

ОСНОВНИ ЕТИОЛОГИЧНИ ПРИЧИНИ ЗА НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ

М. Баймакова

Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

MAIN ETIOLOGICAL CAUSES OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

М. Baymakova

Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. Неясното фебрилно състояние (НФС) е предизвикателство пред цялата медицинска общност. Известно е, че над 200 нозологични единици са причината за персистираща фебрилитет. За систематизирането на диагностичния процес е прието разпределянето на причините в пет основни категории: инфекции, неоплазми, неинфекциозни възпалителни заболявания, разнородни причини и недиагностицирани състояния. Туберкулоза, ендокардит и абсцеси са сред водещите инфекциозни причини. От неоплазмите се съобщават лимфомите, чернодробният карцином и хипернефромът като най-чести причини. Болест на Still и ревматична полимиалгия са сред основните причини за НФС от групата на неинфекциозните възпалителни заболявания. Категорията на разнородните причини обхваща широк кръг от ендокринологични заболявания, редки и екзотични състояния, генетични и аутоимунни нарушения. Всеки един клиничен случай, за който въпреки активния диагностичен процес не е установена причина, се класифицира като недиагностицирано състояние.

Ключови думи: причини, персистиращ фебрилитет, нозологична единица

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

Summary. Fever of unknown origin (FUO) is a challenge of the thorough medical society. It's known than over 200 diseases are the etiological causes of the persistent febrile syndrome. Five categories are accepted for the systematizing the causes: infection, neoplasm, noninfectious inflammatory disease, miscellaneous and undiagnosed causes. Tuberculosis, endocarditis and abscesses are the leading infectious causes. Lymphomas, hepatic cancer and hypernephroma are reported as neoplasms presented with FUO. Still's disease and polymyalgia rheumatica are among the main causes in the group of noninfectious inflammatory diseases. In the category of miscellaneous diseases are included various reasons as endocrinological conditions, rare and exotic diseases, genetic and autoimmune disorders. Every other case of FUO, which cause is not established, is classified as an undiagnosed case.

Key words: causes, prolonged fever, etiological units

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

Първата дефиниция за неясно фебрилно състояние (НФС) е предложена от Robert G. Petersdorf и Paul B. Beeson през 1961 г. и се базира на проведеното от тях проспективно проучване върху 100 души [50]. Това са основополагащите и всеобщо приети от международната научна общност критерии за НФС [50]:

- температура, по-висока от 38.3°C (101°F) в няколко измервания;
- продължителност на фебрилното състояние най-малко 3 седмици;
- диагнозата остава неясна след едноседмичен активен диагностичен процес в болнична среда.

През 1991 г. *David T. Durack* и *Alan C. Street* предлагат две промени към първата дефиниция за НФС [38]. 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. И така модифицираните критерии на *Robert G. Petersdorf* и *Paul B. Beeson* за НФС са следните (критерии по *David T. Durack* и *Alan C. Street*) [38, 50]:

- температура, по-висока от 38.3°C (101°F) в няколко измервания;
- заболяване с продължителност най-малко 3 седмици;

- диагнозата остава неуточнена след 3 амбулаторни посещения или 3 дни престой в болница.

Групите причини за неясно фебрилно състояние са [23, 26, 38, 45, 48, 50]:

- Инфекции;
- Неоплазми;
- Неинфекциозни възпалителни заболявания;
- Разнородни причини;
- Недиагностицирани фебрилни заболявания.

Има автори, които предлагат разделянето на причините за НФС на две двойки категории [43]:

- **три главни категории:** инфекции, неоплазми и неинфекциозни възпалителни заболявания;

- **три малки категории:** изкуствена пирексия, лекарствено индуцирана треска и хабитуална хипертермия.

Етиологичните причини за НФС се идентифицират в повечето случаи от публикуваните резултати, като варират в границите 30-93%, средно при 73% от проведените научни изследвания [48]. Инфекциите остават най-честата причина за НФС. Според анализите на *Philip A. Mackowiak* и *David T. Durack* инфекциозните заболявания варират в рамките на 25-50% [45], а според *Chinh Nguyen* и *Alan Cross* са в границите 6-70%, средно 30% [48]. На неоплазмите се приписват около 18% (7-34%) от случаите [48]. Процентът на неинфекциозни възпалителни заболявания през последните години се характеризира с тенденция към нарастване, въпреки че общият брой средно е 12%, а групата на разнородните причини е 14% [48]. Важно е да не се забравя, че сред множеството причини за НФС трябва да се търсят атипични клинични форми на проява на често срещани заболявания, а не толкова да се дирят редки и екзотични болести [42].

ИНФЕКЦИОЗНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Инфекциозните заболявания могат да се проявят като системни или локализиращи инфекции [40].

Най-честите системни заболявания са туберкулоза и ендокардит, докато микози, вирусни инфекции като Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), токсоплазмоза, бруцелоза, ку-треска, болест на котешкото одраскване, коремен тиф, салмонелоза, малария, първична HIV инфекция или опортюнистични инфекции при СПИН, в частност микобактериалните инфекции са по-редки причини за системни инфекциозни заболявания [1-3, 23, 26]. Най-честата проява на локализирана форма на инфекция е абсцес, като по-трудни места за неговото откриване са локализацията в слезката, черният дроб, бъбреците, мозъкът и костите [40]. Гнойната колекция може да се сформира в субдиафрагмалното, субхепаталното, параколитното, реналното, ретроперитонеалното, параспиналното или на други труднодостъпни за диагностика места [23, 39]. Продължителните мононуклеозни синдроми, причинени от EBV, CMV, HIV (Human Immunodeficiency Virus), често се установяват като причина за НФС [26, 29, 39, 62]. Първична CMV инфекция при имунокомпетентни лица се характеризира с персистиращ фебрилитет, левкоцитоза, атипични лимфоцити и завишени чернодробни ензими [46]. Диагностичното търсене в посока CMV инфекция ще предотврати излишни емпирични антибиотични курсове на лечение и ще постави навреме диагнозата, като ще успокои пациентите със самоограничаващия се ход на болестта [46]. Първичната HIV инфекция често се проявява като фебрилно състояние, придружено с неспецифични симптоми на умора, главоболие, слабост, артралгия, макулопапулозен обрив и фарингит [16, 51]. Поради неспецифичността на оплакванията и попадането в прозоречен период на кръвните тестове истинската диагноза може да не бъде поставена или да се пропусне в диагностичното търсене [51]. Остеомиелити, инфекции на местата на поставените импланти и инфекциозният ендокардит трябва винаги да се имат предвид при пациент с НФС [36, 39]. Говорейки за ендокардитите, да се има предвид, че те могат да бъдат остри бактериални, субакутни бактериални и културално негативни субакутни [26, 27, 29, 30, 40]. Не трябва да се забравя групата HACEK Infections (*Haemophilus sp.*, *Aggregatibacter* – formerly *Actinobacillus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*), също така *Bartonella spp.*, *Legionella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci* и микози [39]. Lymphogranuloma Venereum (LGV) трябва да се подозира при данни за сексуална трансмисивна болест и НФС [26, 30]. Болестта на Whipple се причислява към категорията на инфекциозните заболявания след откриването на нейния етиологичен причинител [26, 30, 33], но диагностиката е затруднена от наличието на неспецифични симптоми като продължителна бифазна температура, абдоминал-

ни нарушения – малабсорбция, енцефалопатия, артрит [26, 33]. Сред най-честите рикетсиози, причинители на НФС, са ку-треска, бартонелоза, човешка моноцитна ерлихиоза, възвратните тифове [7-11, 21]. При анамнестични данни за пребиваване в ендемични райони за тези болести, при данни за контакт с животни и ухапване от кърлеж е добре да се имат предвид в диференциалната диагноза [21]. Зоонозните инфекции винаги трябва да се обмислят като вероятна причина за персистиращ фебрилитет [24]. Микотичните инфекции също могат да бъдат причина за НФС, като например *Histoplasmosis*, *Coccidiomycosis* и *Cryptococcus neoformans* [26, 29, 33, 39]. Протозойни заболявания като babesiosis трябва да се търсят при случай на пътувания в ендемични страни, при възрастни пациенти и имунокомпрометирани лица [39]. Паразитологичните заболявания, като висцерална лайшманиоза, малария, трихинелоза, амебиоза, токсоплазмоза, трипанозомиаза, трябва да се търсят активно при наличието на съответните клинични и лабораторни данни [26, 29, 40, 48]. Ендемични инфекции, локални паразитози и микози е уместно да се търсят активно при пътуващите, чрез щателна анамнеза, физикален преглед и подходящи специфични лабораторни тестове за установяване на причинителя [55]. Причина за персистиращи фебрилни състояния могат да бъдат уринарни инфекции, холангити, простатити, дентални и перидентални абсцеси, хронични синусити и мастоидити [23, 26, 29, 33, 39, 45].

Установява се добре изразена зависимост на преваляването на определени инфекциозни агенти и географския район на изследваната популация [45, 48]. В Китай водещо място се отделя на туберкулозата, в Египет – паразитологичните заболявания, Югоизточна Азия – туберкулоза, коремен тиф, мелиоидоза [5, 6, 45, 48]. Бруцелоза се съобщава в Испания, Турция, Индия, Нигерия [5, 6, 45, 48]. Следователно всеки регион, на базата на своите климатични и социално-икономически особености, се характеризира с определени заболявания и етиологични причинители [59]. Независимо дали се говори за развити и развиващи се страни, винаги в диференциалната диагноза на НФС е редно да фигурира HIV инфекцията.

Може да се обобщи, че сред водещите инфекциозни заболявания са абдоминални абсцеси, инфекциозни ендокардити и туберкулоза [20, 26, 29, 39, 45, 48, 52]. Има няколко причини, поради които тези заболявания се класифицират като основни етиологични причинители [48]:

- **Туберкулозата** продължава да превалява в Африка и Източна Азия, атакува предимно интравенозни наркомани, възрастни хора (старци) и HIV инфектирани [20, 48]. Туберкулозната инфекция ви-

наги трябва да се подозира при случай на НФС и да не се забравя възможността за различни клинични прояви, както на белодробна, така и на извънбелодробна манифестация [20, 25, 53]. Освен това туберкулозната инфекция се среща често не само във високоендемичните райони, но също и в страни с по-ниска степен на разпространение [20, 25, 53].

- Случаите на **инфекциозни ендокардити** се свързват с увеличаващия се брой на клапно сърдечно протезирани пациенти [48]. В диагностичния подход се базираме на критериите на *Duke*, които във времето са подложени на модификация, но остават базисни в алгоритъма на действие при съмнение за ендокардит [41]. В допълнение на това са усъвършенстваните възможности на микробиологичните технологии за идентификация на по-взискателни микроорганизми, културално негативни причинители [48].

- **Абдоминалните абсцеси** със своите трудни за диагностика места и неспецифични оплаквания са все още сред водещите причини за фебрилен синдром. Но модерните изобразителни методи позволяват детекцията на гноини процеси със загадъчна локализация, например слезката, което изключително много спомага в диагностиката и навременното лечение [48].

НЕОПЛАЗМИ

Малигнените заболявания (неоплазми) могат да индуцират треска директно чрез продукция и освобождаване на пирогенни цитокини (например при лимфомите), индиректно чрез претърпяване на спонтанна или индуцирана некроза или трети вариант, чрез създаване на условия за вторични инфекции (например постобструктивна пневмония) [31, 45]. При случаите на НФС и малигнени заболявания, най-често фебрилната реакция се дължи на продукцията на цитокини. Те от своя страна медируют повишена температура, която може да бъде пролонгирана, субфебрилна или с високи фебрилни пикове („Pel-Ebstein” температура), които имитират инфекция [31].

Болест на Ходжкин и неходжкинов лимфом остават сред най-честите неопластични причини за НФС [23, 26, 31, 40, 45, 54]. Способността да се представя в загадъчни и многообразни клинични форми, проявите на „Pel-Ebstein” температура обясняват защо лимфомът продължава да заема доста голям процент от случаите на НФС [31, 40, 45]. Констелацията от необяснима левкопения със завишени стойности на алкалната фосфатаза при по-възрастните пациенти с НФС би могла да се асоциира с лимфом [26, 29, 31, 61]. Също така завишените стойности на ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), съотношението на α_1/α_2 глобулините, β_2 -

микроглобулините може да бъдат единствената насока за лимфом при отсъствието на еозинофилия и/или базофилия [31, 61].

Групата на лимфоретикуларните нарушения могат да се представят като НФС, включвайки състояния на прелевкемии към остра миелогенна левкемия (Acute Myeloid Leukemia – AML), прелевкемия като част от миелопролиферативно нарушение (Myeloproliferative Disorders – MPD) [31]. По време на бластна криза, острите левкемии се асоциират с фебрилитет при липсата на инфекция. Диагностично се установяват абнормни бластни клетки в натривка от периферна кръв или костномозъчен аспират [31]. В контраст на това са прелевкемичните състояния, които също могат да се проявят с фебрилитет, но липсват бластни клетки в натривка от периферна кръв [31]. В някои случаи, установяването на миелоцити или метамиелоцити може да се окаже диагностичният ключ към поставянето на диагнозата [31]. Прелевкемия, предхождаща остра миелогенна левкемия и миелопролиферативно нарушение са най-честите клинични сценарии от онкохематологията, представящи се като НФС [31].

Хроничните левкемии, хроничната миелогенна левкемия (Chronic Myeloid Leukemia – CML) и хроничната лимфоцитна левкемия (Chronic Lymphocytic Leukemia – CLL) невинаги се съпровождат с фебрилитет [31]. Пациентите с CLL имат склонност да развият инфекциозни усложнения поради повредената Т- и В-лимфоцитна функция [31]. Подложени са на въздействие от капсулни и вътреклетъчни патогени. Като НФС могат да се проявяват CLL и трансформацията на Richter [31].

Мултиплиеният миелом (ММ) е честа лимфоретикуларна неоплазия [31]. Поради нарушената В-лимфоцитна функция тези състояния са податливи на развитие на инфекции с вътреклетъчни патогени [31]. Обикновено мултиплиеният миелом не се съпровожда с фебрилитет, следователно е рядка причина за НФС. При пациенти с ММ и повишена температура трябва да се подозира насложена вторична инфекция [31].

Сред солидните тумори, проявяващи се като НФС, хепатомът и хипернефромът са сред най-честите [31, 54]. Първичен чернодробен карцином или чернодробни метастази се асоциират с фебрилитет от цитокиновата медиация поради изобилието от Купферови клетки, тъй като черният дроб е част от ретикулоендотелната система [31]. От лабораторните изследвания завишени стойности на алкална фосфатаза и хепатомегалия насочват диагностичното търсене в посока на чернодробно засягане [23, 45]. Хипернефромът, или бъбречният карцином, остава важна причина за НФС, като единствената му проява може да бъде продължи-

телна температура без друга симптоматика, включително палпираща се маса в хълбочната област и хематурия [23, 26, 27, 31, 45]. Новопоявило се хидроцеле вдясно и завишени стойности на гама-глутамилтрансферазата и алкалната фосфатаза могат да ни насочат към диагнозата хипернефром [26, 27, 31]. Други солидни тумори, причина за НФС, са карцином на колона, панкреаса, лейомиосарком на гастроинтестиналния тракт, сарком, карцином на млечната жлеза [23, 26, 29, 31, 54]. Карциномът на колона се манифестира като НФС или насложени вторични инфекции при налична неоплазма на дебелото черво довеждат до клинични прояви на персистиращ фебрилитет [17]. Карцином на опашката или срединното тяло на панкреаса се проявява като НФС, а в противовес е наличието на болезнен иктерен синдром [31]. Също така малигнени заболявания на централната нервна система по-рядко могат да протичат с фебрилитет [26, 29, 31]. Всяко първично или вторично засягане на преоптичните ядра на хипоталамусната област се свързва с прояви на фебрилитет поради физиологичната роля на предния хипоталамус да медира температурната реакция [31]. Атриален миксом също е включен в големия списък на причините за НФС [4, 13, 14, 31]. Той по-често засяга лявото предсърдие, отколкото дясното и често се свързва със субакутен бактериален ендокардит [31]. Клинично се манифестира с фебрилитет, сърдечен шум, синкопи, конгестивна сърдечна недостатъчност, периферна или пулмонална емболизация, нощни изпотявания, загуба на тегло, миалгия, артралгия и обрив [14, 31]. От параклиниката се установява анемия и ускорена скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) [14, 31]. Сърдечен шум може да липсва или да е непостоянен, а диагнозата ще се подпомогне от приложението на ехокардиография [14].

НЕИНФЕКЦИОЗНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Групата на неинфекциозните възпалителни заболявания е обект на дискусии и обсъждане. Неинфекциозните възпалителни заболявания са голяма група нарушения, обединяваща ревматологични заболявания, васкулити, мултисистемни болести, съединителнотъканни заболявания, колагенози, автоимунни нарушения [43, 44]. Този термин на неинфекциозните възпалителни заболявания е предложен от холандски колектив под ръководството на *Elisabeth M. H. A. de Kleijn (University Hospital St. Radboud, Nijmegen, Netherlands)*, за да се обединят всички тези нарушения в едно цяло [34, 35]. В контекста на тези мисли възниква въпросът къде да бъдат поставени грануломатозните заболява-

ния. Те биха могли да бъдат включени в групата на неинфекциозните възпалителни заболявания, в групата на разнородните причини или според трети автори биха могли да са отделени като самостоятелна категория [43]. Според едни автори (*Chantal P. Bleeker-Rovers* и сътр.) е необходимо да бъдат отделени като самостоятелна подгрупа в групата на неинфекциозните възпалителни заболявания [18]. Тези автори обединяват болест на Crohn, саркоидоза, грануломатозен хепатит, грануломатозен миозит в самостоятелна категория на грануломатозните болести. Други изследователи (*Daniel Knockaert* и съавт. и *Amalio Telenti* и сътр.) не приемат това самостоятелно отделяне. Те приемат следната хипотеза: грануломатозните хепатити не са нозологична единица, а хистологична реакция към инфекциозен, неопластичен или друг причинител (като напр.: туберкулоза, бруцелоза, сифилис, ку-треска, йерсиниоза, болест на котешкото одраскване, туларемия, болест на Уипъл, системни микози, токсоплазмоза, токсокароза, болест на Ходжкин, болест на Вегенер, лекарствена реакция и др.) [43, 56]. Следователно, според тези автори саркоидозата би могла да се разглежда като част от групата на неинфекциозните възпалителни заболявания, а болест на Crohn като част от групата на разнородните причини.

Болест на Still, системен лупус еритематозус (СЛЕ), криоглобулинемия и полимиалгия ревматика са сред най-честите причини за ревматологични нарушения при НФС [23, 26, 29, 49]. Болест на Still, ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) и други варианти на ревматоиден артрит, СЛЕ са по-честа находка при по-младите пациенти, докато темпорален артериит и полимиалгия ревматика са водещи причини сред по-възрастните лица. Анализите от проведените проучвания в Западна Европа определят неинфекциозните възпалителни заболявания като най-важната и основна причина за НФС сред хората, населяващи западните части на Европейския континент [5, 6, 57, 60]. Сред възрастното население като най-чести причини се посочват гигантоклетъчният артериит и полимиалгия ревматика, докато сред по-младите превалява болест на Still [60].

За болест на Still може да се мисли при млади хора на възраст до 35-40 години, наличие на висока температура, зачервено гърло при липса на фарингит, транзиторен макулозен обрив, дифузна лимфаденомегалия, завишени стойности на СУЕ, С-реактивен протеин (CRP), ferritin и левкоцитоза [43, 44]. Тези пациенти имат характерна температурна крива („Double-Quotidian” Fever) с двукратни фебрилни пикове през деня, разделени със субфебрилна или нормална температура, която не се повлиява от приема на антипиретици [32]. Такава тем-

пература („Double-Quotidian” Fever) се наблюдава и при няколко други инфекциозни нарушения, а именно: десностранен гонококов ендокардит, малария и висцерална лайшманиоза [32]. При пациентите с болестта на Still се установява типичен макулопапулозен, транзиторен обрив по трункуса и крайниците [32]. Оплакват се от мигриращ полиартрит или оскъдни олигоартритни прояви, също така съобщават за визуални нарушения. При тях се демонстрира феномен на дермография и спленохепатомегалия. Рутинните лабораторни изследвания са неспецифични. Установява се увеличено СУЕ, алкална фосфатаза, ferritin, докато чернодробните ензими могат да бъдат леко завишени или по-скоро в референтни стойности [15, 22, 32]. Серологичните маркери за ревматоиден артрит (ревматоиден фактор, ANA) и тези за СЛЕ (ANA, Anti-ds-DNA) са негативни [22, 32]. Преди да се постави диагнозата болест на Still при възрастни, трябва да се изключат всички други вероятни причини, проявяващи се с подобна клинична картина. Липсата на високоспецифични характерни показатели за това заболяване прави поставянето на диагнозата изключително трудно. В подкрепа на поставянето на диагнозата са широко използваните напоследък *критерии на Yamaguchi*, чрез които *Steven Vanderschueren* и сътр. установяват клинична скала на специфичност от 98% и чувствителност от 55% на въпросните критерии [58].

Темпоралният артериит (ТА) със или без полимиалгия ревматика е добре да се има предвид при пациенти над 50-годишна възраст и завишени стойности на СУЕ [23, 48]. Класическата клинична картина е палпираща се темпорална артерия, която обаче може да липсва при една трета от случаите. Тогава симптоми като главоболие, нестабилност/болка на челюстите, загуба на зрение, суха кашлица, болезненост/улцерации на езика, нощни изпотявания, загуба на тегло и септична температура могат да насочат към правилната диагноза [14, 26, 28, 32]. При тези пациенти се препоръчва провеждането на биопсия на темпоралните артерии и незабавно започване на кортикостероидна терапия, за да се предотврати слепота [32]. **Полимиалгия ревматика** (Polymyalgia Rheumatica – PMR) е най-честото заболяване сред възрастните хора [32]. Клинично може да се прояви с фебрилитет, слабост, мускулна скованост, болезненост, обхващаща долните крайници, при липса на изразена мускулна слабост. Тя се установява при физикалния преглед, който не открива прояви на демонстративна слабост на мускулите. Няма специфични лабораторни тестове за установяването на ТА или PMR, но неспецифични признаци като анемия, тромбоза, ускорена СУЕ > 100 mm/h, леко завишени серумни трансaminaзи и увеличени стойности на алкалната фосфатаза насочват към

тези заболявания [32]. Елевация в съотношението на α_1/α_2 глобулините от серумната протеинова електрофореза се наблюдава при тези заболявания [32]. Също така, когато нивото на феритина е увеличено и не е проява на острофазов реагент, може да насочи мисълта ни към хронично страдание като ревматологични и малигнени заболявания (лимфом, тумор, миелодиспластичен синдром, лимфоретикуларни нарушения, ТА, болест на Still).

PAN (Polyarteritis Nodosa) клинично се проявява с миалгия, умора, фебрилитет, мононевритит, тестикуларна чувствителност и ливедо ретикуларис [14, 26, 32]. Специфична черта на заболяването е, че пощадява съдовете на ЦНС, но засяга артериите на органи като бъбреците, гастроинтестиналния тракт, черния дроб, мезентериални и коронарни кръвоносни съдове [14, 27]. Проявата на гломерулонефрит с екстремна хипертензия са ключови насоки за PAN [27]. От параклиничните изследвания се установява левкоцитоза, еозинофилия, завишена СУЕ, антинеутрофилни цитоплазмени антитела, чрез биопсия или ангиография, която да демонстрира аневризми или стеснение на засегнатите артерии [14]. Не трябва да се забравя, че това е единственото ревматологично заболяване, протичащо с еозинофилия [27].

Болест на Behcet превалява в източната част на Средиземноморието, предимно в Турция, от Централна Азия до Япония и сравнително рядко се среща в САЩ и Западна Европа [43, 44]. Клиничните прояви са свързани с афтозен стоматит, генитални улцерации, увеити и тромбоза на вените. Освен това аневризми на периферните и пулмоналните артерии са чести усложнения при тази болест [43, 44].

Възвръщащият се полихондрит се характеризира с фебрилитет и възпаление на хрущялните структури на тялото (нос, ухо, ларинкс, трахея, стави), а също така и на склерите и сърдечните клапи [43, 44].

За **артериит на Takayasu** може да се мисли при засягане на аортната дъга или при наличието на болка при отвеждане на ръката нагоре над главата [26, 28]. Този артериит, представящ се като НФС, се свързва с отсъствието на артериален пулс. Увеличената СУЕ и лекостепенната тромбоцитоза са само насочващи параметри, докато провеждането на биопсия е необходимост за поставяне на диагнозата [32]. Лечението се провежда с кортикостероиди или други противовъзпалителни средства.

Системен лупус еритематозус (СЛЕ) може да се прояви като НФС. Това са случаите, когато диагнозата не е поставена предварително и пациентът се явява с фебрилитет, който всъщност е клинична проява на тласък на заболяването. Диагностично затруднение са случаите, когато е налице нехарактерна клинична проява на болестта и не са проведени необходимите серологични тестове за търсене на

диагнозата. Редно е да се има предвид, че имуномодулиращи вируси като CMV могат да индуцират тласък на болестта и да се проявят като НФС [32].

Саркоидозата е системно заболяване, което често атакува бял дроб, кожа, очи и лимфни възли [14]. Саркоидозата по определение е афебрилно грануломатозно нарушение [32]. Има три варианта, при които това заболяване протича с фебрилна реакция: (1) увеопаротична температура (синдром на Heerfordt), (2) масивни грануломатозни засягания на черния дроб и (3) саркоидозен менингит, засягащ терморегулационния център [32]. Съществуват още две възможности за проява на фебрилитет и саркоидоза: (а) единият вариант е суперпонирана туберкулозна инфекция, когато саркоидозата се проявява като пролонгиран фебрилитет и плеврални изливи, (б) или втора възможност е малигнена трансформация на саркоидозата в В-клетъчен лимфом, наречен саркоидозо-лимфомен синдром, или малигнена трансформация в хронична лимфатична левкемия (CLL), наричана още трансформация на Richter [32]. При част от клиничните случаи в параклиничката се установяват завишени стойности на ангиотензин-конвертиращия ензим [14, 32]. При рентгеново изследване на белите дробове находката е билатерална хилусна лимфаденопатия и/или дифузни паренхимни инфилтрати, като при извършване на биопсия се установяват мононуклеарни клетки и грануломатозно възпалителни промени [14, 32]. Разбира се, не трябва да се забравя възможността това да не е саркоидоза, а нейните клинични прояви да имитират друго подлежащо заболяване, както и самата саркоидоза да бъде усложнена с инфекциозни или неинфекциозни нарушения, които причиняват фебрилна реакция.

Хиперсензитивният пневмонит, или известен още като **алергичен алвеолит**, може да предизвика повтарящо се НФС, ако експозицията на инхалаторните алергени е непостоянна или симптомите утихват при прием в болница [43, 44]. Експозицията може да се прояви в дома или да е свързана с работното място или хобито на пациента [43, 44].

Сред всички категории причини за НФС ревматологичните нарушения са тези, които се асоциират с продължителен фебрилен синдром една година или повече [26, 28]. Поставянето на диагнозата е труден процес, изискващ изпълнението на поредица от включващи критерии, което от своя страна довежда до протрахиране на поставянето на окончателната диагноза.

РАЗНОРОДНИ ПРИЧИНИ ЗА НФС

Четвъртата група на разнородните причини за НФС включва заболявания, неклассифицирани в другите групи причинители. Тук се включват редки, екзотични заболявания, състоянията на лекарство-

но индуцирана треска, изкуствена пирексия и т.н. Например в исторически аспект болестта на Уипъл първоначално е била поставена в тази категория, но след откриването на етиологичния причинител *Tropheryma Whipplei* е прекласифицирана в категорията на инфекциозните заболявания [43]. Също така атриалният миксом често е причисляван към групата на разнородните причини, но в действителност това е бенигнен тумор, следователно трябва да се класифицира като неоплазма [43]. Обогащането на информацията в областта на имунологията и генетиката, изясняването на деликатните и фини патогенетични механизми на много заболявания налагат динамичен процес в прекласифицирането на нозологичните единици [37, 47].

В тази група са включени **васкуларните нарушения** като: хематоми, тромбози, белодробен тромбоемболизъм, аортна дисекация, феморална аневризма, постмиокарден инфарктен синдром [13, 23, 39, 48].

Ендокринологичните нарушения, проявяващи се с персистиращо фебрилно състояние, са: субакутен тиреоидит, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност, първичен хиперпаратиреоидизъм, хипоталамичен хипотиреоидизъм [13, 23, 48].

Цироза, остра чернодробна недостатъчност и алкохол хепатит могат да имитират НФС [12, 13, 23, 26, 48]. Температурата при цироза обикновено е субфебрилна, с ниски стойности и обикновено без тахикардия и тахипнея [12]. При прояви на билиарна и алкохолна цироза се изявяват по-високи фебрилни реакции [12]. Предполага се, че фебрилитетът при цироза се дължи на настъпилата хепатална некроза или възпаление, които медиат повишен метаболизъм и освобождаване на цитокини (Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-1- β , Interleukin-6) и ендотоксини [12].

Болест на Castleman е лимфопролиферативно нарушение с два клинични субтипа: (1) локализирана и (2) мултицентрична форма [43, 44]. Хистологично се различават три варианта: (а) хиалинно-васкуларен, (б) плазмноклетъчен и (в) смесен тип [43, 44]. Тези различия са важни за клиничната презентация, прогнозата и лечението. Температурата и конституционалните прояви рядко се наблюдават при хиалинно-васкуларния тип в контраст на другите два хистологични типа [43, 44]. Локализираната форма се наблюдава при лица < 30-годишна възраст, с прояви на лимфаденомегалия, предимно абдоминална или медиастинална [40]. При 90% от тези форми хистологичният резултат на лимфните възли установява хиалинно-васкуларен вариант [40]. Локализираният тип на болестта може да се преодолее чрез хирургична интервенция [43, 44]. В контраст на това при плазмноклетъчния тип обикновено се установяват конституционални симптоми като фебрилитет, загуба на тегло, периферна нев-

ропатия, анемия, хипергамаглобулинемия и бъбречна дисфункция [40]. При мултицентричната форма на болестта на Castleman се засягат по-възрастни лица (средна възраст над 56 години), проявява се с периферна лимфаденомегалия, фебрилитет, хепатоспленомегалия и анемия [40]. Този тип често изисква лечение с глюкокортикостероиди [43, 44].

Възпалителният **псевдотумор на лимфните възли** се представя като лимфаденопатия и епизоди на НФС, особено когато е локализиран на места като медиастиnum, мезентериум и ретроперитонеално [43, 44]. Хистологичната картина се състои от комбинация от лимфоцити, плазмоцити, хистиоцити и миофибробластни клетки [43, 44]. Клинично се проявява като епизодична треска, хипергамаглобулинемия и анемия, докато хепатоспленомегалията е рядка находка при това заболяване [40]. Хирургичната екцизия, провеждана с диагностична цел, често довежда до излекуване. Терапия с глюкокортикостероиди или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) има добър ефект в някои случаи [43, 44].

Алергични нарушения като идиопатичен еозинофилен синдром, алергия към протеина на кравето мляко се манифестират като НФС [13].

Болестта на Kikuchi-Fujimoto се среща главно в Япония и в други азиатски страни, въпреки че са докладвани случаи по целия свят [43, 44]. Това заболяване представлява хистиоцитен некротизиращ лимфаденит с локализация предимно в шийната област [43, 44]. Обикновено засяга млади жени < 40-годишна възраст и се проявява с шийна лимфаденомегалия, фебрилитет и други неспецифични конституционални симптоми [40]. Засягане на други лимфни възли, като интраторакални и абдоминални, би могло да се наблюдава. От кръвните изследвания неутропенията е честа находка, чернодробните ензими често са извън референтните стойности [40]. При повечето случаи състоянието отшумява в последващите един до четири месеца без остатъчни прояви и се характеризира със самоограничаващ се ход.

Фамилни синдроми, проявяващи се като периферна треска, са част от списъка на разнородните причини за НФС. Такива заболявания са: Familial Mediterranean Fever, Familial Hibernian Fever, болест на Fabry, хипер-IgD синдром, фамилна студова уртикария и Muckle-Wells синдром, болест на Gaucher, хипертриглицеридемия и други [18, 23, 27, 39, 48]. Има няколко спорни заболявания (Familial Mediterranean Fever, Familial Hibernian Fever), които според едни автори са част от третата група причини за НФС, а според други попадат в групата на разнородните причини. В крайна сметка всеки автор взема собствено решение. Подобна дискусия възниква и за болестта на Crohn и саркоидозата, за които детайли бяха посочени по-горе в изложението за грануломатозните нарушения.

Фамилната средиземноморска треска (Familial Mediterranean Fever) е най-честото наследствено периодично фебрилно състояние [43, 44]. Характеризира се с автозомно-рецесивно унаследяване, превалява сред евреи, турци, араби, арменци и други народи от Средиземноморския район [43, 44]. Основният симптом е краткотрайна температура (от един до три дни), спонтанно възстановяваща се и с дебют преди 20-годишна възраст на лицето. Водещите симптоми като фебрилитет, миалгия и възпаление могат да се съпровождат от прояви на серозит, най-често абдоминален, но може и с плеврално или кардиално засягане [14, 26, 28, 29, 43, 44]. Докладвани са също артритни прояви на една от големите стави и по-рядко еризипел-подобен обрив на долните крайници [43, 44]. Честотата на фебрилните епизоди е с широки вариации, поради което диагнозата рядко се поставя в юношеска възраст. Амилоидозата е водещото застрашаващо живота усложнение. Лабораторните изследвания по време на пристъп се характеризират с левкоцитоза и завишени стойности на СУЕ и острофазови реагенти. Диагнозата се базира на генетично изследване, което установява мутация на MEFV гена, разположен на късото рамо на 16 хромозома, който кодира протеин, наречен пурин или маренострин [43, 44]. Този протеин е с доминираща експресия от неутрофилите и моноцитите. Освен това той има така наречения PYD-домейн, който играе роля в процесите на възпаление и апоптоза [43, 44]. Активните проучвания по въпроса установяват голям брой мутации на MEFV гена, като този списък постоянно се увеличава [43, 44].

Хипер-IgD синдром е автозомно-рецесивно нарушение, описано през 1984 г. в Холандия от екип, ръководен от Dr. Jos W. M. van der Meer [44]. Генетичното нарушение е мутация на гена, кодиращ ензима мевалонат киназа, разположен на дългото рамо на 12 хромозома [43, 44]. Все още не е известно какви са точно настъпващите метаболитни нарушения, които довеждат до възпалителни прояви и увеличаване нивото на IgD. Повечето пациенти имат фебрилни епизоди от порядъка на три до пет дни, като орални и генитални улцерации са по-рядко срещани клинични прояви. Няма известно ефективно лечение, но се съобщава за добри резултати от приложението на симвастатин (хидрокси-метил-глутарил коензим А-редуктазен инхибитор) [43, 44].

Групата **CAPS** (cryopyrin-associated periodic syndromes) обединява три отделни клинични синдрома, характеризиращи се с автозомно-доминантно унаследяване с мутация в гена CIAS, разположен на дългото рамо на 1 хромозома. Познати са три подтипа от групата на CAPS: (1) Muckle-Wells синдром, (2) фамилно студово автоинфламаторно заболяване (FCAS) и (3) мултисистемно възпалително заболяване с дебют в неонаталната възраст

(NOMID), което е известно още като хронична детска болест с неврологични, кожни и артралгични синдроми (CINCA синдром) [43, 44]. Генът CIAS кодира протеина криопирин, който се експресира в неутрофилите и моноцитите, а неговият N-терминален домейн (PYD) играе роля в освобождаването на проинфламаторните цитокини IL-6 и IL-8 [43, 44]. От тези три синдрома с най-тежки клинични прояви е NOMID (CINCA), докато по-леките прояви са характерни за FCAS и Muckle-Wells синдром [Knockaert]. Фамилната студово автоинфламаторна болест (FCAS) е фамилна студова уртикария, с кратки фебрилни периоди, ставно възпаление, уртикариалноподобен обрив, който обикновено се индуцира от студова експозиция [44]. За провокиране на симптомите е необходима температура, по-ниска от 22° C, и интервалът между експозицията и проявата на симптомите е по-малко от един час [44]. Конюнктивитът също е проява на болестта, като се възстановява спонтанно до 24-48 часа. Muckle-Wells синдром е бил описан през 1962 г. като „уртикария, глухота и амилоидоза” сред английско семейство [43, 44]. Отличителната черта на това нарушение е прогресивната неврална глухота, проявяваща се по-късно в живота на засегнатото лице. Най-тежката форма на CAPS е NOMID (CINCA). Това е детска болест, която се характеризира с ранен дебют на заболяването, ставни малформации, постепенна загуба на слуха, хроничен асептичен менингит и ментална ретардация [43, 44]. Последните проучвания по патогенезата на тези нарушения установяват, че приложението на рекомбинантния IL-1-рецепторен антагонист (Anakinra) е показало ефективност при Muckle-Wells синдром и FCAS [43, 44].

TNF-receptor-1-асоцииран периодичен синдром (TRAPS) е автозомно-доминантно нарушение, което е описано през 1982 г. като „фамилна ирландска треска” сред ирландско семейство [44]. Генетичната мутация е на гена TNF-рецептор-1, разположен на дългото рамо на 12 хромозома [44]. Възрастта при дебюта на болестта е различна и продължителността на фебрилните атаки е няколко седмици. Наблюдава се центрифугална мигрираща еризипел-подобна болезнена кожна лезия по дисталните части на горните крайници, но също така и по торса, унилатерален периорбитален оток и тестикуларна болка [43, 44]. Амилоидозата се проявява често като усложнение на болестта. Предполага се, че рекомбинантен разтворим TNF-рецептор-1 може да бъде ефективна терапия на синдрома [44].

Болест на Gaucher и **болест на Fabry** са лизозомни нарушения, които имат наследствен характер и могат да се проявят с повтарящо се НФС [44]. Поставянето на диагнозата в детството се забавя поради липсата на известни членове на фамилията с това заболяване. Друга група от мал-

ко 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 [44].

Други редки синдроми и заболявания, проявяващи се с продължителен фебрилитет, са: синдром на Schnitzler, PFAPA синдром, Kawasaki синдром, Hamman-Rich синдром, Vogt-Koyanagi-Harada синдром, циклична неутропения, Sweet синдром, грануломатоза на Wegener, болест на Weber-Christian [13, 19, 29].

Синдромът на Schnitzler (хиперостоза, лимфодуломегалия и моноклонална IgM гамапатия) е състояние, което се подозира при случай на НФС и промени в серумната протеинова електрофореза [26, 27]. Това е много рядко заболяване, но може да протече с интермитентна температура и сърдечни прояви [44]. Други типични негови черти са хронична уртикария, костни болки, подчертана костна плътност при рентгенографско изследване, моноклонална IgM гамапатия. Има бавен хроничен ход без ремисия и истинска малигнена лимфоплазмоцитна трансформация е документирана при 20% от случаите [43, 44].

Синдромът PFAPA (периодична температура, афтозен стоматит, фарингит и цервикална аденитопатия) е описан сред детската популация [48]. Този синдром трудно се разграничава от Familial Mediterranean Fever в детската възраст, като ключовият момент в подкрепата на синдрома е отсъствието на серозити.

Цикличната неутропения е повтаряща се треска с фебрилни епизоди от 7 дни с афебрилни периоди от 21 дни. По време на пристъпа се установява неутропения, а в афебрилните периоди пациентът е в добро общо състояние без неутропения [26]. Заболяването е основна диференциална диагноза в детска възраст.

Изкуствената (фалшива) пирексия е симулация и не е рядка причина за НФС [26, 28, 29]. Тя може да се прояви като синдрома на Munchausen [48]. Засегнати са най-често млади хора и рядко медицински работници, в добро общо състояние с релативна брадикардия и без друго логично обяснение за фебрилното състояние [26]. Тези пациенти, за да имитират фебрилно състояние, използват способности като затопляне на термометъра в отсъствието на медицинското лице или си инжектират субстанции, контаминирани с микроорганизми. Суспекция за изкуствена пирексия трябва да възниква при млади хора с анамнестични данни за висока температура без тахикардия или кожно затопляне, нелогични фебрилни пикове, липса на фебрилитет в присъствието на медицинско лице.

Така наречената **хабитуална хипертермия** е била много популярна през 50-те години на мина-

лия век и е била една от причините, поради които Petersdorf и Beeson поставят ограничението за минимална стойност на температурата поне 38.3°C (101°F) [43, 44, 50]. Това състояние в известна степен припокрива понятията синдром на хронична умора и фибромиалгия. Главният симптом е температурата, предимно след физическо или умствено натоварване, също така адинамия, но така увреждаща, както при синдрома на хроничната умора. Понякога пациентите свързват това нарушение с прекарана остра вирусна инфекция, най-често на горните дихателни пътища. Те акцентират, че преди заболяването са имали нормална телесна температура, а след боледуването покачват температура във вечерните часове. От проведените изследвания не се установяват отклонения, физикалният статус също е в норма с изключение на завишени стойности на телесната температура вечер и след натоварвания. Спонтанно нормализиране на температурата се наблюдава често след една или две години. Най-разумният подход при тези лица е да им се разясни доброкачественият ход на болестта, а не толкова провеждането на допълнителни изследвания и диагностични процедури.

Лекарствено индуцираната треска фактически би могла да се прояви при употребата на всеки медикамент, дори и при такива, прилагани продължително време без нежелани лекарствени реакции. Медикаментите, които най-често се свързват с лекарствено индуцираната треска, са антиаритмични средства, седативи, аналгетици, транквилизатори, антиконвулсивни медикаменти и наркотични средства [26, 29]. От групата на антибиотиките с потенциал да индуцират фебрилно състояние са бета-лактамите (с изключение на монобактами и карбапенеми) и антиминобните агенти, съдържащи сулфатен компонент (например SMX в TMP-SMX) [26, 29]. Диагнозата лекарствено индуцирана треска е трудна за поставяне. Пациентите имат клинични прояви на повишена температура в широк диапазон: от 37.7°C до 41.6°C (100°F-107°F), като обикновено е по-ниска от 38.8°C (102°F) [26]. От параклиничните изследвания може да има еозинофилия, атипични лимфоцити (които се представят в ниска концентрация: по-малко от 5%), повишена СУЕ, също така леко завишени стойности на серумните трансаминизи [26, 29]. Диагнозата се поставя на принципа на изключването на другите причини за НФС и овладяване на фебрилната реакция при преустановяване на приема на медикамента [45]. Фебрилитетът обикновено се нормализира в рамките на 3 дни след прекратяване приема на лекарството, в по-редки случаи може да продължи около 2 седмици [48]. В табл. 1 са представени медикаментите с най-голям потенциал за лекарствено индуцирана треска.

Таблица 1. Медикаменти, потенциращи лекарствено индуцирана треска [39, 48]

Медикаменти, по-често асоциирани с НФС	Медикаменти, по-рядко асоциирани с НФС
Amphotericin B	Allopurinol
Atropine	Aminoglycosides
Cephalosporins	Clindamycin
Interleukin-2/Interferon	Hydralazine
Penicillin	Isoniazid
Phenytoin	Macrolides
Procainamide	Rifampin (Rifampicin)
Quinidine	Vancomycin
Sulfonamides	

От представената дотук информация за етиологичните причинители на НФС става ясно, че неинфекциозните заболявания са основни и водещи със съответните за тях географски и епизоотични характеристики на разпространение и пребиваване. Неоплазмите от своя страна включват две големи групи на онкохематологията и голямото разнообразие на солидни първични тумори и метастатични прояви. Спорно е мястото на атриалния миксом в тази категория, тъй като е бенигнено новообразование, което съответно би могло да се асоциира с групата на неоплазмите [29] или групата на разнородните причини [19]. В исторически аспект третата група причини за НФС първоначално е наричана групата на ревматологичните заболявания, в това число колагенози/васкулити и нарушения на съединителнотъканната система. Впоследствие все повече автори заменят това старо название на групата с наименованието неинфекциозни възпалителни заболявания, като групата съответно обхваща по-голям диапазон от нозологични единици, включително и нарушения с аутоимунен и грануломатозен характер [57]. Всички останали диагностицирани заболявания, протичащи като НФС, се класифицират като други, разни, разнородни причини за продължително фебрилно състояние. С развитието на медицината, технологиите и познанията за молекулярната генетика и имунните механизми тези две групи на НФС са изключително динамични и всяко едно заболяване подлежи на допълнителна преоценка и се класифицира по категории спрямо личните мотиви на съответния автор. Оттук идват и проблемите с някои заболявания, като болест на Crohn, саркоидоза, болест на Кукучи, грануломатоза на Wegener, хиперсензитивен васкулит, грануломатозен хепатит. В крайна сметка, поставянето на заболяването в едната или другата група ще доведе до изместване само на статистическите данни (т.е. цифровото изражение на превалирането на едната спрямо другата група). От друга страна, за клинициста е важно, че има диагноза и се увеличава честотата на диагностицираните случаи

с НФС, а не толкова превалирането на едната категория спрямо другата. Не на последно място, за пациента също е от изключителна важност да има поставена правилната диагноза, която да доведе до адекватно терапевтично поведение и благоприятен изход на болестта.

НЕДИАГНОСТИЦИРАНИ ПРИЧИНИ ЗА НФС

Това е голямата група на етиологично неразшифрованите неясни фебрилни състояния. Въпреки приложените екипни усилия причината за НФС си остава неясна, т.е. недиагностицирана. *Daniel Knockaert* и кол. обобщават данни за 90-те години на XX век, като отчитат тенденция за покачване на процента на недиагностицираните случаи от 17 на 30% [43]. Тези данни кореспондират и с резултати на *Chinh Nguyen* и съпр. (от 7 до 30%) за същия изследван период [48]. В началото на XXI век по данни на *Peter V. Chin-Hong* и съавт. недиагностицираните случаи са средно около 15% [23]. Разбира се, тези проценти са динамични стойности, които зависят от особеностите на конкретното проучване, страната на провеждане, годината на осъществяване, продължителността на провежданото изследване, броя лица, включени в анализите, нивото на достъп до високоспециализирани методи на диагностика. За щастие в последващия период на проследяване на тези недиагностицирани случаи при 7% от тях температурата спонтанно отзвучава или се установява подлежащо, съпътстващо заболяване, което е било причината за НФС [23].

От 60-те години на XX век, когато се поставят критериите за НФС, до наши дни се обобщава една тенденция за понижаване на случаите на инфекциозните заболявания и неоплазмите, докато тези на неинфекциозните възпалителни заболявания и недиагностицираните случаи се покачват. Въпреки този тренд инфекциите остават водеща причина за НФС поради голямото си разнообразие от етиологични причинители, миграционните процеси и глобализацията на света. Обясненията на наблюдаваните тенденции за преразпределение на групите причини се крият в комплексни фактори като: развитието на технологиите, широкото използване на образните диагностични методи за лесно и бързо установяване на интраабдоминални абсцеси, туморни формации и други патологични огнища или малформации, трансезофагеалната ехокардиография за установяване на инфекциозни ендокардити, приложението на FDG-PET/CT в търсенето на първични възпалителни и инфекциозни огнища, обогатяването на информацията в полето на имунологията и генетиката и тяхното приложение в реалната медицина.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Баймакова, М. Температура и терморегулация. – *Обща мед.*, **17**, 2015, № 2, 60-68.
- Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние. – *Мед. преглед.*, **51**, 2015, № 2, 5-15.
- Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при имунен дефицит. – *Мед. преглед.*, **51**, 2015, № 3, 12-21.
- Баймакова, М. Клинико-лабораторни параметри и алгоритми при неясно фебрилно състояние. – *Детски и инф. бол.*, **7**, 2015, № 1, 40-55.
- Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при възрастни: обзор на литературата. – *Обща мед.*, 2015, (под печат).
- Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние при деца. – *Обща мед.*, 2015, (под печат).
- 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.
- Баймакова, М., К. Плочев, Г. Попов, Р. Михайлова, В. Ковалюва. Клинични, лабораторни и диагностични характеристики на пациенти с фебрилен синдром. – *Мед. преглед.*, **49**, 2013, № 2, 47-54.
- Диков, И. Продължително фебрилно състояние. – *Епидемиол., микробиол. и инф. бол.*, **27**, 1990, № 4, 1-6.
- Константинова, Л. Неясни температурни състояния. С., *Мед. и физ.*, 1989, 29-37.
- Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина. – *Наука инфектол./паразитол.*, **1**, 2010, № 1, 40-43.
- Admani, A. et al. Fever of unknown origin in cirrhosis. – In: *Fever of Unknown Origin*. B.A. Cunha (ed). 1st ed., Informa Healthcare, 2007, 21-26.
- Agarwal, P.K. et al. Fever of unknown origin. – *J. Assoc. Physic. I.*, **52**, 2004, № 4, 314-318.
- Arnou, P.M. et al. Fever of unknown origin. – *Lancet*, **350**, 1997, № 9077, 575-580.
- Vaxevanos, G. et al. A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis? – *Clin. Rheumatol.*, **31**, 2012, № 1, 49-53.
- 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).
- Belhassen-García, M. et al. Fever of unknown origin as the first manifestation of colonic pathology. – *Clin. Med.*, **13**, 2013, № 2, 141-145.
- Bleeker-Rovers, C.P. et al. Pyrexia of unknown origin. – *Medicine*, **33**, 2005, № 3, 33-36.
- Bleeker-Rovers, C.P. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in fever of unknown origin and infectious and non-infectious inflammatory diseases. – PhD Thesis, 2007, Radboud University Nijmegen, Netherlands.
- Bofinger, J.J. et al. Fever of unknown origin caused by tuberculosis. – *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **21**, 2007, № 4, 947-962.
- Botelho-Nevers, E. et al. Fever of unknown origin due to rickettsioses. – *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **21**, 2007, № 4, 997-1011.
- Chen, P.D. et al. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. – *Clin. Rheumatol.*, **31**, 2012, № 1, 175-181.
- Chin-Hong, P.V. et al. Fever of unknown origin. – In: *Current Medical Diagnosis & Treatment*. M.A. Papadakis, S.J. McPhee et M.W. Rabow (eds). 52nd ed., McGraw-Hill, 2013, 1276-1278.
- Cleri, D.J. et al. Fever of unknown origin due to zoonoses. – *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **21**, 2007, № 4, 963-996.
- Collazos, J. et al. Tuberculosis as a cause of recurrent fever of unknown origin. – *J. Infect.*, **41**, 2000, № 3, 269-272.
- Cunha, B.A. Fever of unknown origin. – *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **10**, 1996, № 1, 111-127.
- Cunha, B.A. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. – *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **21**, 2007, № 4, 867-915.
- Cunha, B.A. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. – *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **21**, 2007, № 4, 1137-1187.
- Cunha, B.A. Fever of unknown origin: clinical overview and perspective. – In: *Fever of Unknown Origin*. B.A. Cunha (ed). 1st ed., Informa Healthcare, 2007, 1-8.
- Cunha, B.A. Fever of Unknown Origin: a focused diagnostic approach. – In: *Fever of Unknown Origin*. B.A. Cunha (ed). 1st ed., Informa Healthcare, 2007, 9-16.
- 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.
- Cunha, B.A. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. – In: *Fever of Unknown Origin*. B.A. Cunha (ed). 1st ed., Informa Healthcare, 2007, 59-64.
- 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.
- 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.
- 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.
- Demirev, A. et al. Comparison of [18F]FDG PET/CT and MRI in the diagnosis of active osteomyelitis. – *Skeletal. Radiol.*, **43**, 2014, № 5, 665-672.
- Demirev, A. et al. Diagnosis of brachiocephalic thrombophlebitis as the cause of fever of unknown origin by 18F-FDG-PET/CT. – *Mol. Imaging. Radionucl. Ther.*, **24**, 2015, № 1, 25-28.
- Durack, D.T. et al. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. – *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.*, 1991, № 11, 35-51.
- Gelfand, J.A. et al. 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 et J. Loscalzo (eds). 17th ed., McGraw-Hill, 2008, 130-135.
- Hirschmann, J.V. Fever of unknown origin in adults. – *Clin. Infect. Dis.*, **24**, 1997, № 3, 291-302.
- Hoen, B. et al. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific: analysis of 100 patients with acute fever or fever of unknown origin. – *Clin. Infect. Dis.*, **23**, 1996, № 2, 298-302.
- Jacoby, G.A. et al. Fever of undetermined origin. – *N. Engl. J. Med.*, **289**, 1973, № 26, 1407-1410.
- Knockaert, D.C. et al. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. – *J. Intern. Med.*, **253**, 2003, № 3, 263-275.
- Knockaert, D.C. Recurrent fever of unknown origin. – *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **21**, 2007, № 4, 1189-1211.
- 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.
- Manfredi, R. et al. Primary cytomegalovirus infection in otherwise healthy adults with fever of unknown origin: a 3-year prospective survey. – *Infection*, **34**, 2006, № 2, 87-90.
- Meller, J., I. Kostadinova et W. Becker. Nuclear medicine methods in the diagnosis of patients with fever of unknown origin. – *Rentgenologiya i Radiologiya*, **41**, 2002, № 4, 270-274.
- Nguyen, C. et al. Fever of unknown origin. – In: *Infectious Diseases*. J. Cohen, W.G. Powderly et S.M. Opal (eds). 3rd ed., Elsevier, 2010, 688-695.
- Petersdorf, R.G. Fever of unknown origin: an old friend revisited. – *Arch. Intern. Med.*, **152**, 1992, № 1, 21-22.
- Petersdorf, R.G. et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. – *Medicine (Baltimore)*, **40**, 1961, № 1, 1-30.
- Riccobene, E. et al. Fever of unknown origin. – *Curr. Treat. Opt. Infect. Dis.*, 2001, № 3, 29-43.
- Roth, A.R. et al. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. – *Am. Fam. Physician.*, **68**, 2003, № 11, 2223-2228.
- Sepkowitz, K.A. Tuberculosis as the cause of fever of unknown origin: a review. – *Int. J. Infect. Dis.*, **2**, 1997, № 1, 47-51.
- Sørensen, H.T. et al. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. – *Lancet Oncol.*, **6**, 2005, № 11, 851-855.
- Speil, C. et al. Fever of unknown origin in the returning traveler. – *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **21**, 2007, № 4, 1091-1113.
- Telenti, A. et al. Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. – *Mayo. Clin. Proc.*, **64**, 1989, № 1, 44-50.
- Vanderschueren, S. et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. – *Arch. Intern. Med.*, **163**, 2003, № 9, 1033-1041.
- Vanderschueren, S. et al. Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin. – *Clin. Exp. Rheumatol.*, **30**, 2012, № 4, 514-519.
- Whitehead, T.C. et al. Pyrexia of unknown origin: changing epidemiology. – *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **10**, 1997, № 2, 134-138.
- Zenone, T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. – *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **21**, 2007, № 4, 1115-1135.
- Zhang, J. et al. Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin. – *Intern. Med.*, **51**, 2012, № 18, 2529-2536.
- Zhou, W. et al. Human herpes viruses are associated with classic fever of unknown origin (FUO) in Beijing patients. – *PLoS One*, **9**, 2014, № 7, e101619.