

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ ПАРАМЕТРИ И АЛГОРИТМИ ПРИ НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ

М. Баймакова

Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

CLINICAL-LABORATORY PARAMETERS AND ALGORITHMS IN FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

M. Baymakova

Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме: Неясното фебрилно състояние е клиничен проблем, ангажиращ цялата медицинска общност чрез своите многолики клинични прояви и многоброен списък на етиологичните нозологични причини. Персистиращият неясен фебрилитет изисква системен подход на действие, базиран на фундаменталните основи на медицината: задълбочена анамнеза и обстоен физикален преглед. Лабораторните изследвания започват с минимален изискуем панел от показатели, последвани от специфични тестове, основани на епидемиологичните данни и наличните потенциални диагностични насоки. При разрешаването на този проблем се разчита на комплексен и мултидисциплинарен анализ, индивидуален подход и мисъл за пациента.

Ключови думи: неясно фебрилно състояние, диагноза, протокол

Summary: Fever of unknown origin is a clinical problem engaging the entire medical community because of its multivarious clinical presentations and a vast list of etiological reasons. Persistent unclear fever requires a systemic approach based on the fundamentals of medicine such as detailed history and comprehensive physical examination. The laboratory investigations begin with the required minimum parameters, followed by specific tests based on the epidemiological data and potential diagnostic clues. To elucidate this problem we need a multidisciplinary, complex analysis, individual approach and thinking about the patient.

Key words: fever of unknown origin, diagnosis, protocol

СЪЩНОСТ НА НЕЯСНОТО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ

Първата дефиниция за неясно фебрилно състояние (НФС) е предложена от *Petersdorf* и *Beeson* през 1961 г., базирайки се на проведено от тях проспективно проучване върху 100 души [37]. Това са основополагащите и всеобщо приети критерии за НФС [37]:

- температура, по-висока от 38.3°С в няколко измервания;
- продължителност на фебрилното състояние най-малко 3 седмици;
- диагнозата остава неясна след едноседмичен активен диагностичен процес в болнична среда.

Впоследствие тези критерии търпят промени в резултат на развитието на медицината и клиничната практика. В резултат на научно-техническия прогрес, увеличаване броя на имунокомпрометираните паци-

енти, усъвършенстване на протоколите за действие в хирургичните и интензивните сектори, обогатяване на познанията за HIV инфекцията и СПИН, пациентите с НФС по предложение на *Durack* и *Street* се разделят на четири субгрупи [19]:

- класическо НФС;
- нозокомиално НФС;
- НФС при имунен дефицит;
- HIV свързано НФС.

През 1991 г. *Durack* и *Street* предлагат две промени към първата дефиниция на НФС [19]. Тяхното предложение е да се прави разлика между класическо НФС и другите три субгрупи, тъй като критериите и спектърът на заболяванията са различни. Втората промяна по *Durack* и *Street* е относно продължителността за поставяне на диагнозата, като се заменя времето от една седмица на три амбулаторни посещения или три дни престой в болница. Ограничението за три дни се дължи на факта, че това е необ-

ходимият период за позитивиране на културалните изследвания и отчитане на кожния тест (Манту). Друга причина за тази промяна е високата цена на болничния престой и възможността голяма част от скрининговите изследвания да се извършват в амбулаторни условия. И така, модифицираните критерии на *Petersdorf* и *Beeson* са следните [19]:

- температура, по-висока от 38.3° C в няколко измервания;
- заболяване с продължителност най-малко 3 седмици;
- диагнозата остава неуточнена след 3 амбулаторни посещения или 3 дни престой в болница.

Съществуват повече от 200 етиологични причини за неясно фебрилно състояние. Едни от най-често срещаните заболявания са посочени в табл. 1 [9].

Към настоящия момент в световен аспект има три големи научни колектива занимаващи се активно с проблема НФС:

– научен колектив от **Radboud University (Netherlands)**:

- *Dr. Chantal P. Bleeker-Rovers (PhD Thesis: Positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in fever of unknown origin and infectious and non-infectious inflammatory diseases);*

- *Prof. Jos W. M. van der Meer;*
- *Dr. Elisabeth M. H. A. de Kleijn;*
- *Prof. Joost P. H. Drenth;*
- *Dr. Fidel J. Vos;*
- *Prof. Wim J. G. Oyen;*

– научен колектив от **University of Leuven (Belgium)**:

- *Prof. Daniel Knockaert;*
- *Prof. Daniel Blockmans;*
- *Prof. Steven Vanderschueren;*

– научен колектив от **Winthrop University (USA)**:

- *Prof. Burke A. Cunha;*
- *Prof. Leonard Krilov;*
- *Assoc.-prof. Natalie C. Klein;*
- *Dr. Diane H. Johnson;*
- *Dr. Adina C. Musta.*

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ: ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ

Въпреки голямото разнообразие и обширните проучвания по въпроса за НФС, няма единен диагностичен подход при тази категория пациенти [7, 30]. При всяка една от 4-те подгрупи на НФС се

изисква различен подход на действие, освен това диагностичното търсене се влияе от географското разположение, местните особености на преобладаващите заболявания, нивото на развитие на технологиите и достъпа до високоспециализирана медицинска помощ. Въпреки очертаващите се различия протоколът на действие при среща с НФС има няколко базисни, основни и постоянни параметри, които са еднозначни за всички пациенти, независимо от териториалното им разпределение и социално-икономическото развитие на страната. А именно, това са основните постулати от пропедевтиката на вътрешната медицина, подробна детайлна анамнеза и щателен обстоен пълен физикален преглед [25]. Последващите лабораторни изследвания, образни методи на диагностика и провеждането на инвазивни процедури за търсене на причината целят обособяването на клиничко-лабораторни синдромокомплекси, от които да се изведат потенциалните диагностични ключови моменти, които да насочат към поставянето на диагнозата. Имайки предвид голямото разнообразие от диагностични причини, НФС е едно от най-големите диагностични предизвикателства в медицината.

Основните моменти във всички диагностични алгоритми е разделянето на диагностичния подход на три фази на действие [13, 15]. Първоначалното обследване обхваща подробна анамнеза, щателен физикален преглед и базисни неспецифични лабораторни тестове [9, 10]. Ключовите моменти от първата фаза ще елиминират вероятността за някои заболявания и същевременно ще ни насочат каква да бъде посоката на последващите изследвания [42]. Втората фаза се базира на ключовите моменти от първа стъпка и се насочва към провеждането на допълнителни лабораторни тестове при пациенти, които остават неизяснени след първоначалното обследване [38]. Акцентира се на необходимостта от повторно търсене на детайли от анамнезата и пълен обширен физикален преглед [41]. Третата, последна фаза включва провеждането на специфични лабораторни тестове, инвазивни методи (включително и биопсия), които да установят или да потвърдят предполагаемата диагнозата [35]. Често допускана грешка е оценяването на получените резултати от изследванията „на парче“. Липсата на задълбочен и цялостен анализ на данните, а именно едновременното анализиране на клинич-

Таблица 1. Възможни етиологични причини за неясно фебрилно състояние [9]

Инфекции
<i>Бактериални, неспецифични</i>
Ендокардит, абдоминален абсцес, апендицит, дивертикулит, аднексит, ендометрит, бъбречен абсцес, ксантогрануломатозен пилонифрит, холецистит, холангит, бактериален хепатит, простатит, инфекции на пикочните пътища, атипичен гранулом, синусит, мастоидит, интракраниален абсцес, епидурален абсцес, белодробен абсцес, медиастит, микотична аневризма, инфекциран васкуларен катетър, инфекцирана васкуларна протеза, септичен флебит, остеомиелит, спондилит, инфекциозен артрит, инфекциозна ставна протеза, инфекциозна мионекроза
<i>Бактериални, специфични</i>
Актиномикоза, бартонелоза, бруцелоза, кампилобактериоза, Chlamydia Pneumoniae инфекция, хронична менингококцемия, ерлихиоза, възвратен тиф (Borrelia recurrentis), гонококция, легионелоза, лептоспироза, листериоза, лаймска болест, мелиоидоза (Pseudomonas pseudomallei), Mycoplasma инфекция, пситакоза, ку-треска (Coxiella burnetii), рикетсиоза, салмонелоза, Spirillum minor инфекция, Streptobacillus moniliformis инфекция, сифилис, туларемия, туберкулоза, болест на Whipple, йерсиниоза
<i>Вирусни</i>
Цитомегаловирусна инфекция, коксакивирусна инфекция, денга, Епщайн-Бар вирусна инфекция, Hanta вирусна инфекция, хепатити А, В или С, херпес симплекс, ХИВ инфекция, парвовирусна инфекция
<i>Микози</i>
Аспергилоза, кандидоза, криптококоза, хистопламоза, Malassezia Furfur инфекция, Pneumocystis Jiroveci пневмония
<i>Паразити</i>
Амебиоза, бабезиоза, шистозомияза, ехинококоза, фашиолиаза, лайшманиоза, малария, токсокароза, токсоплазмоза, трипанозомияза, трихинелоза
Неоплазми
<i>Хематологични</i>
Ангио-имунобластен лимфом, болест на Hodgkin, неходжкинов лимфом, левкемия, малигнена хистиоцитоза, мултиплен миелом, миелодиспластичен синдром, миелофиброза, лимфоматоидна грануломатоза, системна мастоцитоза
<i>Солидни тумори</i>
Повечето солидни тумори и метастази могат да предизвикат фебрилна реакция. Най-честите причини за НФС са: карцином на млечната жлеза, карцином на колона, хепатоцелуларен карцином, карцином на белия дроб, карцином на панкреаса, хипернефром
<i>Бенигнени тумори</i>
Ангиомиолипом, краниофарингеом, хемангиом на черния дроб
Неинфекциозни възпалителни заболявания
<i>Колагенозни заболявания</i>
Остра ревматична треска, анкилозиращ спондилит, Болест на Behçet, криоглобулинемия, дерматомиозит, синдром на Felty, комбинирани съединителнотъканни заболявания, полимиозит, синдром на Reiter, ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус, възвръщащ се полихондрит, синдром на Sjögren, болест на Still
<i>Васкулитни синдроми</i>
Алергичен васкулит, синдром на Churge-Strauss, гигантоклетъчен артерит/полимиалгия ревматика, хиперсензитивен васкулит, полиартеритис нодоза, артерит на Takayasu, уртикариален васкулит, грануломатоза на Wegener
<i>Грануломатозни болести</i>
Болест на Crohn, грануломатозен хепатит, грануломатозен миозит, саркоидоза
Разнородни
Надбъбречна недостатъчност, амилоидоза, аневризма, анхидротична ектодермална дисплазия, аномалия на дуктус торакикус, антифосфолипиден синдром, аортна дисекция, аорто-ентерална фистула, асептичен менингит (синдром на Mollaret), атриален миксом, автоимунна хемолитична анемия, автоимунен хепатит, Brewer's Yeast Ingestion, болест на Caroli, болест на Castleman, цереброваскуларен инцидент, холестеролови емболи, цироза, комплексен парциален епилептичен статус, циклична неутропения, лекарственоиндуцирана треска, болест на Erdheim-Chester, еритема мултиформе, еритема нодозум, алергичен алвеолит, болест на Fabry, изкуствена пирексия, фамилен средиземноморска треска, синдром на FAPA (Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis), болест на Gaucher, подагра, хабитуална хипертермия, синдром на Hamman-Rich (остра интерциална пневмония), енцефалопатия на Hashimoto, хематом, хемофагоцитен синдром, хипер-IgD синдром, хиперсензитивен пневмонит, хипертиреозидизъм, хипертриглицеридемия, хипоталамичен хипопитуитаризъм, идиопатичен хиперееозинофилен синдром, идиопатична хидроцефалия, възпалителен псевдотумор, синдром на Kawasaki, синдром на Kikuchi, IgA дерматоза, треска Loch Fyne, малакоплакия, мезентериална фиброматоза, Metal Fume Fever, алергия към протеина на млякото, синдром на Muckle-Wells, миотонична дистрофия, феохромоцитом, Polymer Fume Fever, синдром на постмиокарден инфаркт, първична билиарна цироза, първичен хиперпаратиреоидизъм, псевдоподагра, психогенна треска, белодробен емболизъм, ретроперитонеална фиброза, синдром на Schnitzler, склерозиращ мезентерит, вазооклузивна криза при сърповидноклетъчна анемия, силиконова емболизация, субакутен тиреоидит (de Quervain's), синдром на Sweet, тефлонова емболизация, тромбоза, TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome), улцерозен колит, дефицит на витамин В12, синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, болест на Weber-Christian

Адаптирано от: Bleeker-Rovers, C.P. et al. Pyrexia of unknown origin. – Medicine, 33, 2005, № 3, 33-36.

ните и лабораторните параметри в контекста на НФС, отнесени индивидуално към конкретната личност, може да ни насочи в погрешна посока [23, 26].

АНАМНЕЗА

Основното правило в медицината „*който добре разпитва, той добре диагностицира*” в пълна сила важи за подхода при пациент с НФС [35]. От анамнезата ще получим информация за употребата на алкохол, медикаменти, данни за работната среда, за контакт с животни и болни хора, пътувания, фамилна обремененост, предхождащи заболявания [28]. Подробно трябва да се охарактеризира фебрилитетът (какви стойности, за каква продължителност, каква е динамиката във времето, има ли втрисане, обилно изпотяване, как се понася температурата от пациента и др.) [24, 34]. Анамнезата се допълва с информация за други симптоми и синдроми, съпътстващи температурното състояние. Необходимо е да се изясни дали е имало предхождащи подобни фебрилни синдроми в миналото [4, 5]. При съмнение за ревматологично заболяване трябва да се търсят оплаквания като главоболие, нарушения в съзнанието, очна симптоматика, болки в гърба, гърлото, коремната кухина, улцерации в устната кухина, миалгии, арталгии, оток на ставите, сърдечен шум [13, 15]. Трябва да се изясни дали има осъществени пътувания в страната или в чужбина [35]. Ако има такава анамнеза, пациентът трябва да се разпита подробно къде точно е пътувал и къде е отседнал, каква е продължителността на престоя и колко дни след това се проявяват клиничните симптоми [33, 36]. Не е достатъчно само да се спомене държавата, където е било пребиваването, но също така кое е точното населено място, къде другаде е осъществил визита, имал ли е контакт с местното население, какъв вид транспорт е използван и т.н. [33]. Лекарят трябва да се осведоми за характерните заболявания за района, където е пребивавал пациентът, да се изясни дали са проведени предварителни имунизации и противомаларийна профилактика [35]. Най-честите заболявания при пътуващи са малария, респираторни инфекции, диарийни заболявания, уринарни инфекции, вирусни хепатити, остри фебрилни синдроми [33]. По-рядко се установяват коремен тиф, туберкулоза, остра HIV инфекция, амебиаза,

рикетиоза, остра шистозомиаза, денга, лайшманиоза [35]. От епидемиологичната анамнеза е важен контактът с домашни любимци или други животни, осъществени ли са ухапвания или друг вид наранявания от тях [1, 2]. От съществена важност са хранителните навици, консумацията на сурово месо и непастеризирани млечни продукти, експозицията до водни повърхности и водоизточници, токсични субстанции и химикали [3, 35]. Други значими елементи от снемането на анамнестичните данни са [12, 27, 35]:

- дали са осъществени рискови сексуални контакти, употреба на упойващи вещества, наркотични средства;

- има ли контакт с хора с нарушен здравен статус, заразно болни или такива с подобни на неговите оплаквания;

- какъв е социалният статус на пациента, професионалната заетост, какви са особеностите на работната среда и на какви вредни фактори е изложен там;

- да се разпита пациентът за минали и придружаващи заболявания като лимфом, ревматична треска, абдоминални нарушения и др.

При възвръщаща се температура е много вероятно да се касае за рядко екзотично заболяване със или без генетична обремененост [35, 40]. Фамилната анамнеза трябва да бъде проследена в детайли за подобни заболявания в рода и да се прецени вероятността за генетична унаследеност на фебрилитета (например фамилна средиземноморска треска) [35]. И не на последно място, необходимо е да се изясни целият списък на употребявани медикаменти (лекарства без рецепта, медикаменти на растителна основа, антибиотици, антиаритмични и антиконвулсивни средства), които могат да бъдат причина за НФС [35].

ТЕРМОМЕТРИЯ И ТЕМПЕРАТУРНИ КРИВИ

Фебрилната реакция има денонощни колебания, съответстващи на нормалния циркаден ритъм на телесната температура [24, 34]. При пациенти с фебрилитет, дължащ се на инфекциозно нарушение, повишаването на температурата се усилва в следобедните към ранните вечерни часове на денонощието [24, 34].

Установяването на фебрилно състояние от медицинско лице е изключително необходимо и с първостепенна важност условие за поставянето

ФИЗИКАЛЕН ПРЕГЛЕД

При пациент с НФС снемането на пълен физикален статус е от изключителна важност. Търсенето на ключова патологична находка от прегледа изисква повторно снемане на цялостен физикален преглед [8]. Много често повторното изследване установява нарушения, които при предходното са пропуснати или недооценени.

От огледа на кожата и лигавиците е необходимо да се търси активно наличието на обривни единици, улцерации и разязвявания [20, 42]. Особено в детска възраст огледът на езика дава много ценна информация. Дехидратацията е признак при всяка фебрилна реакция. Сух и червен език се среща при скарлатина, болест на Kawasaki и токсичен шок синдром. Везикули и улцерации в устната кухина се установяват при херпесни (*Herpes Simplex Virus*, *Varicella Zoster Virus*), при ентеровирусните инфекции (херпангина, болестта „ръка-крак-уста“), при афтозен стоматит, вторичен сифилис и еритема мултиформе. Петехиите по небцето са неспецифичен симптом, наблюдават се при мононуклеоза, рубеола и др. При HIV инфекция се търсят характерни изменения по езика и орофаринкса (Hairy Leukoplakia, кандидозни прояви). Изследването на зъбния статус може да установи дентален проблем, наличие на абсцес, който да бъде причината за фебрилната реакция. Прояви на лабиален херпес се появяват в хода на тежки заболявания като менингококова и пневмококова болест. В областта на лицето и главата се търсят болезнени синуси като проява на синусит, по хода на темпоралните артерии се изследва болезненост, чувствителност и наличие на нодули [33]. Диференциалната диагноза на обривния синдром е с много голям обхват, като трябва да се уточняват в детайли времето на поява на обривите от началото на заболяването, първичната локализация и последваща дисеминация, еволюция на обривите и промяна на техните характеристики. Вирусните инфекции, асоциирани с обрив, са морбили, рубеола, варицела, *Human Herpesvirus-6*, *Parvovirus B19*, *Herpes Simplex Virus*, *Epstein-Barr virus*, *Human Immunodeficiency Virus*, *Enteroviruses*, вирусни хеморагични трески [33]. Сред бактериалните агенти не бива да се забравят причинители като *Neisseria Meningitidis*, *Neisseria Gonorrhoeae*, *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Pyogenes*, *Salmonella Typhi*, *Pseudomonas*

Aeruginosa и *Haemophilus Aegyptius*. Рикетсиозите се съпровождат от изразен обривен синдром, също така спирохетите *Borrelia Recurrentis*, *Borrelia Burgdorferi*, *Spirillum Minus* и лептоспирозите. Други състояния, като системни заболявания, васкулити и автоимунни нарушения, могат да протекат с неспецифични обривни прояви. Огледът на очите и конюнктивите е задължителен. Инекция на конюнктивите се установява при много вирусни инфекции, като морбили, рубеола, аденовируса, но също и при лептоспитоза. Хеморагичната конюнктивална реакция в контекста на петехиален, пурпурен или хеморагичен обрив насочват мисълта за хеморагична треска. Прояви на увеит трябва да се търсят при съмнение за саркоидоза, а хориоидит се наблюдава при хистоплазмоза и токсоплазмоза, както и болест на Still. Генерализираната лимфаденомегалия, рубеола, *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus*, *Human Immunodeficiency Virus*, болест на котешкото одрасване, сифилис, денга, хистоплазмоза и др. са с по-редки прояви на остри фебрилни синдроми. Локализираната лимфаденомегалия се наблюдава при токсоплазмоза, при ухапвания от членестоноги, микотични инфекции, вторични стрептококови инфекции. От неинфекциозните болести хематологичните неоплазми протичат с лимфаденомегалия, както и болест на Kikuchi-Fujimoto, болест на Castleman и други разнородни лимфопролиферативни нарушения. Често при физикалния преглед се пропуска огледът на щитовидната жлеза, без да се търси уголемяване, изразено напрежение или болезненост, които могат да съпътстват развитието на тиреоидит. Аускултацията на белия дроб и сърцето са базисни компоненти, с помощта на които често се поставя диагнозата пневмония, а при наличие на сърдечен шум се търси инфекциозен ендокардит. При огледа на коремната и ингвиналната област много често се установява наличието или липсата на органна мегалия и илиачна лимфаденомегалия. Спленомегалията се среща при инфекциозни и неинфекциозни състояния като лимфом, хематологично заболяване, хемолитичен синдром, инфекциозен ендокардит, грануломатозна болест, туберкулоза, саркоидоза, сифилис, кокцидиоидомикоза, малария, лайшманиоза, инфекциозна мононуклеоза, хепатит. Огледът на гениталиите и периналната област може да установи признаци за полово предавани болести, микотични инфекции, абсцеси, наличие на тести-

куларна болка, нодули насочват към *Polyarteritis Nodosa*, епидидимални нодули се свързват с дисеминирана грануломатоза. При изследването на долните крайници мисълта трябва да е насочена към търсене на варикозни промени и съответно флебит, тромбофлебит и венозна тромбоза. Снемането на подробен неврологичен статус е от значение при търсене на невроинфекция, предизвикана от вирусни, бактериални, микотични и паразитологични агенти. Освен това нарушения във визуса насочват към темпорален артериит, а установяването на друга огнищна симптоматика може да насочи към пространство-заемащи процеси или температура от централен произход.

ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Провеждането на лабораторните изследвания трябва да бъде поетапно, те трябва да се селектират, основавайки се на информацията от анамнезата и физикалния статус. При изготвянето на диагностичния план при НФС клиникът трябва да помни старото правило: „по-честата причина е атипична клинична форма на често заболяване, отколкото рядко екзотично заболяване с типична клинична картина” [25, 28, 35]. В повечето случаи неинвазивните диагностични тестове спомагат за поставяне на диагнозата при 1/4 от случаите [35].

Отклоненията в неспецифичните лабораторни тестове, оценени заедно и в контекста на конкретния диагностичен случай, ще очертаят вероятните диференциални диагнози и ще дадат насоки към провеждането на конкретни специфични тестове. При изследването на пълна кръвна картина при лица с НФС рядко се установява маркантна левкоцитоза [15]. Левкопения, ако е налична, се свързва с лекарствена индукция, вторична вирусна инфекция, колагеноза или костномозъчен проблем [28]. Данните за анемия при хронично заболяване не са в подкрепа на диагностичното търсене, тъй като възрастните пациенти по принцип страдат от хронични заболявания [31]. Броят на тромбоцитите в такива случаи би бил от по-съществена полза [15]. Тромбоцитопения се наблюдава при вирусни инфекции, лекарствено въздействие и неопластичен процес [28]. Тромбоцитозата предполага хроничен, възпалителен или инфекциозен процес, но също така и вероятност за миелодиспластичен синдром или малигнено заболяване [15].

Установяване на нормоцитоза с необяснима моноцитоза и тромбоцитоза свидетелства за хронично възпаление като ендокардит и остеомиелит, но също така и за неоплазма [14]. Неутрофилия се открива при пиогенни бактериални инфекции, амебиаза, лептоспироза, септично състояние, абсцес и много неинфекциозни състояния като тромбоемболизъм, ревматична треска, болест на Still, изострена хронична сърдечна недостатъчност и механична увреда на тъканите [33]. Състояние на неутропения се открива при много вирусни заболявания, тежък сепсис, малария, коремен тиф, бруцелоза, висцерална лайшманиоза, рикетсиоза [33]. Еозинофилия се маркира при паразитологични заболявания в стадий на инвазия на тъканите, като например при шистозомиаза (*Schistosomiasis*, *Katayama Fever*), висцерална форма на *Larva Migrans* (токсокароза), кокцидиоидомикоза или хистоплазмоза, васкулит, *Polyarteritis Nodosa* или малигнен процес [14, 15, 33]. Лимфоцитоза се среща при много хронични възпалителни и инфекциозни заболявания, но лимфопенията е много по-специфичен признак и насочва към възможността за малигнено или вирусно заболяване [15].

Базофилия в периферната кръв предполага миелопролиферативно нарушение или неоплазма [14]. Релативна лимфопения с еозинофилия или базофилия увеличават вероятността за неопластично заболяване [14].

Диференциалната кръвна картина с мануална натривка е изключително полезно и необходимо изследване при установяване на хемопатия или някои инфекциозни заболявания [33]. Такива заболявания са: малария, бабезиоза, трипанозомиаза, филариоза, лептоспироза (на тъмно зрително поле), възвратен тиф, бартонелоза, ерлихиоза, анаплазмоза, менингококцемия, хистоплазмоза, кандидемия, *Leishmania*, *Rickettsia* и *Borrelia* [23, 33].

Установяването на „реактивни вирусни” лимфоцити насочва към инфекции като *Epstein-Barr virus* (EBV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Human Herpes Virus 6* (HHV-6), а понятието абнормни лимфоцити е сигнал за малигнен процес, като например *Chronic Lymphocytic Leukemia* (CLL) или *Acute Lymphocytic Leukemia* (ALL) [14]. Наличието на миелоцити/метамиелоцити предполага проблем в костния мозък и миелоцитен процес [14]. Следователно при неясни суспектни отклонения в пълната кръвна картина и диференциалното броене

и съмнение за хематологично заболяване се преценява необходимостта от изследване на костен мозък. При натривка от стерилна пункция може да се оцени вероятността за грануломатозно заболяване (туберкулоза, хистоплазмоза, саркоидоза), карциноматоза и хемофагоцитен синдром [35].

Установяване стойностите на скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) е неизменна част от протокола за действие при среща с НФС, въпреки че тя е чувствителен и твърде неспецифичен показател [14, 23]. Много нарушения протичат с увеличено СУЕ, но няколко са състоянията при които има стойности > 100 mm/ч: ендокардити, остеомиелити, абсцеси, лекарствено индуцирана треска, колагенози и малигнени заболявания [14, 15]. Например комбинацията повишено СУЕ и анемия при хронична болест при пациенти над 50-годишна възраст често се асоциира с гигантоклетъчен артериит или полимиалгия ревматика [23]. За болест на Still ще има съмнение при завишено СУЕ, левкоцитоза, анемия, придружени от артралгия, полисерозит (плеврит, перикардит), лимфаденопатия, спленомегалия и обрив [23]. Не трябва да се забравя, че по-ниските стойности на СУЕ също имат своето диагностично значение [15]. Например при туберкулозата този показател рядко превишава 70 mm/ч, при тазововъзпалителна болест (ТВБ), апендицит и дивертикулит обикновено стойностите са около 50-70 mm/ч, а при нарушения на горните отдели на гастроинтестиналния тракт (напр. гастрит) СУЕ не превишава 50 mm/ч [15]. Не трябва да се забравя, че освен високите стойности на СУЕ за патогномонични се приемат и резултати, близки до нулата (напр. СУЕ около 1-2 mm/ч предполага трихинелоза при пациент с НФС и миозит) [15]. При търсенето на остро инфекциозно състояние и/или активен възпалителен процес като индикатор се използва почувствителният и специфичен маркер на острофазовия отговор: *C-reactive protein* (CRP) [23].

Завишените стойности на *ангиотензин-конвертиращия ензим* (ACE) акцентират върху възможността за наличие на саркоидоза [23].

Увеличените стойности на Alkaline Phosphatase/Gamma-Glutamyl Transferase (AP/GGT) предполагат първично или метастатично засягане на черния дроб или неспецифичен инфилтративен процес като абсцес, стеатозен черен дроб, обструкция на жлъчните пътища или други причини

[14]. Докато завишените стойности на чернодробните трансаминизи предполагат вирусен процес, CMV, лекарствено индуцирани хепатити [15].

Серумната протеинова електрофореза е полезен тест при пациенти с НФС. Установяването на нарушения като поликлонална гамапатия или моноклонални спайкове е от изключителна важност при някои малигнени и ревматологични заболявания [14]. Наличието на моноклоналност предполага мултиплен миелом и болест на Waldenstrom [14, 15]. Поликлонална гамапатия предполага нарушения в Т- и В-лимфоцитната функция [14]. При пациент със сърдечен шум и поликлоналност може да се подозира атриален миксом [14]. Елевация в съотношението на α_1/α_2 глобулините говори за колагеноза или неоплазма [15].

Обикновено стойностите на феритина се използват като индикатор за нивото на железните запаси, но също така се интерпретират като острофазов реагент при възпаление [29]. Когато стойностите му са завишени (като изключим състоянията на хемохроматоза и трансфузия), трябва да се имат предвид причини като: системен лупус еритематозус (СЛЕ), болест на Still (при възрастни), чернодробни болести, хемофагоцитен синдром, хематологични заболявания, опортунистични инфекции при HIV позитивни лица и др. [29]. Тъй като серумният феритин е свързан с възпалителния отговор, то съответно се покачва при хронични възпаления (като бъбречни и хематологични заболявания), ревматоиден артрит и/или други автоимунни нарушения [29]. Проучвания на Seong Eun Kim и сътр. от Chonnam National University Medical School (Gwang Ju, Korea), публикувани в *Disease Markers* (IF₂₀₁₃: 2.174), установяват, че серумният феритин би могъл да се използва като маркер за диференцирането на инфекциозни от неинфекциозни заболявания [29]. При последните се наблюдава значително завишаване на стойностите на феритина, които кореспондират с хроничен процес. Резултатите на Seong Eun Kim и сътр. установят оптимален „cut-off“ на серумния феритин > 561 ng/mL като предиктор за неинфекциозна причина на НФС (хематологични заболявания и неинфекциозни възпалителни нарушения) [29].

Прокалцитонинът (PCT) е прекурсор на хормона калцитонин, продуциран от С-клетките на щитовидната жлеза или невроендокринните клетки на белия дроб или тънките черва [29]. Въпреки че при

нормално физиологично състояние само няколко молекули PCT се отделят в циркулацията, при инфекции и/или системен възпалителен отговор се покачва нивото на молекулите в общата циркулация. Проучванията на *Seong Eun Kim* и сътр. установяват статистически значима зависимост на наличието на бактериемия и завишени стойности на PCT при „cut-off“ > 0.5 ng/mL, съответно стойности < 0.4 ng/mL отхвърлят вероятността за бактериемия [29].

Общото изследване на урината е задължителен компонент при диагностичния алгоритъм поради факта, че уринарните инфекции са честа причина за фебрилно заболяване дори и без прояви на локализираните симптоми от отделителната система [33]. Наличието на микроскопска хематурия може да се свърже с доброкачествена простатна хипертрофия, тумор на пикочния мехур или хипернефром [14]. Паралелно с общото изследване на урината се осъществява микробиологично изследване с цел търсене на конкретен причинител, включително за микобактерии и микози [23, 33].

През 1997 г. в **Journal of Infectious Diseases** (IF₂₀₁₃: 5.778) холандска група автори, ръководена от *Elisabeth M. H. A. de Kleijn*, публикуват резултатите от проспективно проучване на извършено измерване на концентрацията и *ex vivo* продукцията на пирогенните цитокини [16]. *Elisabeth M. H. A. de Kleijn* и сътр. установяват следните данни: а) пациентите с инфекции са имали по-високи плазмени нива на Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1ra) и Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α); б) пациентите с неоплазми – по-високи нива на Interleukin-1 beta (IL-1 β) и IL-1ra, както и ниска *ex vivo* продукция на TNF- α ; в) при пациентите с неинфекциозни възпалителни заболявания има слабо синтезиране на TNF- α [16]. Следователно авторите заключават, че се установяват слаби промени в циркулиращите плазмени концентрации и *ex vivo* продукцията на пирогенни цитокини при НФС, но измерванията на конкретните стойности не са от полза при диагностичния процес и поставянето на окончателната диагноза.

В проучване на *Per Engervall* и *Birger Andersson* се оценява ролята на неоптерина и нивото на цитокините при случаи на фебрилна неутропения при хематологични нарушения [21]. Резултатите установяват, че нивото на серумния неоптерин достига пикови стойности на 2-рия-4-тия час от фебрилната реакция и базисни нива след 12-ия час [21]. Установява се покачване на стойности-

те на неоптерина при поява на фебрилитет при лица с неутропения, като не се открива зависимост между стойностите на неоптерина и културалния резултат (Грам-положителни или Грам-отрицателни микроорганизми). В несигнификантен процент от случаите на бактериално негативните фебрилни неутропени се отчитат покачване на стойностите на неоптерина и ниски цитокинови нива. Това най-вероятно се свързва с наличие на окултни небактериални инфекции [21].

Вземането на хемокултури (включително и за анаеробни инфекции) е задължително при НФС. Освен за банална микрофлора се прави посявка и за микобактерии, микози и за микроорганизмите от групата HACEK (*Haemophilus* sp., *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) [23]. Спазването на правилата за вземане, съхранение и транспортиране на кръвта е от решаващо значение за получаването на достоверен резултат.

Директна микроскопия и културално изследване на храчка е необходимо да се извърши при клинични прояви на засягане на дихателните пътища [23]. При наличието на съответни признаци от други органи и системи се вземат секрети, екскрети, материал от стерилни среди за микробиологична посявка, като например фецес, носен секрет, очен секрет, ликвор, плеврална течност, перитонеална течност и др. [35]. Серологичните изследвания за патогенни микроорганизми и различни ревматологични нарушения спомагат за поставянето на диагнозата. В подкрепа на диагностичното дирене за заболявания на съединителнотъканната система и васкулити са: Antinuclear Antibodies (ANA), *Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies* (pANCA), *Cytoplasmic ANCA* (cANCA), *Rheumatoid Factor* (RF), *Anti-Double Stranded DNA* (anti-dsDNA), нивото и съотношението на серумните глобулини [23]. Като скринингов метод за туберкулоза се прилага пробата Манту, но трябва да се има предвид, че резултатът от теста може да бъде отрицателен при имунокомпрометирани състояния като милиарна туберкулоза, саркоидоза, болест на Ходжкин, малнутриция или СПИН [23].

Тестът с *Naprosyn* е полезен метод за диференциране на инфекциозно от неинфекциозно нарушение [14]. За повлияване на фебрилните пристъпи се прилага *Naprosyn* в продължение на три дни и ако се установи бързо и трайно понижаване на фебрилитета, се предполага, че причината за

температурната проява е неопластичен процес [14]. И обратното, ако след приема на *Naprosyn* се обективизира лекостепенно понижаване на температурата или понижаване липсва, то тогава фебрилитетът се дължи на инфекциозен агент [14]. Този тест е полезен при пациенти с подлежащи онкологични заболявания, като мултиплен миелом и *Chronic Lymphocytic Leukemia* (CLL), които са склонни към развитие на вторични инфекциозни усложнения, при които е трудно да се прецени дали температурата се дължи на подлежащото заболяване или на насложена инфекция [14].

ПРОТОКОЛИ ЗА ДЕЙСТВИЕ ПРИ НФС

Всяка една от четирите групи НФС (класическо, нозокомиално, при имунен дефицит, при HIV инфектирани лица) има самостоятелна диференциална диагноза, базирана на отделните характеристики и особености на популацията във всяка група НФС [39]. Ето защо не може да има единен общ подход за действие при всички групи НФС. Да, групите етиологични причини са едни и същи, но с различно разпределение и превалиране във всяка една от тях. Универсален диагностичен алгоритъм за НФС не е възможно да се осъществи и няма да бъде достатъчно полезен, тъй като диагностичният подход се ръководи на първо място от индивидуалните особености на всеки конкретен случай, които до голяма степен са зависими от географските, социално-икономическите фактори и техническите възможности на конкретната лечебна база [28].

Въпреки посочените по-горе затруднения изготвянето на алгоритъм при среща с НФС е необходимо в настоящата медицинска работа, с цел да има единно поведение и сходна последователност на действията, за да не се допускат грешки както от субективен, така и от обективен характер. Има няколко описани диагностични алгоритъма и подхода за поведение при НФС, като всички те са експериментално базирани.

Протокол на Elisabeth M. H. A. de Kleijn и сътр.: Един от базисните диагностични протоколи се основава на проучване на *Elisabeth M. H. A. de Kleijn* и сътр., публикувано в **Medicine (Baltimore)** (IF₂₀₁₃: 4.867) като изводите са базирани на обследване на 167 пациенти с НФС в Холандия [17, 18]. Започва се с подробна анамнеза и физикален статус и осъществяване на пакет от задължителни лабораторни изследвания. От получените резул-

тати се сформират така наречените *потенциални диагностични насоки* (ПДН). При наличието на такива насочващи фактори се изгражда диференциалната диагноза и се провеждат съответните специфични изследвания. При липсата на ясно изявиени ПДН или когато те са подвеждащи (лъжливи), пациентът подлежи на скринингов двуетапен диагностичен протокол. Сред 162-ма (97%) от пациентите са установени ПДН, като подвеждащите се презентират при 61 лица [17, 18]. Вероятността за достигане на диагнозата при лицата с налични ПДН не е сигнификантно по-голяма, отколкото при хората с липсващи ПДН, вероятно поради големия дял на подвеждащи (лъжливи) ПДН. Всички други ПДН нямат сигнификантно различие при случаите на поставена диагноза и при тези без установена причина за НФС. Скрининговият двуетапен диагностичен протокол е използван при 43 лица, като е бил от полза при 10 от тях [17, 18]. Значимостта на приложените серологични, микробиологични, ендокринологични и имунологични изследвания е нулева, което навежда на мисълта, че те трябва да се прилагат само при наличие на определени насочващи фактори. Приложението на ехокардиография, сцинтиграфия и други изобразителни методи не е било от полза при случаите, когато липсват ПДН. При случаите на анемия и завишени чернодробни ензими без други ПДН, използването на чернодробна биопсия е с ниска значимост за крайния резултат, докато стерналната пункция е безрезултатна. Чревната биопсия не е спомогнала в това проучване за поставяне на диагнозата [17, 18]. При случаите на цервикална и ингвинална лимфаденомегалия биопсията на лимфен възел е без резултат, докато при генерализирана лимфаденомегалия провеждането на биопсия е довело до положителен резултат при 79% от изследваните лица [17, 18]. Както се вижда от това проучване, търсенето на ПДН е важен компонент в диагностичния протокол, въпреки че в много от случаите тези ПДН са подвеждащи. Директният диагностичен подход, базиран на ПДН, получаването на допълнителна информация чрез повтаряне на анамнезата и задълбочен физикален преглед остават най-ефективните и статистически значими подходи при разрешаване на проблема НФС [13, 17, 18]. В случаите, когато след провеждане на задължителните изследвания не се установи причина, се преминава към скрининговите процедури като: 1) **в ранния етап на диагностичния процес** – тем-

порална биопсия при лица > 55-годишна възраст, фундоскопия, серология (Western Blot) за *Yersinia enterocolitica*, серум за криоглобулин; 2) **в късния етап на диагностичния процес** – костномозъчна биопсия, чернодробна биопсия, КАТ на абдомен и гръден кош [17, 18]. Повторението на цялостната история на медицинското страдание, физикалния преглед, реализирането на основните задължителни лабораторни изследвания и изчакване за поява на нови ПДН **е по-добрият вариант на действие при НФС, отколкото да се назначават много скринингови изследвания с надеждата нещо да излезе положително** [17, 18]! Симптоматична терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) може да помогне в такива ситуации [18]. В редките случаи, когато се прояви влошаване на състоянието в периода на изчакване, се предприемат допълнителни диагностични изследвания или се провежда емпирично лечение с антибиотик, кортикостероиди или туберкулостатици [17, 18].

Протокол на Chantal P. Bleeker-Rovers и сътр.: През 2007 г. отново холандски изследователи, ръководени от *Chantal P. Bleeker-Rovers*, осъществяват обширно мултицентрично проучване на НФС в една университетска и пет областни болници, като се оценява и значимостта на FDG-PET/CT (FluoroDeoxyGlucose-Positron Emission Tomography/Computer Tomography) и мястото му в диагностичния протокол [11]. Осъществява се анализ на 73 лица с НФС за периода 2003-2005 г., като за включващи критерии са използвани публикуваните преди това в дефиницията за НФС в предходния обзор от *Dr. Bleeker-Rovers* [9, 11]. Основните правила са същите, както и базираните по-горе: обстойна анамнеза, физикален статус, задължителни лабораторни изследвания и формулиране на ПДН. Разликата с предложението през 2005 г. алгоритъм [9] идва от бурното развитие и познание за ролята на FDG-PET/CT и идеята за минимизиране на инвазивните изследвания [11]. В сравнение с предходния протокол тук в първия етап на диагностичните тестове се осъществява само изследване на серумното ниво на криоглобулините, като приложението на специфичните тестове е базирано на епидемиологичната местна обстановка и наличните ПДН. При липса на поставена диагноза се преминава към образен метод на търсене на причината. Има се предвид провеждането на FDG-PET в ранния етап на диаг-

ностичния процес с цел сканиране на цялото тяло и локализиране на вероятния процес в организма. Тук е другата разлика с предходния алгоритъм [9], че сцинтиграфското изследване е изцяло заменено от FDG-PET с цел да се определи ролята му в диагностичния панел [11]. При получаване на абнормен резултат се предприемат съответните прицелни изследвания за потвърждаване или отхвърляне на патологичния резултат с цел поставяне на диагнозата. При лицата с персистираща температура и нормален или фалшиво позитивен резултат от FDG-PET се отива на второ ниво на диагностични изследвания, а именно: костномозъчна биопсия, биопсия на темпоралните артерии при лица > 55 г., фундоскопия, КАТ на абдомен и на гръден кош [11]. При пациенти с възвръщаща се температура FDG-PET се провежда по време на симптоматичната фаза. При тези лица втората стъпка от диагностичния панел се осъществява, когато са налице ПДН за инфекция, васкулит, системно заболяване, малигнени нарушения или при влошаване състоянието на пациента [11]. Ако след двете нива на диагностично обследване все още няма установена причина за фебрилитета, поведението се определя от клиничното състояние на пациента. Ако се отчита влошаване във физикалния статус, се продължават диагностичните тестове и се обсъжда стартиране на емпирично лечение с антибиотици, кортикостероиди и туберкулостатици. Ако пациентът е в стабилизирано състояние, се оставя на клинично наблюдение за проява на нови ПДН, като може да се обмисли терапия с НСПВС. Така структурираният алгоритъм е приложен при 75 случая на НФС, като от тях две лица се отказват да участват в проучването и съответно анализите са на база 73-ма пациенти [11]. Установените причини са, както следва: инфекции (16%), неоплазми (7%), неинфекциозни възпалителни заболявания (22%), разнородни причини (4%) и недиагностицирани (51%) [11]. Общо са установени 1064 ПДН, като най-честите са: загуба на тегло, мускулна слабост, кожни промени, предхождаща медицинска патология, затруднено дишане, гръдна болка, абдоминална болка, артралгия, сутрешна скованост, абнормна аускултаторна находка на белия дроб, завишена LDH (лактатдеhidрогеназа), анемия, левкоцитоза, отклонения в уринарното изследване, абнормна рентгенография на бял дроб [11]. Не се установява сигнификантна разлика между случаите с

диагноза и тези без установена диагноза. Средно по 15 ПДН се падат на пациент, от които 81% са подвеждащи, а оставащите 19% имат отношение за поставянето на диагнозата, но при нито един пациент няма само един насочващ фактор, който да постави диагнозата [11]. От анализа се установява, че сигнификантните предиктори за поставяне на диагнозата са: продължаваща температура, продължителност на фебрилния синдром < 180 дни, увеличени стойности на СУЕ, CRP или LDH, левкопения, тромбоцитоза, абнормен резултат от КАТ на гръден кош и абнормен FDG-PET [11]. В заключение, *Chantal P. Bleeker-Rovers* и сътр. предлагат:

- приложението на серологични тестове е абсолютно безполезно при липса на ПДН за инфекция;
- в ранната фаза се изследват криоглобулини, последвани от FDG-PET;
- в късната фаза се провеждат КАТ на абдомен и гръден кош, костномозъчна биопсия и биопсия на темпоралните артерии при лица > 55 г.;
- всички други скринингови диагностични процедури са излишни.

Най-разумният подход е да се изчака, да се повтори анамнезата, физикалният статус и да се търсят нови ПДН, вместо **множество скринингови изследвания с надеждата нещо абнормно да се намери** [11]! В случаите, когато температурата продължава и диагнозата остава неясна, може да се опита симптоматична терапия с НСПВС [11]. Останалите емпирични терапевтични средства (антибиотици, кортикостероиди и туберкулостатици) е уместно да се прилагат само при влошаване на състоянието [11].

Протокол на *Yasar Kucukardali* и сътр.: Турска група автори през 2008 г. публикуват своите резултати от мащабно мултицентрично проспективно проучване на НФС [32]. За периода 2003-2004 г. са анализирани 154 лица от 12 третокласни болници в Турция, като пациентите покриват критериите за НФС [32]. В статията е разписан подробно приложеният диагностичен протокол на действие при среща с НФС. Както е видно от табл. 2, подходът е структуриран на два етапа, като основите са отново подробната анамнеза и добре проведенният физикален преглед. В първа фаза се провеждат паралелно насочени диагностични тестове за търсене на най-честите причини за НФС от четирите групи. След първата фаза на

диагностично обследване, обусловена от неинвазивни тестове и образни изследвания, при липса на установена причина се преминава към втора фаза на диагностика. В нея също са заложили провеждането на специфични микробиологични, серологични и имунологични тестове, както и разширени образни изследвания за търсене на по-редки причини за НФС. При неуспех на неинвазивните методи на диагностика се прибегва към инвазивни способности като различни видове биопсични процедури, ендоскопски изследвания и лапароскопия/лапаротомия. След така приложеният подробен и обширен протокол на действие авторите установяват: 34.4% инфекции, 30.5% неинфекциозни възпалителни заболявания, 14.3% неоплазми, 5.2% разнородни причини за НФС и 15.6% недиагностицирани случаи [32]. Според *Yasar Kucukardali* и сътр. резултатът за недиагностицираните лица е твърде голям, въпреки обстойния диагностичен протокол на действие. От общия брой приложени диагностични тестове честотата на позитивния резултат остава ниска за имунологичните и микробиологичните тестове, съответно 12.8 и 4.2% [32]. Микробиологичните серологични тестове имат диагностична специфична стойност от 30% в групата на инфекциите, а имунологичните серологични тестове имат диагностична значимост в 17% при групата на неинфекциозните възпалителни заболявания [32].

Протокол на *Tom E. Fletcher* и сътр.: Последният публикуван диагностичен протокол е от европейски автори, публикуван е през 2013 г. и концентрира в себе си описаните по-горе тенденции и базисни концепции [22]. При дефиницията за НФС се запазват условията за стойностите и продължителността на фебрилната реакция, като се изисква стриктно изпълнение на минимален количествен панел от лабораторни изследвания, за да се нарече клиничният случай НФС. От публикувания през 2007 г. панел [11], към последната версия от 2013 г. е добавено изследването за HIV в контекста на съществуващата пандемия от HIV/СПИН и многообразните клинични прояви на това заболяване (фиг. 2). Също така авторите предлагат още в началото на диагностичното обследване да се извърши фундоскопия и изследване на криоглобулини. Отново в началния етап се изключват състоянията на изкуствена, фалшива пирексия и лекарствено медирана треска. Установяват се наличните ПДН и се провеждат прицелни специ-

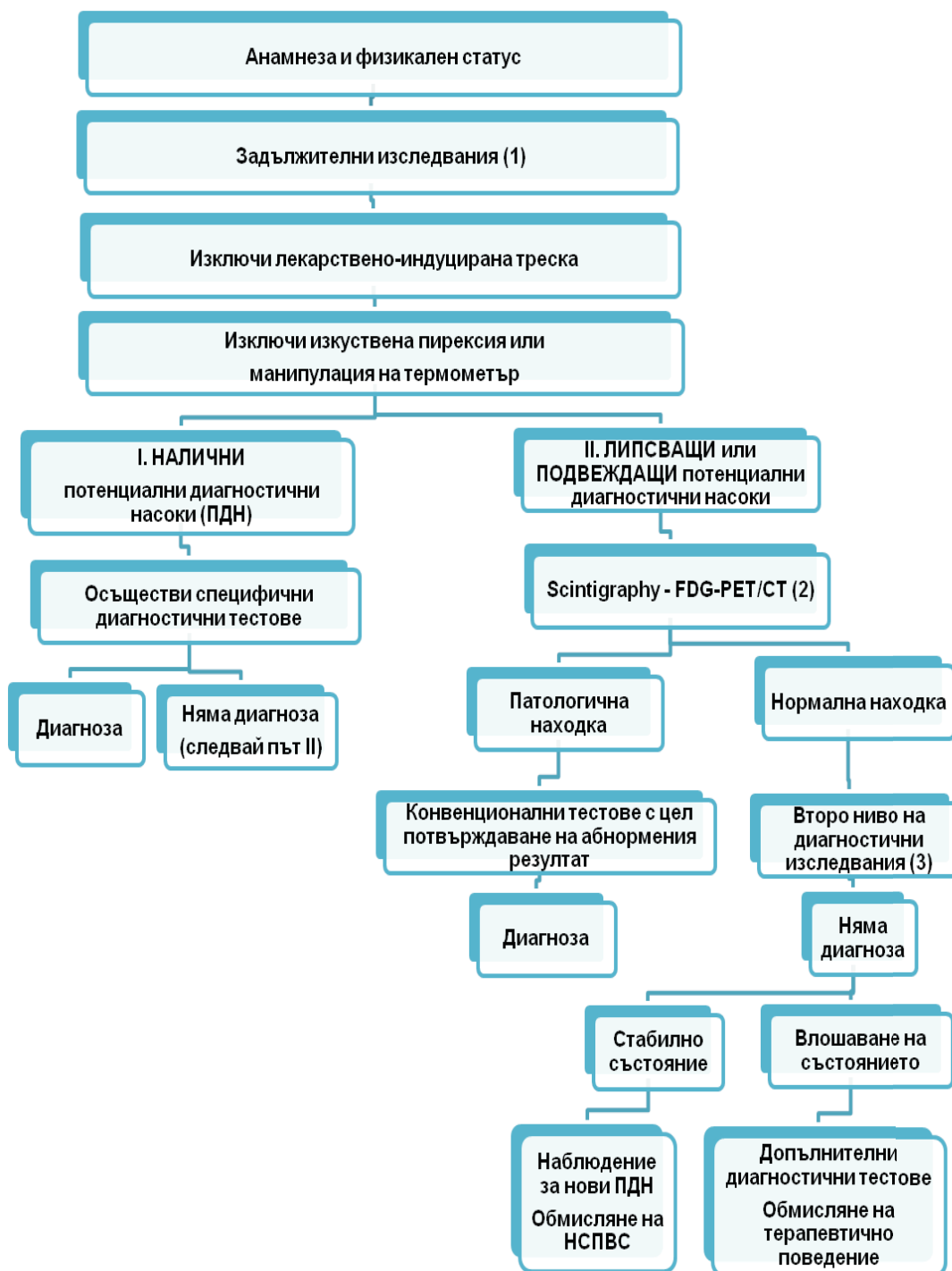
Таблица 2. Диагностичен протокол при НФС [32]

Анамнеза, настоящи оплаквания, фамилна анамнеза
Подробен и задълбочен физикален преглед
При наличие на потенциални диагностични насоки, да се приложат подходящи диагностични тестове. Ако няма диагностични насоки, стартирайте диагностичния протокол с първа фаза от диагностичните тестове. При липса на диагноза при приложение на първа фаза от протокола, продължи с втора фаза от диагностични тестове
Окончателна диагноза се поставя с положителна серология или положително културално изследване или хистологичен резултат. При някои случаи: – чрез изключване на други предполагаеми диагнози – чрез положителен отговор от приложението на специфична терапия или – чрез наблюдение върху клиничното протичане на болестта
Първа фаза от диагностичния протокол: Пълна кръвна картина с диференциално броене, СУЕ Общо изследване на урина Кръвна захар, CRP, AST, ALT, GGT, LDH, AP, CPK, общ и директен билирубин, албумин, тотален протеин, урея, креатинин, пикочна киселина, Na, K, Ca HBsAg, CMV IgM, EBV IgM RF, ASO, ANA, ds-DNA, TSH, Манту Brucella agglutination, Salmonella agglutination, хемокултури, урокултура, копрокултура, микроскопия на фецес, културално изследване на хрчка (включително и за КУБ) Рентгенография на бял дроб Абдоминална ехография
Втора фаза от диагностичния протокол: Протеинова електрофореза, криоглобулини, ангиотензин-конвертазен ензим, амилаза, PSA ANCA, IgG, IgA, IgM, ENA панел (anti-Sm, anti-RNP, anti-La, anti-Ro, anti-Scl70), C3, C4 Изследване за Mycoplasma, Toxoplasma, Treponema, Yersinia, HIV, HCV Микрозомални антитела, тиреоглобулин, fT3, fT4, плазмено ниво на кортизол, изследване на VMA (Vanillylmandelic acid) в 24-часова урина Ехокардиография, фундоскопия КАТ на абдомен, малък таз и гръден кош Рентгенография на синуси Преглед на зъбния статус Чернодробна биопсия, биопсия на лимфен възел, темпоралните артерии, щитовидна жлеза Ректосигмоидоскопия, контрастно изследване с бариева каша Левкоцитна скintiграфия Лапароскопия, лапаротомия

Адаптирано от: 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.

фични тестове. При липса на резултат се провеждат скintiграфия или FDG-PET/CT. Целта е там, където е достъпен, FDG-PET/CT да се приложи в началото на диагностичния процес и евентуално скintiграфията да се осъществи след провеждането на втория етап на диагностично търсене. Към този етап остават допълнителните образни изследвания като КАТ на абдомен и гръден кош, костномозъчна биопсия и биопсия на темпоралните артерии. Винаги трябва да се има предвид, че назначаването на специфични диагностични тестове се базира на ПДН и на местната епиде-

миологична обстановка. При суспекция за ендокардит се препоръчва провеждането на трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ), а не толкова трансторакална ехокардиография (ТТЕ) поради по-добри параметри на чувствителност (ТЕЕ/ТТЕ: 95-100%/63%) и специфичност (ТЕЕ/ТТЕ: 98%/98%) за първата [22]. И при този протокол са в сила изводите за минималните диагностични скринингови изследвания, ранното приложение на FDG-PET/CT, предприемането на стратегия на изчакване и клинично наблюдение за поява на нови ПДН.



Адаптирано от: Fletcher, T. E. et al. Fever. – *Medicine*, 41, 2013, № 2, 70-76. 1. СУЕ/CRP, Hb, PLT, WBC и диференциално броене, електролити, креатинин, общ белтък, протеинова електрофореза, AP, AST, ALT, LDH, CPK, ANA, RF, общо изследване на урина, хемокултури (n = 3), урокултура, рентген на бял дроб, абдоминална ехография, Манту, HIV тест. Може да се добави изследване на криоглобулини и фундоскопия. 2. ⁶⁷Gallium citrate, ¹¹¹Indium-или ^{99m}Techneium-маркирани левкоцити или FDG-PET. Поради добрите характеристики на FDG-PET/CT смятаме, че конвенционалните сцинтиграфски изследвания ще бъдат заменени от FDG-PET/CT (там, където е наличен). FDG-PET/CT може да се извърши след първо ниво на диагностични изследвания, а сцинтиграфските методи след второ ниво на диагностични изследвания. 3. Второ ниво на диагностични изследвания са биопсия на темпоралните артерии при пациенти над 55 години, костномозъчна биопсия, КАТ на абдомен и гръден кош.

Фиг. 2. Протокол за действие при НФС [22]

Библиография

1. Баймакова, М., К. Плочев, Г. Попов, Р. Михайлова и В. Ковальова. Клинични, лабораторни и диагностични характеристики на пациенти с фебрилен синдром. – Мед. преглед, **49**, 2013, № 2, 47-54.
2. Баймакова, М., К. Плочев, Й. Димова, Г. Попов, Р. Михайлова и П. Чобанова. Неясно фебрилно състояние и токсоплазмоза: клинични случаи. – Обща мед., **16**, 2014, № 4, 43-48.
3. Диков, И. Продължително фебрилно състояние. – Епидемиол., микробиол. и инф. бол., **27**, 1990, № 4, 1-6.
4. Константинова, Л. Неясни температурни състояния. С., Мед. и физк., 1989, 29-37.
5. Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина. – Наука инфектол./паразитол., **1**, 2010, № 1, 40-43.
6. Aduan, R. P. et al. Prolonged fever of unknown origin (FUO): a prospective study of 347 patients. – Clin. Res., 1978, № 26, 558 (abstract).
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. Bleeker-Rovers, C. P. et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. – Medicine (Baltimore), **86**, 2007, № 1, 26-38.
12. Bryan, C. S. et al. Fever of unknown origin: is there a role for empiric therapy? – Infect. Dis. Clin. N. Am., **21**, 2007, № 4, 1213-1220.
13. Cunha, B. A. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. – Infect. Dis. Clin. N. Am., **21**, 2007, № 4, 1137-1187.
14. Cunha, B. A. Fever of unknown origin in malignancies. – In: Fever of Unknown Origin. B. A. Cunha (ed). 1st ed., Informa Healthcare, 2007, 27-34.
15. Cunha, B. A. Nonspecific tests in the diagnosis of fever of unknown origin. – In: Fever of Unknown Origin. B. A. Cunha (ed). 1st ed., Informa Healthcare, 2007, 151-158.
16. De Kleijn, E. M. H. A. et al. Circulating and ex vivo production of pyrogenic cytokines and interleukin-1 receptor antagonist in 123 patients with fever of unknown origin. – J. Infect. Dis., **175**, 1997, № 1, 191-195.
17. De Kleijn, E. M. H. A. et al. Fever of unknown origin (FUO): I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. – Medicine (Baltimore), **76**, 1997, № 6, 392-400.
18. De Kleijn, E. M. H. A. et al. Fever of unknown origin (FUO): II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. – Medicine (Baltimore), **76**, 1997, № 6, 401-414.
19. Durack, D. T. et al. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. – Curr. Clin. Top. Infect. Dis., 1991, № 11, 35-51.
20. Elko, L. M. et C. S. Bryan. Empiric therapy in fever of unknown origin: a cautionary note. – In: Fever of Unknown Origin. B. A. Cunha (ed). 1st ed., Informa Healthcare, 2007, 229-235.
21. Engervall, P. et al. High serum neopterin and low cytokine values may indicate a non-bacterial etiology for fever of unknown origin in neutropenic patients. – Clin. Microbiol. Infect., **4**, 1998, № 9, 491-496.
22. Fletcher, T. E. et al. Fever. – Medicine, **41**, 2013, № 2, 70-76.
23. Gelfand, J. A. et M. V. Callahan. Fever of unknown origin. – In: Harrison's Principles of Internal Medicine. A. S. Fauci, E. Braunwald, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo (eds). 17th ed., McGraw-Hill, 2008, 130-135.
24. Gregson, A. L. et P. A. Mackowiak. Pathogenesis of fever. – In: Infectious Diseases. J. Cohen, W. G. Powderly et S. M. Opal (eds). 3rd ed., Elsevier, 2010, 673-678.
25. Hayakawa, K. et al. Fever of unknown origin: an evidence-based review. – Am. J. Med. Sci., **344**, 2012, № 4, 307-316.
26. Hersch, E. C. et al. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. – Am. Fam. Physician, **90**, 2014, № 2, 91-96.
27. Horowitz, H. W. Fever of unknown origin or fever of too many origins? – N. Engl. J. Med., **368**, 2013, № 3, 197-199.
28. Kaya, A. et al. The management and the diagnosis of fever of unknown origin. – Expert. Rev. Anti. Infect. Ther., **11**, 2013, № 8, 805-815.
29. Kim, S. E. et al. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin. – Dis. Markers, **34**, 2013, № 3, 211-218.
30. Knockaert, D. C. et al. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. – J. Intern. Med., **253**, 2003, № 3, 263-275.
31. Kosmin, A. R. et B. Lorber. Specific tests in the diagnosis of fever of unknown origin. – In: Fever of Unknown Origin. B. A. Cunha (ed). 1st ed., Informa Healthcare, 2007, 159-208.
32. 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.
33. Lambert, H. Clinical approach to acute fever. – In: Infectious Diseases. J. Cohen, W. G. Powderly et S. M. Opal (eds). 3rd ed., Elsevier, 2010, 679-687.
34. Mackowiak, P. A. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. – In: Principles and Practice of

- Infectious Diseases. G. L. Mandell, J. E. Bennett et R. Dolin (eds). 7th ed., Elsevier, 2010, 765-778.
35. Mackowiak, P. A. et D. T. Durack. Fever of unknown origin. – In: Principles and Practice of Infectious Diseases. G. L. Mandell, J. E. Bennett et R. Dolin (eds). 7th ed., Elsevier, 2010, 779-789.
36. 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.
37. Petersdorf, R. G. et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. – Medicine (Baltimore), **40**, 1961, № 1, 1-30.
38. Rigante, D. et al. A roadmap for fever of unknown origin in children. – Int. J. Immunopathol. Pharmacol., **26**, 2013, № 2, 315-326.
39. Roth, A. R. et al. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. – Am. Fam. Physician, **68**, 2003, № 11, 2223-2228.
40. Sherman, J. M. et al. Current challenges in the diagnosis and management of fever. – Curr. Opin. Pediatr, **24**, 2012, № 3, 400-406.
41. Tolia, J. et al. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. – Infect. Dis. Clin. N. Am., **21**, 2007, № 4, 917-936.
42. Varghese, G. M. et al. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. – Br. Med. J. (BMJ), **341**, 2010, c5470.
43. Woodward, T. E. The fever pattern as a clinical diagnostic aid. – In: Fever: Basic Mechanisms and Management. P. A. Mackowiak (ed). 2nd ed., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, 215-236.

✉ 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



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
 ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2015

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	2	20
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	16
Ендокринни заболявания	3	21
Медицински мениджмънт и здравна политика	4	28
Медицински преглед	6	48
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	4	32
Сестринско дело	3	24
Съвременна стоматология	3	30
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

За контакти:

Д. Андреева, Сн. Стоянова, Й. Везирова

ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ

(сградата пред Администрацията на Александровска болница)

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

☎ (02) 952-59-20, 952-05-15, 952-16-45, 952-23-93

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка ЦМБ – IBAN BG 31 ВРВІ 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, ВІС код: ВРВІВGSF, ЕИК 8313857370087.