

ЕТИОЛОГИЧНИ ПРИЧИНИ ЗА НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ И СУБФЕБРИЛИТЕТ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ

М. Баймакова¹, К. Плочев¹, Т. Кундуржиев², Г. Попов¹, Р. Михайлова-Гарнизова¹ и В. Ковалева³

¹Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

²Катедра по трудова медицина, Факултет по обществено здраве, МУ – София

³Научно-приложен център по военна епидемиология и хигиена, ВМА – София

ETIOLOGICAL REASONS FOR FEVER OF UNKNOWN ORIGIN AND LOW-GRADE FEVER AMONG BULGARIAN PATIENTS

M. Baymakova¹, K. Plochev¹, T. Kundurdjiev², G. Popov¹, R. Mihaylova-Garnizova¹ and V. Kovaleva³

¹Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

²Department of Occupational Health, Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

³Center of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Целта на настоящото изследване е да се представят етиологичните причини за неясно фебрилно състояние (НФС) и субфебрилитет при пациенти, хоспитализирани в Клиниката по инфекциозни болести към ВМА – София. Изследването обхваща период от 3.5 години. На базата на точно дефинирани включващи и изключващи критерии се събра контингент от 117 пациенти. От тях 75.2% са с НФС, а 24.8% са със субфебрилитет. Сред лицата с НФС заболяванията с инфекциозна генеза са 55.7%, неоплазмите са 4.5%, неинфекциозните възпалителни заболявания – 12.5%, разнородните причини за НФС са 4.5%, а 22.8% останаха недиагностицирани. Етиологичните причини при субфебрилните лица са: инфекции – 58.6%, неоплазми – 0.0%, неинфекциозните възпалителни заболявания – 0.0%, разнородни причини при 6.9%, а 34.5% са недиагностицираните.</p> <p>фебрилитет, неясно фебрилно състояние, етиология, инфекции</p> <p><i>Д-р Магдалена Баймакова, д.м., Клиника по инфекциозни болести, ВМА, ул. „Св. Г. Софийски“ № 3, 1606 София, e-mail: dr.baymakova@gmail.com</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>The aim of this study was to estimate the etiological reasons for fever of unknown origin (FUO) and low-grade fever (LGF) among patients hospitalized at the Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy (Sofia, Bulgaria). The study was done for the period of 3.5 years. Based on inclusion and exclusion criteria a population of 117 patients was selected. FUO is presented in 75.2% of all patients, cases with LGF were 24.8% of the whole population. Among patients with FUO, infectious causes were estimated in 55.7%, neoplasm in 4.5%, non-infectious inflammatory diseases (NIID) – 12.5%, miscellaneous causes – 4.5% and 22.8% were undiagnosed. The etiological distribution in group of LGF is the following: infectious diseases were found in 58.6%, neoplasm in 0.0%, NIID – 0.0%, miscellaneous causes were 6.9% and 34.5% were undiagnosed.</p> <p>fever, fever of unknown origin, etiology, infections</p> <p><i>Magdalena Baymakova, MD, PhD, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.baymakova@gmail.com</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

През недалечната 1961 г. за първи път в научен труд се обособява група на неясни фебрилни състояния, анализират се техните прояви

и се задават конкретни критерии за тези озадачаващи фебрилни нарушения [36]. Това е годината, която се приема за начало на летоброенето по темата неясно фебрилно състояние

(НФС), именно защото тогава е поставена първата дефиниция за тях [1-3]. Това не означава, че преди това те не са били диагностицирани и лекувани, но това е времето, когато се оформят критериите и се дефинира проблемът за улеснение на медицинската общност. Сформират се отделните етиологични групи причини за прецизност на работата и създаване на възможност за съпоставяне на данните между отделни проучвания [4-8, 21, 22]. Въпреки развитието на диагностичните способности и подобряването на познанията за различните нозологични единици, голям процент от фебрилните състояния остават недиагностицирани [13, 27]. В целия свят се провеждат проучвания за установяване на превалирането на случаите с НФС и тяхното разпределение по етиологични причини, с цел изграждане на диагностичен подход на действие.

Целта на настоящото изследване е да се представят етиологичните причини за НФС и субфебрилитет при пациенти, хоспитализирани в Клиника по инфекциозни болести към ВМА – София.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода от 1 февруари 2012 г. до 1 август 2015 г. в Клиниката по инфекциозни болести (КИБ) към ВМА – София, се проведе проспективно проучване на пациенти с НФС и пациенти със субфебрилна температура (не-НФС). В табл. 1 са представени включващите и изключващите критерии, ползвани в настоящия научен труд. Под термина *не-НФС* се имат предвид всички фебрилни случаи, покриващи изискванията за НФС, с изключение на първи критерий (температура $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ при няколко измервания).

Таблица 1. Включващи и изключващи критерии за пациенти с НФС и не-НФС

Включващи критерии	Изключващи критерии
<p><i>Пациенти с НФС:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Температура $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ в няколко измервания; – Продължителност на фебрилния период ≥ 3 седмици (21 дни); – Диагнозата не е установена при три амбулаторни посещения или три дни болничен престой; – Хоспитализирани в Клиника по инфекциозни болести към ВМА – София. 	<p><i>Пациенти с НФС:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Лица < 18-годишна възраст; – Известен HIV статус; – Неутропения*; – Хипогамаглобулинемия#; – Употреба на имunosупресираща терапия**; – Пациенти, при които фебрилната реакция се развива на фона на престой в болнична среда.
<p><i>Пациенти със субфебрилна температура (не-НФС):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Температура $\leq 38.3^{\circ}\text{C}$ в няколко измервания; – Продължителност на фебрилния период ≥ 3 седмици (21 дни); – Диагнозата не е установена при три амбулаторни посещения или три дни болничен престой; – Хоспитализирани в Клиника по инфекциозни болести към ВМА – София. 	<p><i>Пациенти със субфебрилна температура (не-НФС):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Лица < 18-годишна възраст; – Известен HIV статус; – Неутропения*; – Хипогамаглобулинемия#; – Употреба на имunosупресираща терапия#; – Пациенти, при които фебрилната реакция се развива на фона на престой в болнична среда.
<p>Забележка:</p> <p>* Левкоцитен брой < $1.0 \times 10^9/\text{l}$ и/или гранулоцитен брой < $0.5 \times 10^9/\text{l}$ за период най-малко една седмица на фона на три месеца персистиращ фебрилитет.</p> <p># Предимно за сметка на IgG < 50% от референтната стойност.</p> <p>** 10 mg преднизолон или негова еквивалентна доза най-малко две седмици в предходните три месеца или други имunosупресори.</p>	

При работата с всички участващи в проучването пациенти са спазвани препоръките и указанията, заложили в „Ethical Issues in Patient Safety Research: Interpreting Existing Guidance” на Световната здравна организация (СЗО) [25]. На основание чл. 87, чл. 88 и чл. 89 от „Закон за здравето” всички пациенти са изразили информирано съгласие в писмена форма за медицинските дейности, които се осъществяват спрямо тях.

В настоящата работа са използвани следните методи:

1. Библиографски метод: извършен беше библиографски анализ на съществуващите литературни източници. Проведе се библиографско търсене в базата данни на PubMed/MEDLINE (US National Library of Medicine), Scopus, DOAJ и EBSCO Host. Под внимание се взеха основно оригинални статии и обзори в научни списания с

импакт фактор над 1. Разгледани бяха теоретичните постановки по проблема в няколко учебника и защитени дисертации по темата от други учени (Prof. Daniel Knockaert, Prof. Chantal Bleeker-Rovers, Dr. Hans Balink).

2. Клинични и клиничнолабораторни методи: (а) анамнестични данни; (б) термометриране; (в) физикално изследване; (г) клиничнолабораторни изследвания (извършвани са различни микробиологични, вирусологични, паразитологични, хематологични, биохимични, хемостазни и имунологични изследвания в зависимост от клиничната картина при всеки пациент). Термометрирането е извършено с цифров термометър MC-343F-E (OMRON Flex Temp Smart), с точност на измерването $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ (от 32.0°C до 42.0°C). Термометрията е реализирана в аксиларната област под наблюдението и контрола на медицинско лице, при температура на околната среда от 20.0°C до 28.0°C .

3. Образни и инвазивни методи: (а) абдоминална ехография; (б) рентгенография; (в) ехокардиография; (г) компютърна томография (КТ); (д) ядрено-магнитен резонанс (ЯМР); (е) позитронна емисионна томография с компютърна томография (PET/CT); (ж) еднофотонна емисионна томография с компютърна томография (SPECT/CT); (з) миелограма; (и) ендоскопско изследване; (й) биопсия; (к) лапароскопия.

4. Статистически методи: използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р-стойността (P-value) е по-малка от α . За обработка на данните от проучването са използвани софтуерната програма *Excel 2007* (Microsoft, Redmond, Washington, USA) и специализиран статистически пакет *SPSS, version 19.0* (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

За период от 3.5 години в КИБ са проследени проспективно 117 пациенти с фебрилен синдром. Лицата, покриващи включващите критерии за НФС, са 75.2% от общата популация, сред които окончателната диагноза е поставена при 77.3%. Общото разпределение по пол за всички 117 пациенти показва превес на мъжете (60.7%). Въпреки че този резултат не е статистически сигнификантен, той е показателен за преобладаването на определена полова категория сред температурните състояния. Разпределението по пол сред групата на НФС следва закономерностите от общата популация, отново висок процент (78.9%) мъже са засегнати от НФС. Подобни резултати се съобщават и от други автори: 60.6% [19], 54.5% [23], 53.9% [32],

53% [34], 51.25% [39]. В други проучвания пък се отчита почти равно разпределение с минимален превес на женския пол [11, 15, 40]. Половото разпределение по нозологични единици се влияе от множество фактори – както национални, така и социално-икономически, природни и чисто биологични. В големия списък на заболявания като причина за НФС са включени най-разнородни състояния, чието установяване и разпределение на местно ниво е зависимо от факторите, обуславящи различните съотношения между етиологичните причини. Поради това е трудно да се търсят статистически зависимости между пол и фебрилитет и съответно съпоставянето с други проучвания и резултати.

В цялата извадка възрастовата група е в широк диапазон, като се започне от 18-годишна възраст, която е лимитираща за популацията и се стигне до 88 год. Прави впечатление, че общата средна възраст на всички изследвани лица е 44.09 ± 15.25 год., което е в категорията на зрялата възраст. Лицата в най-продуктивните си години са атакувани от персистиращи фебрилни заболявания. Детайлното анализиране по категории установява, че случаите на субфебрилни състояния са по-често срещани във възрастта 22-67 години със средна възраст 39.86 ± 12.58 в сравнение с групата на НФС, където средната възраст (mean \pm SD) е 45.49 ± 15.85 години ($P = 0.085$). Установената средната възраст на случаите с НФС е сходна с резултатите от други анализи: 42 \pm 17 год. [32], 45 год. [34], 46.35 год. [11], 54 \pm 16 год. [15].

Болничният престой за лицата с фебрилитет е в диапазона 2-23 дни, като средната продължителност е 8.28 ± 4.38 дни. Няма сигнификантна разлика за категориите НФС/не-НФС ($P = 0.130$). Средните стойности за болничния престой сред НФС са 8.65 ± 4.57 дни, а за не-НФС – 7.17 ± 3.59 дни. Продължителността на престоя в болнична обстановка отчита значими разлики между нашето проучване и данните от други автори, които посочват значително по-продължително пребиваване в лечебно заведение. За съпоставка са отбелязани следните стойности, докладвани от други автори: 25.5 \pm 14.8 дни [23], 29 \pm 32 дни [15], 30 дни [34]. Значимите разлики в болничния престой са продиктувани от различните здравни системи и тяхното функциониране. В нашата страна принципът на работа по клинични пътеки определя и средната продължителност от около седмица, която е и максималната продължителност на клиничните пътеки, по които работим. Когато състоянието на пациента позволява неговото амбулаторно изследване и наблюдение, то тогава престоят се минимизира.

НФС като съвкупност от множество разнородни нозологични единици се разпределят в пет големи групи причини, които обединяват различните заболявания. В настоящата разработка са използвани общоприетите от международната научна общност разпределения на етиологичните причини на пет групи: (1) инфекции, (2) неоплазми, (3) неинфекциозни възпалителни заболявания, (4) разнородни причини и (5) недиагностицирани случаи. В групата на инфекциите влизат бактериални инфекции (специфични и неспецифични), вирусни инфекции, микози и паразитологични заболявания [17, 18]. При неоплазмите попадат онкохематологични болести, солидни тумори и бенигнени карциноми [17, 18]. В категорията на неинфекциозните възпалителни заболявания се включват системни ревматични заболявания, васкулитни синдроми и грануломатозни болести [17, 18]. Под разнородни причини се разбират ендокринни нарушения, хирургични състояния, автоимунни болести, генетични синдроми, интоксикации и други заболявания, попадащи в първите три категории причини за НФС [17, 18].

От изследваната популация от 117 лица 88 са изпълнили включващите критерии за НФС. Сред тези пациенти с НФС диагнозата е поставена при 68 (вж. табл. 2). Инфекциозните заболявания са констатирани при най-голям процент (72.0%) сред диагностицираните случаи (вж. табл. 2) и същевременно делът на инфекциите сред групата на НФС е 55.7%. Втората по честота група на НФС е тази на недиагностицираните случаи с 22.8%, следвана от неинфекциозните възпалителни заболявания с 12.5%, а най-малък е делът на неоплазмите и разнородните причини с 4.5% за всяка група (вж. табл. 2). Инфекциите се съобщават като предобладаваща причина за НФС в 50% [10], 52% [24], 53.7% [39], 54% [43], 57% [19], 58.6% [37], 72% [28] от други чуждестранни проучвания.

А) Причини за НФС

Инфекции: Инфекциозната патология се представя както с контагиозни инфекциозни заболявания, така и с общи инфекции като причина за НФС. Туберкулозата остава една от водещите причини за фебрилна реакция. Това показват проучвания от Югоизточна Европа [11, 23, 24, 32, 34, 37, 40], Япония [26, 39], Корея [30]. Резултатите от настоящото проучване следват общата рамка на световното развитие за НФС. Независимо че броят на туберкулозната инфекция не е сигнификантно голям, тя остава важен медицински и социален проблем, който трябва

да се познава и търси активно в медицинската практика. Сравнително по-малкият дял на това заболяване в България в сравнение с други автори има своето обяснение в контекста на ваксинационната политика на страната ни. Но имайки предвид миграционните проблеми и социално-икономическите фактори в региона, то най-вероятно този резултат е само видимата част от един „айсбергов феномен“.

Таблица 2. Причини за НФС при 88 пациенти

I. Инфекции (49)
<i>Chlamydia Pneumoniae</i> (2); <i>Chlamydia Psittaci</i> (1); EBV (5); HIV/AIDS (3); <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> (2); <i>Yersinia Enterocolitica</i> (1); <i>Yersinia Enterocolitica</i> + <i>Chlamydia Pneumoniae</i> (1); Абдоминална инфекция (2); Абсцес + Пневмоторакс (1); Атипична микобактериална инфекция (1); Дентална инфекция (3); Ку-треска (3); Лаймска болест (1); Легионелоза (1); Пиелонефрит (2); Пневмония (3); Спондилодисцит (1); Средиземноморска треска (1); Стрептококова инфекция (1); Токсокароза (1); Токсоплазма (6); Трахеобронхит (1); Туберкулоза на бъбреци (1); Туберкулоза, латентна (4); Уроинфекция (1)
II. Неоплазми (4)
Болест на Ходжкин (1); Неходжкинов лимфом (1); Карцином на бъбрек (1); Карцином на колона (1)
III. Неинфекциозни възпалителни заболявания (11)
Болест на Still (6); Полиартеритис нодоза (3); Ревматоиден артрит (1); Сакроилиит (1)
IV. Разнородни причини (4)
Тиреоидит (3); Улцерозен колит (1)
V. Недиагностицирани (20)
Забележка: Под понятието „инфекции“ се имат предвид всички контагиозни и неконтагиозни заболявания, имащи инфекциозна генеза, без значение от локализация, засегнат орган или система.

Сред най-голямата група на диагностицираните състояния се отличава една паразитоза – токсоплазмоза с шест диагностицирани клинични случая. Този резултат се доближава до докладите от съседни страни като Турция с 4 съобщени случая [32], румънски автори установяват два случая като причина за НФС [11], освен това има и проучвания, в които са съобщени единични случаи [34, 37]. Едно от обясненията за тази находка в настоящото проучване е добрата колаборация между инфекционисти и паразитолози в базата за провеждане на проучването. Други фактори, повлияващи резултата, са личната хигиена и термичната обработка на храни и хранителни продукти в домашни условия.

Epstein-Barr-вирусната инфекция е 10% от всички инфекциозни заболявания при НФС (вж. табл. 2), което е сравнително голям процент в сравнение с други автори [26, 30]. Превалиране-

то на този инфекциозен патоген като причина за НФС има своето логично обяснение, базирано на биологичната характеристика и клиничните прояви на вируса. Разнообразната клинична картина, трудностите в поставянето на диагнозата, недостатъчното познаване на проблема от медицинските лица забавят диагностичния процес. Това от своя страна причинява неудобство на пациентите, засилва чувството им на отчаяние и допринася косвено за увеличаване на антибиотичната резистентност чрез емпиричното приложение на множество антибиотици.

Една от най-актуалните, интересни и общественозначими болести в съвременния свят е HIV инфекцията. През последните години стремглавото развитие на познанията за тази инфекция и спецификите на нейния мониторинг и лечение я отделят като самостоятелен клон в науката за инфекциозните болести. Разнообразието в клиничните прояви на болестта прави много често HIV инфекцията загадка в ежедневието на медицинската дейност. Само добре подготвените медицински специалисти съумяват да заподозрат наличието на инфекция с вируса на имунния дефицит сред привидно незначими клинични оплаквания. Една от водещите прояви на болестта е фебрилната реакция, поради което винаги трябва да се подозира при персистиращи фебрилни състояния. Неслучайно в последните протоколи за НФС в първите етапи на диагностика е залегнал тестът за тази инфекция. Идеята е още в началото, при неспецифични оплаквания да се провежда скринингово изследване за HIV, за да се предприемат своевременно необходимите терапевтични мерки. Следователно, установените три случая на HIV/СПИН в настоящото проучване са логичен резултат предвид медико-социалната значимост на болестта, а подобни резултати има и при други автори [11, 14, 19, 29, 30, 33, 40, 42]. Сред чуждите автори най-много случаи са съобщени от Тайван, а именно 6/78 [33], 4/164 случая от румънски колектив [11] и 3/86 пациенти от САЩ [29].

Сред специфичните инфекциозни заболявания инфекцията с *C. burnetii* ни отличава от множеството проучвания за НФС. Когато интерпретираме такива заболявания, винаги трябва да се има предвид наличието на ендемични райони и местни огнища в определени географски ширини. Поради това съчетанието от природно-огнищен характер на болести като Ку-треската, климатичните особености и развитието на селското стопанство на страната ни са част от факторите, обуславящи 6.1% за инфекция с *C. burnetii* измежду всички инфекциозни

случаи на НФС (вж. табл. 2). Единични случаи са съобщени от страни като Турция, Гърция [23, 34].

Относително по-рядко се установяват инфекции с *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *M. pneumoniae* и *Y. enterocolitica* (вж. табл. 2). Случаи на персистираща йерсиниоза са докладвани от холандски колективи [15, 16].

Общите инфекции на урогениталната и респираторната система, коремните инфекции, дисцити и спондилодисцити са водещите причини, съобщавани от чужди автори [15, 23, 26, 37]. В нашето проучване те са по-малко от една четвърт – 20.4% от инфекциозните случаи при НФС. Този сравнително неголям дял се обяснява с факта, че общите инфекции в нашата страна не са приоритет на лечение и наблюдение от специалистите по инфекциозни болести. Такъв тип инфекции се лекуват от други специалисти въз основа на засегнатите органи и системи (напр. хирурзи, пулмолози, нефролози, гинеколози и др.). Вероятно относителният дял на тези състояния като причина за НФС в нашата страна е значително по-голям. Този факт е сред основните причини в настоящото изследване да липсват случаи на инфекциозен ендокардит (при положение че това е една от трите най-често срещани инфекциозни причини за НФС). В България инфекциозните ендокардита са обект на кардиологичните звена и изключително рядко биват установявани от инфекционисти.

От данните по настоящото проучване прави впечатление наличието на 6.1% дентални инфекции от инфекциозните причини за НФС (вж. табл. 2). В абсолютни стойности такива резултати има съобщени от съседни страни като Румъния (3/164 случая) [11]. При интерпретацията на този резултат е добре да посочим, че има пряка връзка със социално-икономическото развитие на страната и реалната цена на стоматологичните процедури. Поради комплекса от тези фактори не е случайно преобладаването на зъбните инфекции като причина за НФС.

Неоплазми: Случаите на малигнени заболявания в настоящото проучване, макар и не-много, имат своето важно място предвид социално значимия им статус (вж. табл. 2). Установените болести са сред най-често докладваните в световен мащаб причини за НФС [11, 23, 26, 30, 32, 34, 37, 40].

Неинфекциозни възпалителни заболявания: Групата на неинфекциозните възпалителни заболявания е третата категория причини по процент от случаите с НФС (12.5%). Болест на Still и

полиартеритис нодоза са водещите причини сред ревматичните заболявания като диагноза при НФС (вж. табл. 2) както в това изследване, така и в други чуждестранни проучвания [11, 16, 26, 32, 34, 39, 40]. Проучвания в страни от Западна Европа съобщават за значително по-голям процент на тази група като причина за НФС. Тя заема първо или второ място сред диагностицираните случаи [15, 16, 20, 31]. В някои страни от Югоизточна Европа и Япония тази група заема второ или трето място, като се запазва лидерската позиция на инфекциозните заболявания [32, 37, 39]. Тези разлики са продиктувани от наличието на определени ендемични болести, социално-икономическите фактори и здравните политики на съответните правителства.

Разнородни причини за НФС: Ендокринните заболявания и заболяванията на гастроинтестиналния тракт са сред водещите в голямата група на разнородните причини за НФС. Тези данни не се различават от докладваните досега резултати от други анализи [23, 26, 30, 32, 37, 40].

Недиагностицирани случаи на НФС: Втората преобладаваща група сред лицата с НФС е тази на недиагностицираните случаи (22.8%). Наличният резултат се доближава до анализите на други автори [12, 23, 31, 33-35, 38, 44]. Въпреки развитието на технологиите и познанията за етиологичните агенти голям процент от неясните фебрилни състояния си остават неизяснени. Поради тази си особеност, този синдромокомплекс продължава да бъде актуална тема в медицинската практика и да възбужда любопитството и желанието на клинициста да търси като изследовател причината за продължаващата температура.

Б) Причини за НФС в България и съседните страни

Резултатите от настоящото проучване са сходни с тези на автори от съседните страни (вж. табл. 3). С изключение на едно изследване при всички инфекции са основна причина за НФС. На второ място като причина за НФС се нареждат неинфекциозните възпалителни заболявания. Третата по честота категория е тази на неоплазмите. С най-малка относителна тежест като причина за НФС е категорията на разнородните причини. Нашите резултати като пропорции и съотношение между отделните категории най-много се доближават до тези на *Vesna Turkulov* и сътр. [41]. Донякъде това би могло да се обясни с факта, че България и Сърбия се намират на почти еднаква географска ширина, с еднакви климатични условия, което предполага идентични инфекциозни заболявания. В социално-икономическо отношение двете страни имат много прилики, което е предпоставка за сходни неинфекциозни причини за НФС. Прави впечатление голямата публикационна активност (пълнотекстови реални научни публикации) на турската инфекциозна школа, и то в много авторитетни научни списания (*J Infection* – IF: 4.441; *Infection* – IF: 2.618; *Int J Med Sci* – IF: 2.003; *Int J Infect Dis* – IF: 1.859). Това говори за целенасочена политика към детайлно изясняване на проблема НФС в тази съседна страна. Като обобщение за нашия регион бихме могли да кажем, че инфекциите и неинфекциозните възпалителни заболявания са водещите причини за НФС, което е от особена важност при диагностичното търсене.

Таблица 3. Причини за НФС в България и съседните страни

Показател	Библиографски източник								
	[40]	[11]	[37]	[24]	[32]	[23]	[41]	[34]	Наст. проучв.
Година на публикуване	2003	2003	2004	2005	2008	2010	2011	2012	2016
Страна	TR	RO	TR	TR	TR	GR	RS	TR	BG
Пациенти (n)	117	164	87	59	154	112	100	100	88
Диагностицирани (%)	86.3	92.7	93.1	84.7	84.4	79.5	78.0	80.0	77.2
Недиагностицирани (%)	13.7	7.3	6.9	15.3	15.6	20.5	22.0	20.0	22.8
Диагностицирани категории (% от диагност. случаи)									
– Инфекции	39.6	48.7	62.9	46.0	40.8	38.2	69.2	32.5	72.0
– Неоплазми	21.8	27.0	14.8	24.0	16.9	13.5	15.4	17.5	5.9
– НИВЗ	26.7	19.7	19.8	20.0	36.2	41.6	15.4	47.5	16.2
– Разнородни	11.9	4.6	2.5	10.0	6.1	6.7	0.0	2.5	5.9
Забележка: НИВЗ – неинфекциозни възпалителни заболявания. Кодове на страните по международен стандарт ISO 3166 (Alpha-2): BG – България; GR – Гърция; RO – Румъния; RS – Сърбия; TR – Турция.									

В) Причини за не-НФС

В клиничната практика освен лицата, покриващи критериите за НФС, има и хора, страдащи от продължителни температурни състояния, които не могат да изпълнят изискуемите включващи критерии. Най-често разликата между НФС и така наречените не-НФС групи идва от стойностите на температурата. Лицата с фебрилитет под 38.3° С или субфебрилна температура се нуждаят от диагностично уточняване на персистиращото състояние. В осъщественото проспективно проучване в КИБ сред лицата, потърсили медицинска помощ по повод фебрилен синдром, е обособена групата на не-НФС. Те представляват 24.8% от общата изследвана популация с фебрилитет. Разпределението по групи причини логично следва досега описаните данни за превалиране на инфекциите като причина за НФС (вж. табл. 4). И сред субфебрилните пациенти инфекциозните заболявания са водещата причина за състоянието. Установи се 58.6% инфекциозна патология сред не-НФС (вж. табл. 4). Отново недиагностицираната група за-

ема второ място в относителния дял на разпределение (вж. табл. 4). Малкото до липсващи случаи на разнородни, неоплазми и неинфекциозни възпалителни заболявания има своето обяснение, базирано на описаните по-горе причини при НФС. От друга гледна точка, тази категория се състои предимно от значително помлади лица, при които физиологично вероятността за карциногенеза е значително по-малка. Сред инфекциозните заболявания не се отчита съществена разлика в етиологичните агенти в сравнение с НФС (вж. табл. 4). Прави впечатление установяването на хроничните простатити като водеща причина. Денталните инфекции и тук са сред честите находки като причина за субфебрилната температура, което обособява необходимостта за търсене на такава патология при всички фебрилни състояния, доближаващи се до критериите за НФС и не-НФС. Заболявания като токсоплазмоза, тиреоидит, синусит и дентални проблеми са състояния, които се установяват както в това проучване, така и в литературната справка [9].

Таблица 4. Причини за субфебрилна температура при 29 пациенти

I. Инфекции (17)
<i>Campylobacter Jejuni</i> (1); <i>Chlamydia Trachomatis</i> (1); EBV (1); <i>Helicobacter Pylori</i> (1); <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> (1); <i>Yersinia Enterocolitica</i> (1); Дентална инфекция (2); Дентална инфекция + Синусит (1); Ку-треска (1); Лаймска болест (2); Простатит (3); Токсоплазмоза (1); Туберкулоза, латентна (1)
II. Неоплазми (0)
III. Неинфекциозни възпалителни заболявания (0)
IV. Разнородни причини (2)
Тиреоидит (1); Синдром на хроничната умора (1)
V. Недиагностицирани (10)
Забележка: Под понятието „инфекции“ се имат предвид всички контагиозни и неконтагиозни заболявания с инфекциозна генеза, без значение от локализацията, засегнат орган или система.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процентното разпределение по петте групи причини за лицата с НФС е следното: инфекции (55.7%), неоплазми (4.5%), неинфекциозни възпалителни заболявания (12.5%), разнородни (4.5%) и недиагностицирани случаи (22.8%). Следователно инфекциозната патология се установява в половината от случаите с НФС и е преобладаващата причина сред диагностицираните лица в 72.0%. Най-често установените инфекциозни заболявания са: токсоплазмоза, EBV, туберкулоза (различни клинични форми), HIV, *S.burnetii*, дентална инфекция и неспецифични пневмонии. При субфебрилните пациенти (не-

НФС) се наблюдава същата зависимост на преобладаване на инфекциозната патология, като най-честа причина за фебрилните прояви (водещо е мястото на простатит и дентални инфекции).

Благодарности

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

Библиография

1. Баймакова, М. Неясно фебрилно състояние. – Дисертационен труд за ОНС „Доктор“, ВМА – София, 2016.
2. Баймакова, М., К. Плочев, Г. Попов, Р. Михайлова, В. Ковальова. Клинични, лабораторни и диагностични характеристики на пациенти с фебрилен синдром. – Мед. преглед., 49, 2013, № 2, 47-54.
3. 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.
4. Демирчев, А., М. Гарчева, И. Костадинова. Позитронна емисионна томография/компютърна томография (ПЕТ/КТ) при диагностиката на възпалителните процеси. – Рентгенол. и радиол., 53, 2014, № 3, 187-193.
5. Диков, И. Продължително фебрилно състояние. – Епидемиол., микробиол. и инф. бол., 27, 1990, № 4, 1-6.
6. Константинова, Л. Неясни температурни състояния. С., Мед. и физ., 1989, 29-37.
7. Ненова, М. Неясни температурни състояния. – В: Комитова, Р., ред. Инфекциозни болести за медицина. С., Мед. и физ., 2014, 282-285.
8. Пекова-Върбанова, Л. Неясни фебрилни състояния – предизвикателство към съвременната медицина. – Наука инфектол./паразитол., 1, 2010, № 1, 40-43.
9. Affronti, M. et al. Low-grade fever: how to distinguish organic from non-organic forms. – Int. J. Clin. Pract., 64, 2010, № 3, 316-321.
10. Ammari, F. Fever of unknown origin in North Jordan. – Trop. Doc., 36, 2006, № 4, 251-253.
11. Vaicus, C. et al. Fever of unknown origin – predictors of outcome: A prospective multicenter study on 164 patients. – Eur. J. Intern. Med., 14, 2003, № 4, 249-254.
12. Barbosa, F. J. et al. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series. – Postgrad. Med. J., 68, 1992, № 805, 884-887.
13. Ваймакова, М. et al. Fever of unknown origin in adults: two case reports and review. – J. Clin. Anal. Med., 5, 2014, suppl. 3, 348-351.
14. Ven-Baruch, S. et al. Predictive parameters for a diagnostic bone marrow biopsy specimen in the work-up of fever of unknown origin. – Mayo. Clin. Proc., 87, 2012, № 2, 136-142.
15. 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.
16. Bleeker-Rovers, C. P. et al. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. – Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging., 31, 2004, № 1, 29-37.
17. Bleeker-Rovers, C. P. et al. Pyrexia of unknown origin. – Medicine, 33, 2005, № 3, 33-36.
18. Bleeker-Rovers, C. P. 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.
19. Chin, C. et al. Fever of unknown origin in Taiwan. – Infection, 34, 2006, № 2, 75-80.
20. 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.
21. 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.
22. Durack, D. T. et al. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. – Curr. Clin. Top. Infect. Dis., 1991, № 11, 35-51.
23. Efsthathiou, S.P. et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. – Eur. J. Intern. Med., 21, 2010, № 2, 137-143.
24. Ergonul, O. et al. Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities. – J. Infect., 50, 2005, № 1, 1-5.
25. Ethical Issues in Patient Safety Research: Interpreting Existing Guidance. – World Health Organization (WHO), 2013, 41 pages.
26. Goto, M. et al. A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever. – Intern. Med., 46, 2007, № 1, 17-22.
27. Horowitz, H. W. Fever of unknown origin or fever of too many origins? – N. Engl. J. Med., 368, 2013, № 3, 197-199.
28. Jung, A. et al. Unexplained fever – analysis of 233 cases in a referral hospital. – Indian. J. Med. Sci., 53, 1999, № 12, 535-544.
29. Kazanjian, P. H. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. – Clin. Infect. Dis., 15, 1992, № 6, 968-973.
30. 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.
31. Knockaert, D. C. et al. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. – J. Intern. Med., 253, 2003, № 3, 263-275.
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. Liu, K. S. et al. Fever of unknown origin: a retrospective study of 78 adult patients in Taiwan. – J. Microbiol. Immunol. Infect., 36, 2003, № 4, 243-247.
34. Mete, B. et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. – Int. J. Med. Sci., 9, 2012, № 8, 682-689.
35. Naito, T. et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. – BMJ Open, 3, 2013, № 12, e003971.
36. Petersdorf, R. G. et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. – Medicine (Baltimore), 40, 1961, № 1, 1-30.
37. Saltoglu, N. et al. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. – J. Infect., 48, 2004, № 1, 81-85.
38. Shi, X. C. et al. Major causes of fever of unknown origin at Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years. – Chin. Med. J., 126, 2013, № 5, 808-812.
39. Shoji, S. et al. Fever of unknown origin: a review of 80 patients from the Shin'etsu area of Japan from 1986-1992. – Intern. Med., 33, 1994, № 2, 74-76.
40. Tabak, F. et al. Fever of unknown origin in Turkey. – Infection, 31, 2003, № 6, 417-420.
41. Turkulov, V. et al. Fever of unknown origin in elderly patients. – Srp. Arh. Celok. Lek., 139, 2011, № 1-2, 64-68.
42. Vanderschueren, S. et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. – Arch. Intern. Med., 163, 2003, № 9, 1033-1041.
43. Zamir, D. et al. Fever of unknown origin in Israel. – Acta Clin. Belg., 58, 2003, № 6, 356-359.
44. Zhiyong, Z. et al. Fever of unknown origin: a report from China of 208 cases. – Int. J. Clin. Pract., 57, 2003, № 7, 592-596.