

ДИСКУСИЯ
DISCUSSION

**НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ – ПЪРВИ ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ
ЗА БЪЛГАРИЯ**

М. Баймакова, Г. Попов, Р. Андонова, В. Ковалъова, И. Диков и К. Плочев

Катедра по инфекциозни болести, ВМА – София

**FEVER OF UNKNOWN ORIGIN – FIRST DIAGNOSTIC ALGORITHM
FOR BULGARIA**

M. Baymakova, G. Popov, R. Andonova, V. Kovaleva, I. Dikov and K. Plochev

Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. Неясното фебрилно състояние (НФС) е изключително интересен медицински проблем. Изисква от лекаря задълбочени познания в различни медицински направления – инфекциозни болести, ревматология, онкология, нуклеарна медицина и др. Причините за НФС могат да бъдат над 200 различни заболявания, поради което диагностиката при тези състояния е от съществена важност. Целта на настоящата статия е да се представи първият за България диагностичен алгоритъм на поведение при НФС.

Ключови думи: неясно фебрилно състояние, диагностика, инфекции, неинфекциозни възпалителни заболявания, неоплазми

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

Abstract. Fever of unknown origin (FUO) is an interesting medical problem. The solving of this condition requires a profound and diverse medical knowledge in the fields of infectious diseases, rheumatology, oncology, nuclear medicine and others. The causes of FUO are more than 200 diseases wherefore the existence of diagnostic algorithm is significant and practical. The aim of the study is to present the first Bulgarian diagnostic protocol in case of fever of unknown origin.

Key words: fever of unknown origin, diagnostics, infectious diseases, non-infectious inflammatory diseases, neoplasms

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

Неясното фебрилно състояние (НФС) е интригуваща и предизвикателна част от медицинската наука. За първи път НФС е дефинирано през 1961 г. от американските изследователи *Robert G. Petersdorf* и *Paul B. Beeson* [29]. Тридесет години по-късно *David T. Durack* и *Alan C. Street* променят частично определението за НФС на *Petersdorf* и *Beeson*, а също така дефинират четирите вида НФС [26]. След 2007 г. холандската професорка

Chantal P. Bleeker-Rovers доразвива и усъвършенства дефиницията за НФС [21-23].

До 2012 г. в България е работено съвсем ограничено върху температурата с неизвестен произход. Има публикувани няколко обзора, една монография и описание на единични клинични случаи [12-16]. След 2012 г. научноизследователски екип от ВМА – София, активно работи върху НФС като реализира първите за страната ретроспективни и проспективни проучвания [1-11, 17-19].

Целта на настоящата статия е да бъде представен първият за България диагностичен алгоритъм на поведение при НФС.

ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ НФС

През последните години активно се изработват и впоследствие се усъвършенстват диагностичните протоколи на действие при случай на НФС. Както се посочва в научната литература, общите рамки на поведение при известните алгоритми са сходни [1, 2, 20-25, 27, 28, 30]. В изготвянето на подход на действие при среща с НФС, от различни научни колективи, се следват следните базисни рамки [1, 2, 20-25, 27, 28, 30]:

- Изясняване на определението (включващи и изключващи критерии).

- Основен принцип на подробна детайлна анамнеза и цялостен физикален преглед.

- Извеждане на *Потенциални диагностични ключове* (ПДК)/*Потенциални диагностични насоки* (ПДН), които да насочат към вероятната диагноза. Под ПДК/ПДН се разбират симптоми, локализиращи признаци и други нарушения/патологична находка, които са насочващи в диагностичния процес и спомагат за поставянето на окончателната диагноза [1, 2, 21-23, 24, 25].

- Базирано на наличните насочващи ПДК/ПДН, се провеждат допълнителни специфични тестове на диагностика.

- При липса на диагноза от проведените на този етап изследвания се пристъпва към първа фаза на диагностично обследване на неясния фебрилен случай.

- В първата стъпка се провеждат специфични лабораторни и инструментални изследвания, които да открият причината или да изключат вероятна такава.

- При липсата на диагноза от първа стъпка се прибегва до ново щателно разпитване за клиничните признаци, подробен физикален статус с идеята да се установяват нови или да се затвърдят предхождащи ПДК/ПДН.

- При откриването на нови насочващи синдромокомплекси се провеждат необходимите специфични изследвания и тестове.

- При липсата на диагноза от проведените до този етап диагностични мероприятия се пристъпва към втора фаза на обследване.

- Във втора стъпка са заложили основно образни и инвазивни методи, които да локализируют процеса и/или да установяват окончателната диагноза.

- При липсата на ефективност от мероприятията отново се провежда клинично обследване на

пациента и търсене на синдромокомплекси за провеждането на допълнителни тестове.

- При неустановяване на финалната диагноза и общото състояние на пациента е стабилно, се препоръчва процес на наблюдение и изчакване за развитието на болестта или нейното спонтанно отшумяване.

- При неустановяване на крайната диагноза и влошаване в състоянието на пациента се провеждат нови диагностични тестове и се обсъжда възможността за емпирична терапия с цел повлияване на състоянието и/или индиректно определяне на нарушението въз основа на ефекта от лечението.

- Независимо в коя фаза (стъпка) на съответния протокол (алгоритъм, препоръка) се намираме, е уместно да се има предвид, че при рязко влошаване състоянието на пациента се предприемат незабавни терапевтични мерки за стабилизиране и овладяване на критичната ситуация.

Това са основните моменти, заложили в протоколите на различните автори, като приложението на определени тестове и инструментални способности се различава в зависимост от това кога са изготвени протоколите, каква е местната епидемиологична обстановка, заболяемостта на съответната територия, възможностите за достъп до високотехнологична медицинска услуга и формите на организация на здравната помощ и нейното финансиране. Основните различия са, че страните с преобладаваща инфекциозна патология застъпват в по-широк панел провеждането на микробиологични и серологични тестове за инфекциозни и паразитни заболявания, докато при други автори целта е те да се минимизират и провеждат само при строги индикации. Общото мнение на всички е изследването за HIV инфекция да се провежда задължително, и то на ранен етап от диагностиката, поради добре изразения „айсбергов феномен“ на тази инфекция в световен мащаб. Задължително е провеждането на белодробна рентгенография и абдоминална ехография в началния процес на изследването. Новите съвременни нуклеарномедицински методи на диагностика, а именно FDG-PET/CT, да се провеждат между първи и втори етап на детекция с цел чрез общотелесно скениране да се установят нарушения, които да начертаят последващия път на действие. Бъдещето е в сравнително ранното приложение на FDG-PET/CT, поради добрите параметри на метода и краткият срок за получаване на резултат. Тестовите за протеинова електрофореза и криоглобулини са задължителни елементи, тъй като много често са с изключителна важност за поставянето на окончателната диагноза. Съществува дискусия

относно изследванията за тиреоидна патология и рентгенографията на синуси и зъби. Едното становище е те да се прилагат при строги клинични индикации [21-23], а според другото се препоръчва да бъдат скринингови тестове в диагностичния алгоритъм [28]. Задължителен елемент в алгоритъма са компютърната томография на гръдния кош и коремната кухина, с които се цели установяване на нарушение, което не е визуализирано с проведените преди това методи. Сцинтиграфските изследвания имат своето място в диагностичното дирене, особено когато няма техническа и/или финансова възможност за приложение на FDG-PET/CT, те могат да бъдат целотелесният

метод на обследване. Използването на инвазивните методи е краен етап в диагностиката, когато другите способности не са установили диагнозата или се налага тяхното приложение, за да се потвърди предполагаемата диагноза.

Въз основа на този анализ и данните от ретроспективните и проспективните проучвания на колектива от ВМА – София, се изготви примерен модел на поведение при среща с НФС (вж. табл. 1). При съставяне на алгоритъма авторите се придържаха към общоприетите норми и рамки на поведение при НФС. Авторите са структурирали настоящия алгоритъм по следния начин: определение за НФС, последвано от три фази на поведение.

Таблица 1. Диагностичен алгоритъм при НФС с три фази на действие

I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗА НФС: Необходими качествени и количествени изисквания клиничният случай да се нарече НФС: 1. Температура по-висока от 38.3° C (101° F) в най-малко две измервания. 2. Продължителност на фебрилния синдром повече от три седмици. 3. Изключват се имунокомпрометираните лица: (а) неутропения (левкоцитен брой < 1.0 x 10 ⁹ /l и/или гранулоцитен брой < 0.5 x 10 ⁹ /l) за период най-малко една седмица на фона на три месеца персистиращ фебрилитет; (б) известен HIV статус; (в) известен хипогамаглобулинемия (IgG < 50% от референтната стойност); (г) употреба на 10 mg преднизолон или негова еквивалентна доза най-малко две седмици в предходните три месеца. 4. Необходимите задължителни лабораторни изследвания след обстойна анамнеза и физикален статус са: скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и С-реактивен протеин (CRP), тромбоцитен брой, левкоцитен брой с диференциално броене, хемоглобин, електролити, креатинин, общ протеин, алкална фосфатаза (AP), аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), лактат дехидрогеназа (LDH), креатин фосфокиназа (СРК), феритин, антинуклеарни антитела (ANA), ревматоиден фактор (RF), протеинова електрофореза (кръв и урина), общо изследване на урина, хемокултури (трикратно), урокултура, рентгенография на бял дроб, абдоминална ехография, проба Манту
Обстойна анамнеза и щателен физикален статус → Сформиране на ПДК/ПДН (синдромокомплекси) Налични синдромокомплекси → ДА → Провеждане на специфични диагностични тестове → Диагноза Липсващи/подвеждащи синдромокомплекси → Първа фаза от диагностичния панел
II. ПЪРВА ФАЗА: <ul style="list-style-type: none">● Гама-глутамил трансфераза (GGT)● Фибриноген● Криоглобулини● Тироиден стимулиращ хормон (TSH)● Серологични тестове за HIV, EBV, CMV, Mycoplasma, Yersinia, Treponema, Brucella, Toxoplasma● Храчка за киселинно устойчиви бактерии (КУБ)● IFN-γ базирани тестове (Interferon-Gamma Release Assays)● Фундоскопия● [¹⁸F]-FDG-PET/CT (там, където е възможно използването му)
Първа фаза → липсва диагноза → обследване за нови синдромокомплекси Нови синдромокомплекси → провеждане на специфични диагностични тестове Липса на диагноза след първа фаза и не се установяват нови синдромокомплекси → Втора фаза
III. ВТОРА ФАЗА: Рентгенография на синуси Рентгенография на зъби Левкоцитна сцинтиграфия Компютърна томография на абдомен Компютърна томография на торакс
Липса на диагноза от втора фаза → нови синдромокомплекси Липса на нови синдромокомплекси и стабилно състояние → изчакваща позиция на наблюдение Липса на нови синдромокомплекси и влошаване на състоянието → Трета фаза
IV. ТРЕТА ФАЗА: <ul style="list-style-type: none">● Миелограма● Костномозъчна биопсия (трепанобиопсия)● Чернодробна биопсия● Биопсия на темпоралните артерии при лица > 55 год.
Липса на диагноза от трета фаза → нови синдромокомплекси Липса на нови синдромокомплекси и влошаване на състоянието → Обмисляне на емпирична терапия

Определението е базирано на най-новите тенденции и научни изследвания на учението за НФС [20-23].

В **първа фаза** са включени GGT, фибриноген и TSH въз основа на данните от ретроспективните и проспективните проучвания на изследователите от ВМА – София, за значимостта на тези показатели за поставяне на окончателната диагноза. Авторите препоръчват провеждането на серологични тестове за HIV, EBV, Mycoplasma, Yersinia и Toxoplasma на база резултатите от техните изследвания [1-11, 17-19]. Според тях е уместно извършването на серологични изследвания и за CMV, Treponema и Brucella, поради съобщените данни на чуждестранните автори от региона, местната епидемиологична обстановка и клиничните особености на заболяванията, причинени от тези микроорганизми [1, 2, 28]. Храчка за киселинно устойчиви бактерии (КУБ) е целесъобразно да се извършва, тъй като туберкулозата е основната причина за НФС в световен мащаб. Авторите препоръчват извършването на IFN- γ базирани тестове (Interferon-Gamma Release Assays), тъй като те демонстрираха сравнително добри резултати в техните проучвания [1-11, 17-19]. Изследване за криоглобулини и провеждането на фундоскопия са заложили в първа фаза от алгоритъма, за да може паралелно с търсенето на инфекциозен агент да се прави скрининг и за други неинфекциозни възпалителни заболявания. При наличие на техническа и финансова възможност за новите нуклеарномедицински методи е задължително провеждането на FDG-PET/CT. Целта на неговото ранно приложение е заложила в идеята за общотелесно изследване за установяване на абнормни натрупвания на изотопа. При налична патология и презентирани се ПДК/ПДН е уместно да се проведат допълнителни уточняващи мероприятия по поставянето на окончателната диагноза.

Във **втора фаза** от диагностичния алгоритъм са заложили образни изследвания с цел локализиране на патологичния процес. Препоръчаните рентгенографии, КТ и сцинтиграфия са на базата на резултатите от ретроспективните и проспективните проучвания на учението от ВМА – София, както и на данните от чуждестранни проучвания по въпроса [1-11, 17-25, 27, 28, 30].

Като **трета фаза** са обособени инвазивни методи за диагностика. Авторите отделят инвазивните от образните изследвания с цел максимално използване на неинвазивни способности за поставяне на окончателната диагноза. Предлагат инвазивните методи като крайна стъпка, тъй като те са най-трудни за реализиране (в известна степен те са високоспециализирани), освен това крият определен риск от тяхното провеждане, а не бива да се забравя и често срещания страх у пациента от реализирането им.

При съставянето на настоящия алгоритъм за авторите представляваше интерес каква е финансовата стойност на един такъв потенциален модел на поведение при НФС. В табл. 2 е представено финансовото изражение на предложения от авторите алгоритъм (сумите са към 30 юни 2017 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният алгоритъм има препоръчителен характер. Неговата цел е да даде ориентирано поведение при НФС. В никакъв случай не трябва да се приема като задължителен или като строга догма. При рязко влошаване състоянието на пациента незабавно се предприема съответното емпирично терапевтично поведение. Освен това трябва да се има предвид, че **НФС обхваща над 200 различни заболявания, поради което е трудно да**

Таблица 2. Финансово изражение на предложения алгоритъм на поведение при НФС

Фаза (стъпка)	Сума [лв.]
Определение за НФС Необходими качествени и количествени изисквания клиничният случай да се нарече НФС	376 лв.
Първа фаза	
• без [^{18}F]-FDG-PET/CT	589 лв.
• със [^{18}F]-FDG-PET/CT	3 589 лв.
Втора фаза	735 лв.
Трета фаза	554 лв. (без биопсия на темпоралните артерии)
ОБЩА СУМА	
• без [^{18}F]-FDG-PET/CT	2 254 лв.
• със [^{18}F]-FDG-PET/CT	5 254 лв.

Забележка: Сумите са калкулирани на база ценоразписите на медицинските услуги, публикувани на интернет страниците на ВМА, УМБАЛ „Александровска“, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Лаборатория „Синево“, Лаборатория „Рамус“ и Лаборатория „Бодимед“

има строго фиксиран алгоритъм на поведение.

Така например, ако конкретният клиничен случай има съответните индикации за определено изследване от втора (трета) фаза на по-ранен етап от диагностичния процес, при това положение въпросното изследване може да се проведе още в самото начало на алгоритъма.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Баймакова М. Неясно фебрилно състояние. Дисертационен труд за ОНС „Доктор“, ВМА – София, 23 февруари 2016.
2. Баймакова М. Неясно фебрилно състояние, или температура с неизвестен произход (монография). София, Военно-медицинска академия, 2016.
3. Баймакова М, Диков И, Плочев К и др. Неясно фебрилно състояние: първо ретроспективно проучване за България. Бълг. мед. журнал, 2016, № 2, 68-74.
4. Баймакова М, Димова Й, Попова Д и др. Инфекция с *Toxosaga canis*, дебютираща като неясно фебрилно състояние. *Обща мед*, 2017, № 1, 26-29.
5. Баймакова М, Плочев К, Димова Й и др. Неясно фебрилно състояние и токсоплазмоза: клинични случаи. *Обща мед*, 2014, № 4, 43-48.
6. Баймакова М, Плочев К, Кундуржиев Т и др. Анамнестични данни при български пациенти с неясно фебрилно състояние и субфебрилитет. *Варненски мед. форум*, 2016, № 2, 46-52.
7. Баймакова М, Плочев К, Кундуржиев Т и др. Етиологични причини за неясно фебрилно състояние и субфебрилитет при български пациенти. *Мед. преглед*, 2016, № 4, 39-46.
8. Баймакова М, Плочев К, Попов Г и др. Инфекциите като причина за неясно фебрилно състояние. 4-ти национален симпозиум на Южнобългарското дружество по инфекциозни болести, епидемиология и паразитология към МУ – Пловдив „Внесени и автохтонни екзотични инфекциозни и паразитни болести. HIV/AIDS и ко-инфекции.“, 03-05 юни 2016, Цигов Чарк, България. *Сборник научни трудове*, 2016, 12-28.
9. Баймакова М, Плочев К, Попов Г и др. Клинични, лабораторни и диагностични характеристики на пациенти с фебрилен синдром. *Мед. преглед*, 2013, № 2, 47-54.
10. Баймакова М, Попов Г, Андонова Р и др. Имуноterapia при инфекция с Epstein-Barr virus започваща като неясно фебрилно състояние. *МедикАрт*, 2017, № 1, 32-34.
11. Баймакова М, Попов Г, Андонова Р и др. Инфекция с Epstein-Barr virus дебютираща като неясно фебрилно състояние. *Мед преглед*, 2017, № 1, 54-58.
12. Диков И. Продължително фебрилно състояние. *Епидемиол микробиол и инф бол.*, 1990, № 4, 1-6.
13. Константинова Л. Неясни температурни състояния. *София, Мед и физик.*, 1989.
14. Мелер Й, Костадинова И, Бекер В. Нуклеарномедицинските методи при диагнозата на фебрилитет с неясен произход. *Рентгенол и радиол*, 2002, № 4, 270-274.
15. Пекова-Върбанова Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина. *Наука инфектол паразитол*, 2010, № 1, 40-43.
16. Цеков Х. Неясни фебрилни състояния. *Лекарска практика*, 2003, № 1, 30-32.
17. Baymakova M, Plochev K, Dikov I, et al. Fever of unknown origin in a Bulgarian hospital: evaluation of 54 cases for a four year-period. *J Clin Anal Med*, 2016, 7(1), 70-75.
18. Baymakova M, Plochev K, Dikov I, et al. The prevalence of vector-borne diseases among patients with fever of unknown origin in a Bulgarian hospital. *Arch Hellenic Med*, 2016, 33(5), 656-660.
19. Baymakova M, Sakem B, Plochev K, et al. Fever of unknown origin in adults: two case reports and review. *J Clin Anal Med*, 2014, 5(suppl 3), 348-351.
20. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JWM. Fever of unknown origin. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed, New York (USA), McGraw-Hill, 2015, 135-142.
21. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*, 2007, 86(1), 26-38.
22. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(5), 694-703.
23. Bleeker-Rovers CP. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in fever of unknown origin and infectious and non-infectious inflammatory diseases. PhD Thesis, Radboud University Nijmegen, Netherlands, 11 January 2007.
24. de Kleijn EMHA, van Lier HJJ, van der Meer JWM, et al. Fever of unknown origin (FUO): II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1997, 76(6), 401-414.
25. de Kleijn EMHA, Vandenbroucke JP, van der Meer JWM, et al. Fever of unknown origin (FUO): I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine (Baltimore)*, 1997, 76(6), 392-400.
26. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr. Clin Top Infect Dis*, 1991, 11, 35-51.
27. Fletcher TE, Bleeker-Rovers CP, Beeching NJ. Fever. *Medicine*, 2013, 41(2), 70-76.
28. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int. J. Infect. Dis.*, 2008, 12(1), 71-79.
29. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1961, 40(1), 1-30.
30. Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician*, 2003, 68(11), 2223-2228.