиагностициране на случая.

Настоящото първо ретроспективно проучване за НФС в България показа, че инфекциите са основната причина за това състояние в нашата страна. Поради това е уместно всеки случай на НФС

първо да се насочва за диагностика и лечение към специалист по инфекциозни болести. След евентуално отхвърляне на инфекциозно заболяване като причина за НФС, за извършването на по-нататъшни изследвания е целесъобразно пациентът да бъде насочван към клиника/отделение по вътрешни болести и респективно към ревматолог и онколог.

Забележка. Части от настоящото проучване са представени като научни съобщения (постери) на XXIV европейски конгрес по клинична микробиология и инфекциозни болести, 10-13 май 2014, Барселона, Испания (P1804 – Poster Session), и на XIV международна конференция за лаймска борелиоза и други кърлежовопреносими заболявания, 27-30 септември 2015, Виена, Австрия (P93 – Poster Session).

Благодарности. *Авторите изказват благодарност към целия колектив на Клиниката по инфекциозни болести към ВМА – София, за положените грижи и професионалното отношение към този специфичен контингент пациенти. Благодарности към всички специалисти, участвали в диагностичния процес.*

Библиография

1. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние. – Дисертация за ОНС „Доктор", ВМА – София, 23 февруари 2016.
2. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при възрастни. – Обща. мед., 17, 2015, № 3, 61-68.
3. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при деца. – Обща. мед., 17, 2015, № 4, 44-49.
4. 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.
5. 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.
6. Демирев, А., М. Гарчева, 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. Ненова, М. Неясни температурни състояния. – В: Комитова, Р., ред. Инфекциозни болести за медици. С., Мед. и физк., 2014, 282-285.
10. Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина. – Наука инфектол./паразитол., 1, 2010, № 1, 40-43.
11. Стойчева, М. Хронични температурни състояния. – В: Генев, Г., ред. Инфекциозни болести. С., Мед. и физк., 2009, 26-27.
12. Цеков, Х. Неясни фебрилни състояния. – Лек. практ., 5, 2003, № 1, 30-32.
13. Baicus, C. et al. Fever of unknown origin – predictors of outcome: a prospective multicenter study on 164 patients. – Eur. J. Intern. Med., 14, 2003, № 4, 249-254.
14. Balink, H. 18F-FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin. – PhD Thesis, University of Amsterdam, Netherlands, 20 February 2015.
15. Baymakova, M. et al. Fever of unknown origin in adults: two case reports and review. – J. Clin. Anal. Med., 5, 2014, suppl 3, 348-351.
16. Bleeker-Rovers, C.P. et al. Fever of unknown origin. – In: Kasper, D.L., et al. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed., New York, McGraw-Hill, 2015, 135-142.
17. De Kleijn, E.M.H.A. et al. Circulating and ex vivo production of pyrogenic cytokines and interleukin-l receptor antagonist in 123 patients with fever of unknown origin. – J. Infect. Dis., 175, 1997, № 1, 191-195.
18. Demirev, A. et al. Diagnosis of brachiocephalic thrombophlebitis as the cause of fever of unknown origin by 18F-FDG-PET/CT. – Mol. Imaging. Radionucl. Ther., 24, 2015, № 1, 25-28.
19. Durack, D.T. et al. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. – Curr. Clin. Top. Infect. Dis., 1991, № 11, 35-51.
20. Efstathiou, S.P. et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. – Eur. J. Intern. Med., 21, 2010, № 2, 137-143.
21. Ergonul, O. et al. Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities. – J. Infect., 50, 2005, № 1, 1-5.
22. Fletcher, T.E. et al. Fever. – Medicine, 41, 2013, № 2, 70-76.
23. Hayakawa, K. et al. Fever of unknown origin: an evidence-based review. – Am. J. Med. Sci., 344, 2012, № 4, 307-316.
24. Hersch, E.C. et al. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. – Am. Fam. Physician., 90, 2014, № 2, 91-96.
25. Horowitz, H.W. Fever of unknown origin or fever of too many origins? – N. Engl. J. Med., 368, 2013, № 3, 197-199.
26. Hot, A. et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. – Arch. Intern. Med., 169, 2009, № 21, 2018-2023.
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. Kazanjian, P.H. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. – Clin. Infect. Dis., 15, 1992, № 6, 968-973.
29. Kucukardali, Y. et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. – Int. J. Infect. Dis., 12, 2008, № 1, 71-79.
30. Larson, E.B. et al. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. – Medicine (Baltimore), 61, 1982, № 5, 269-292.
31. Mete, B. et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. – Int. J. Med. Sci., 9, 2012, № 8, 682-689.
32. Mulders-Manders, C. et al. Fever of unknown origin. – Clin. Med., 15, 2015, № 3, 280-284.
33. Petersdorf, R.G. et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. – Medicine (Baltimore), 40, 1961, № 1, 1-30.
34. Turkulov, V. et al. Fever of unknown origin in elderly patients. – Srp. Arh. Celok. Lek., 139, 2011, № 1-2, 64-68.
35. Vanderschueren, S. et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. – Arch. Intern. Med., 163, 2003, № 9, 1033-1041.
36. 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.