

СУБФЕБРИЛНА ТЕМПЕРАТУРА И ПОВТАРЯЩО СЕ НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ

М. Баймакова

Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

LOW-GRADE FEVER AND RECURRENT FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

M. Baymakova

Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. Състоянията, при които има фебрилна реакция, но не се покриват критериите за неясно фебрилно състояние (НФС) се обозначават като не-НФС. За улеснение и прецизност на работата причините за тези състояния се групират в известните 5 групи: инфекции, неинфекциозни възпалителни заболявания, неоплазми, разнородни причини и недиагностицирани. Поради преобладаващия доброкачествен ход на болестта, липсата на значими отклонения от лабораторните показатели при тези групи пациенти се провежда по-целенасочен, поэтапен и минимален пакет от диагностични мерки. Друго състояние, отличаващо се от класическата дефиниция за НФС, е повтарящото се НФС. В тази група се включват случаите на редуване на фебрилни с афебрилни периоди. В диференциално-диагностичния план трябва да се подозират наследствени, автоимунни и инфламаторни процеси, които да са причината за фебрилните състояния. Следователно различните фебрилни синдроми обособяват различни групи състояния. Въпреки това категориите етиологични причини са еднакви за всички групи, но алгоритмите им за поведение имат както общи, така и специфични черти на действие.

Ключови думи: персистиращ фебрилитет, повтарящи се фебрилни епизоди

Summary. The febrile conditions, which do not meet the included criteria for fever of unknown origin are called non-FUO. For ease and accurate work the causes of these febrile conditions are grouped at five known categories: infections, non-infectious inflammatory diseases, neoplasms, miscellaneous and undiagnosed. More targeted and gradual diagnostic protocols are conducted in these non-FUO groups because of the benign course and outcome of the diseases, the lack of significant markers from the laboratory parameters. Another febrile condition is recurrent (repeated) FUO. This group includes cases of alternation of febrile with afebrile episodes. In the differential diagnosis should be suspected hereditary, autoimmune and inflammatory processes, which are the cause of febrile conditions. Therefore different febrile syndromes divide into different groups. However, the etiological categories are the same for the all groups, but the algorithms have both general and specific features.

Key words: prolonged fever, recurrent febrile syndrome

СУБФЕБРИЛНА ТЕМПЕРАТУРА

След въвеждането на дефиницията за неясно фебрилно състояние (НФС) медицинската общност активно развива, проучва и анализира случаите на НФС [22]. В достъпната база данни се откриват голямо множество от научни трудове по въпроса. От друга страна, прави впечатление липсата или наличието на оскъдна информация за състояния, които са не-НФС (non-FUO). В тази категория се включват всички персистиращи фебрилни синдроми, които не отговарят на включващите критерии за НФС. Така например за пер-

систираща температура се приема заболяване, при което фебрилитетът е основният симптом и в следствие персистират ниски стойности на температурната крива [18]. Като ниска или субфебрилна температура се приемат случаите на фебрилитет със стойности по-ниски от 38.3°C [8, 9, 10, 12, 20]. Независимо от това дали фебрилният синдром ще бъде разглеждан в контекста на НФС или периодична треска, персистиращ фебрилитет или субфебрилитет, групите нозологични причини са едни и същи [14, 16, 19, 21]. А именно, сформирани на следните 5 категории: инфекции, неинфекциозни възпалителни заболявания, неоп-

лазми, разнородни причини и недиагностицирани фебрилни състояния.

Проучване, осъществено от *Masashi Goto* и сътр. от Kyoto University Health Service (Kyoto, Japan), има за цел да съпостави случаите на НФС и не-НФС [16]. Под последния термин се разбират фебрилни състояния, при които водещото клинично страдание е повишената температура (аксиларна температура > 37.00С), която се обективизира чрез физикалния преглед [16]. В това изследване са установени следните състояния като причина за продължителната температура: интраабдоминални абсцеси, полимиалгия ревматика, саркоидоза, улцерозен колит, болест на Castleman, хематологични неоплазми, солидни тумори и панхипопитуитаризъм [16]. Също така туберкулозата се установява при последващите диагностични обследвания, на по-късен етап от диагностичния процес. Следователно туберкулозната инфекция е важна причина за фебрилни състояния и трябва активно да се търси в диагностичния алгоритъм [2, 25]. В проучването на Goto и съавт. прави впечатление по-големият брой психични нарушения сред пациентите, непокриващи критериите за НФС [16]. В заключение може да се каже, че състоянията на не-НФС има общи черти с НФС като групи етиологични причини и методика на диагностичния подход, но се различават базисно по параметрите на фебрилната реакция и лабораторните отклонения за острофазовите реагенти [1, 15, 16].

Друго проучване, насочено към случаите на не-НФС, е осъществено от италианска група учени [12]. Под ръководството на *Mario Affronti*, за периода от 1997 г. до 2008 г. чрез обследване на 82-ма амбулаторни болни със субфебрилна температура (аксиларна температура от 37.5° С до 38.3° С), която персистира повече от три седмици [12]. *Mario Affronti* и сътр. (Department of Clinical Medicine and Emerging Pathologies, University of Palermo, Palermo, Italy) обобщават своите резултати за етиологичното разпределение, клинико-лабораторните особености на лица със субфебрилна температура и предлагат алгоритъм на действие [12]. Групите причини, довели до състоянието, са същите както и при НФС: инфекции, неоплазми, неинфекциозни възпалителни заболявания и разнородни причини. От анализираниите 82 лица със субфебрилна температура крайните резултати от проучването се базират на 77

пациенти, които са разделени на две групи: лица с органично субфебрилно състояние и такива без органика [12]. Целта е от анамнезата и статуса да се открият насочващи клинични синдроми за установяване на органна локализация, след което да се пристъпва към по-задълбочени диагностични подходи. Лицата без органна локализация на субфебрилната температура подлежат на базисни лабораторни изследвания (пълна кръвна картина, скорост на утаяване на еритроцитите – СУЕ, С-реактивен протеин – CRP, общо изследване на урината). При негативен резултат се подозира хабитуална хипертермия и пациентите подлежат на наблюдение на всеки два месеца и нови лабораторни изследвания на всеки шест месеца и така до двегодишен период, в който се очакват прояви на подлежащо заболяване, органна локализация на оплакванията или да се приеме окончателно диагнозата хабитуална хипертермия. Хабитуална хипертермия е установена при 41 пациенти [12]. Причините за субфебрилната реакция при лицата с органни прояви са: инфекциозни причини при 59.0%, неоплазми – 3.1%, неинфекциозни възпалителни заболявания при 6.2%, разнородната група е втората по честота след инфекциозните заболявания, като наброява 18.7% [12]. Средната възраст е значително по-голяма при лицата с органна симптоматика, отколкото при тези с хабитуална хипертермия [12]. Спленомегалията и загубата на тегло са признаци, които сигнификантно се установяват сред субфебрилните пациенти с органна симптоматика, докато симптоми като световъртеж и генерализирана миалгия се срещат по-често сред хабитуалната хипертермия. От кръвните изследвания стойностите на левкоцитите и CRP са по-често завишени при органното субфебрилно състояние, отколкото при хората без локализирана симптоматика [12]. Със своя труд екипа на *Mario Affronti* акцентират вниманието на медицинската научна общност на една не малка група от лица, страдащи от повишена температура, но не попадащи в общо приетите критерии за НФС. *Affronti* и съавт. предлагат диагностичен подход, базиращ се основно на анамнеза и статус с минимален лабораторен панел от изследвания. Първата задача е да се отдиференцират лицата с органна симптоматика от тези без налична такава. Следващата стъпка е тези без органна симптоматика да се наблюдават активно, с цел установяване на диагнозата или поставяне

в групата на хабитуалната хипертермия. Лицата, които нямат хабитуална хипертермия, подлежат на активно обследване за установяване на една от следните добре известни причини за фебрилитет: инфекции, неоплазми, неинфекциозни възпалителни заболявания и разнородната група на други причини.

ПОВТАРЯЩО СЕ НФС (RECURRENT FEVER OF UNKNOWN ORIGIN)

Повтарящото се НФС (Recurrent Fever of Unknown Origin – Recurrent FUO) е най-озадачаваният и интересен субтип на НФС, отговарящ на критериите за класическо НФС и характеризира се с най-малко два фебрилни епизода, разделени от афебрилен период с продължителност най-малко 2 седмици и ремисия на подлежащите заболявания [17]. Терминът повтарящо се НФС или епизодично НФС се предпочита пред термина периодична треска, тъй като последният се използва понякога за обозначаване на фамилна средиземноморска треска. Принципно, терминът периодична треска се обособява като самостоятелна единица след 1950 г., базирано на резултатите на *Hobart A. Reimann* [23, 24]. Сформира се голяма група от заболявания, наречена „периодични болести“, които се характеризират с нарушения от неизвестен причинител. Клиничните синдроми се проявяват с известна закономерност и определена периодичност [23]. Когато фебрилитетът е основният клиничен синдром без други водещи прояви, периодичното заболяване се нарича периодична треска [24].

Проучванията върху НФС от различни автори установяват не малък процент на повтарящо се НФС сред изследваните популации. *Daniel C. Knockaert* и кол. съобщават за 22.6% повтарящо се НФС от кохортно проучване на 199 пациенти с НФС, а друго тяхно проучване установява 36.0% от 290 случая на продължителен фебрилитет [17]. *Elisabeth M.H.A. de Kleijn* и сътр. докладват 33.5% повтарящо се НФС от 167 случая на НФС [17]. От тези научни публикации прави впечатление, че диагнозата се поставя в не-повече от 50% от изследваните лица [17]. Също така при случаите на персистиращ фебрилитет повече от 6 месеца вероятността за установяването на диагнозата е минимална. Причините за възвръщащото се НФС са известните четири категории на инфекции, не-

оплазми, неинфекциозни възпалителни заболявания и групата на други, разнородни причини за повтарящ се фебрилитет [17]. Първите 3 групи наброяват общо около 20.0% от причините, разнородните са 30.0% и недиагностицираните състояния са най-многобройни – около 50.0% [17]. Сред инфекциозните причини се съобщава за хронични простатити, холангити (болест на *Caroli*), среден отит/мастоидит, дентални абсцеси и синусити [17]. Също така йерсиниоза, бруцелоза, ухапване от плъх (*Spirillum Minor*, *Streptobacillus Moniliformis*), мелиоидоза, Q-треска, възвръщаща се треска (*Borrelia* sp.), трипанозомиаза, болест на *Whipple*, *Epstein-Barr virus* инфекция (EBV инфекция), токсоплазмоза [7, 17]. Вирусните инфекции могат да бъдат възбудител на т.нар. макрофаг-активиращ синдром или хемофагоцитна лимфохистиоцитоза. Освен това се предполага, че херпесните видове Human Herpesvirus-6 (HHV-6) и Human Herpesvirus-8 (HHV-8) играят роля в някои от атипичните хистиоцитни или лимфоцитни пролиферативни нарушения като синдром на *Rosai-Dorfman* и болест на *Castleman* [17].

Сред малигнените новообразувания при прояви на повтарящ се фебрилитет трябва да се имат предвид лимфомите. Карциномът на колона е класическа неоплазма, причиняваща възвръщащо се НФС. Кардиачният миксом е бенигнен тумор на ендокардиалните структури и причинява фебрилитет чрез дистална емболизация или продукция на *Interleukin-6* (IL-6) от самия тумор [17].

В голямата група на неинфекциозните възпалителни заболявания са включени редки нозологични единици, които са недостатъчно добре познати на медицинските специалисти. Някои от тях имат дълъг курс на клинично проявление преди да се постави диагнозата, тъй като тя се базира на наличието на определени включващи критерии за окончателната диагноза. Сред често асоциираните такива заболявания с повтарящо се НФС са болест на *Still*, болест на *Behcet*, възвръщащ се полихондрит [17].

Четвъртата група на разнородните причини за повтарящо се НФС включва много редки, екзотични заболявания, които не са добре познати от клиницистите, което е една от причините за късното поставяне на диагнозата. Към тази група спадат и състоянията на лекарственоиндуцирана треска, която много често се пропуска в клиничната практика, а така също и т.нар. изкуствена пирексия,

характерна за младите хора, особено от женски пол и хабитуалната хипертермия [17].

Няколко наследствени периодични синдроми се обединяват в групата на фамилните автоинфламаторни синдроми. Най-широко разпространеното и известно подобно нарушение е фамилната средиземноморска треска [17]. През последните декади в резултат на активни научни трудове са установени и други такива наследствени синдроми. Това са състояния персистиращи през целия живот, протичат с редуване на периоди на обостряне и такива на спонтанно възстановяване на симптомите на треска, възпаление, обрив, абдоминални и мускулно-ставни болки [17]. Въпреки наличието на специфични клинични прояви за окончателното поставяне на диагнозата е необходимо генетично изследване, което да установи нарушенията. За обозначаване на тези състояния се използва терминът *автоинфламаторни*, който се предпочита пред *автоимунни*, тъй като при тези наследствени нарушения *автоантителата* и *антиген-специфичните Т-клетки* не участват в патогенезата на заболяванията [17].

Друга група от малко известни нарушения, които се представят като повтарящи се НФС са неспецифични, реактивни, *автоимунни* или *провокирани* от инфекции *лимфопрлиферативни* или *хистиоцитни* нарушения, в повечето случаи представени като *псевдотумор* или *лимфаденопатия* [17]. Тази група обхваща заболявания, като болест на Castleman, болест на Kikuchi-Fujimoto, синдром на Rosai-Dorfman, възпалителен псевдотумор на лимфните възли и болест на Erdheim-Chester. Болестта на Erdheim-Chester наподобява хистиоцитоза на лангерхансовите клетки [17]. Болестта причинява остеоосклероза на дългите кости, която лесно се установява чрез костна сцинтиграфия. Нарушения с лезии в централната нервна система в близост до терморегулационната зона в по-голямата си част от случаите предизвикват *пойкилотермия* с епизоди на *хипотермия*, *отколкото хипертермия* [17].

Диагностичните стратегии при повтарящо се НФС се различават от случаите на продължаващо НФС поради няколко причини. Първо, спектърът на причините е различен и е малко вероятно да се развие животозастрашаваща инфекция или *фулминантно неопластично нарушение*, особено в случаите на *боледуване* повече от половин година. Второ, не се провеждат *диагностични из-*

следвания в асимптомната фаза с изключение на рутинните лабораторни изследвания (пълна кръвна картина, чернодробни ензими, общо изследване на урина, белодробна рентгенография, абдоминална ехография). Трето, липсата на лабораторни признаци на възпаление по време на симптоматичната фаза насочва към хабитуална хипертермия, *изкуствена пирексия* или *припадък*, като последният е рядка причина за повтарящо се НФС. Четвърто, *подлежащо заболяване* може да бъде установено при над 50.0% от случаите и назначаването на допълнителни диагностични тестове при тези лица би довело до *фалшиво-положителни резултати*. Пето, повечето пациенти са в добро общо състояние, *въпреки повтарящите се епизоди на треска*, дори и в продължение на много години без установена диагноза. Шесто, първоначално поставената диагноза е вероятна и се установява чрез *изключване на друга причина* довела до състоянието, а също така и от отговора към специфичната терапия или от развитието на хода на болестта.

При лицата с повтарящо се НФС се предприема стратегия на *изчакване* и *наблюдение*, *отколкото извършване на ненужни диагностични тестове* [17]. По време на периода на *изчакване* се наблюдава за прояви на *подлежащо заболяване*. При случаи на *повтарящо се НФС* е необходимо да се акцентира върху *фамилната анамнеза* и *произхода на пациента*, приема на *медикаменти*, *професионалните занимания*, *хобито* и *вероятната експозиция на инхалаторни агени*. *Физикалният статус* трябва да се осъществява в пълен обем, да се обръща специлно внимание на *кожата за търсене на насочващи признаци*. При съмнение за *изкуствена пирексия* да се осъществява *термометрия* под *наблюдението на медицинско лице*. *Вземането на проби за микробиологично изследване* (*хемокултури* и др.) се осъществява само по време на *симптоматичната фаза* [11, 13]. Малко на брой *серологични* и *имунологични тестове* се провеждат при случаи на *повтарящо се НФС* [17]. *Провеждането на тестове с висока чувствителност* не е оправдано, поради *голямата вероятност от фалшивоположителни резултати* [5, 6]. При съмнение за *неопластичен и/или неспецифичен хистиоцитен* или *лимфопрлиферативен процес* се провежда *компютърна томография* на *гърден кош* и *абдомен* с *интравенозен контраст*, а също така и *галиева сцинтиграфия* или *FDG-*

ПЕТ/СТ (Fluoro Deoxy Glucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography) [17]. Фиброколоноскопията се препоръчва при съмнение за карцином на колона или болест на Crohn. Провеждането на инвазивен метод като експлоративна лапаротомия е крайна стъпка в диагностиката, след като всички други методи не са установили причината за състоянието. Терапевтичните стратегии не са много приложими, поради спонтанното възстановяване на фебрилитета. Употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) е по-ефективен подход в сравнение с приложението на парацетамол като симптоматична терапия [3, 4]. Понякога апликацията на кортикостероиди намира своето място като терапевтична стратегия по време на симптоматичната фаза [17]. След отшумяване на пристъпа е желателно възможно най-бързо да се редуцира дозата на глюкокортикостероидите. При малка група пациентите се налага да се проведе поддържаща продължителна терапия с ниски дози кортикостероиди за потискане на фебрилитета и нежеланите прояви на възпаление.

Библиография

1. Баймакова, М. Температура и терморегулация. – *Обща. мед.*, **17**, 2015, № 2, 60-68.
2. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние. – *Мед. преглед.*, **51**, 2015, № 2, 5-15.
3. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при имунен дефицит. – *Мед. преглед.*, **51**, 2015, № 3, 12-21.
4. Баймакова, М. Клинико-лабораторни параметри и алгоритми при неясно фебрилно състояние. – *Детски и инф. бол.*, **7**, 2015, № 1, 40-55.
5. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при възрастни: обзор на литературата. – *Обща. мед.*, **17**, 2015, № 3, 61-68.
6. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при деца. – *Обща. мед.*, 2015, (под печат).
7. 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.
8. 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.
9. Диков, И. Продължително фебрилно състояние. – *Епидемиол., микробиол. и инф. бол.*, **27**, 1990, № 4, 1-6.
10. Константинова, Л. Неясни температурни състояния. С., Мед. и физ., 1989, 29-37.
11. Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина. – *Наука инфектол./паразитол.*, **1**, 2010, № 1, 40-43.
12. Affronti, M. et al. Low-grade fever: how to distinguish organic from non-organic forms. – *Int. J. Clin. Pract.*, **64**, 2010, № 3, 316-321.
13. Baymakova, M., B. Sakem, K. Plochev, R. Mihaylova-Garnizova, V. Kovaleva, G.T. Popov, G. Delieva, D. Dimitrova. Fever of unknown origin in adults: two case reports and review. – *J. Clin. Anal. Med.*, (in press).
14. Drenth, J.P.H. et al. Hereditary periodic fever. – *N. Engl. J. Med.*, **345**, 2001, № 24, 1748-1757.
15. Fletcher, T.E. et al. Fever. – *Medicine*, **41**, 2013, № 2, 70-76.
16. Goto, M. et al. A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever. – *Intern. Med.*, **46**, 2007, № 1, 17-22.
17. Knockaert, D.C. Recurrent fever of unknown origin. – *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **21**, 2007, № 4, 1189-1211.
18. Long, S.S. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. – *Pediatr. Clin. North. Am.*, **52**, 2005, № 3, 811-835.
19. Mackowiak, P.A. et al. Fever of unknown origin. – In: *Principles and practice of infectious diseases*. G.L. Mandell, J.E. Bennett et R. Dolin (eds). 7th ed., Elsevier, 2010, 779-789.
20. Norman, D.C. Fever in the elderly. – *Clin. Infect. Dis.*, **31**, 2000, № 1, 148-151.
21. Ogoina, D. Fever, fever patterns and diseases called "fever" – a review. – *J. Infect. Pub. Health.*, **4**, 2011, № 3, 108-124.
22. Petersdorf, R.G. et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. – *Medicine (Baltimore)*, **40**, 1961, № 1, 1-30.
23. Reimann, H.A. Periodic disease. – *Medicine (Baltimore)*, **30**, 1951, № 3, 219-246.
24. Reimann, H.A. et al. Periodic fever: diagnostic and therapeutic problems. – *JAMA*, **228**, 1974, № 13, 1662-1664.
25. Sherman, J.M. et al. Current challenges in the diagnosis and management of fever. – *Curr. Opin. Pediatr.*, **24**, 2012, № 3, 400-406.

✉ Адрес за кореспонденция:

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